



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I670267 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：103123815

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 10 日

(51) Int. Cl.:

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30) 優先權：2013/07/10

世界智慧財產權組織

PCT/JP2013/068902

(71) 申請人：日商明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
日本(72) 發明人：菊地千佳 KIKUCHI, CHIKA (JP)；田端祐二 TABATA, YUJI (JP)；山川建
YAMAKAWA, TAKERU (JP)；松平崇 MATSUHIRA, TAKASHI (JP)；渡部直子
WATANABE, NAOKO (JP)；久保田那月 KUBOTA, NATSUKI (JP)；金田香織
KANEDA, KAORI (JP)

(74) 代理人：蔡坤財；李世章

(56) 參考文獻：

EP 0806419A1

J. Med. Chem., 2005, 48 (22), pp 7075-7079

審查人員：簡正芳

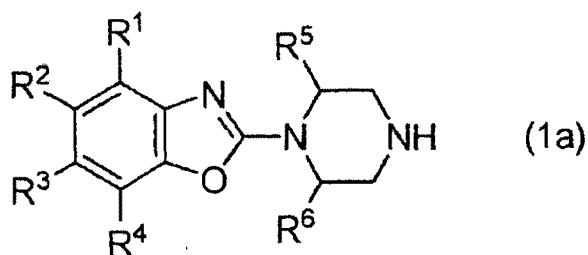
申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 271 頁

(54) 名稱

新穎 P D E 4 抑制劑

(57) 摘要

本發明提供一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係以通式(1a)表示。惟，式中的 R¹~R⁶ 各自獨立地表示烷基等。



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】

新穎 PDE4 抑制劑

【技術領域】

【0001】 本發明係關於 PDE4 抑制劑。

【先前技術】

【0002】 磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE)，係在將重要的細胞內第二傳訊者亦即環核苷酸 (cAMP 或 cGMP) 分解而使其去活化的過程中擔任重要角色之酵素。分解 cAMP 之 PDE 分類成數種的同功異構酶，其中的第 4 型之 PDE (PDE4)，為存在於許多發炎細胞、免疫細胞中主要的 cAMP 分解酵素之一 (參照非專利文獻 1: Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 1-13, 2002)。

【0003】 已知 PDE4 抑制劑，由於會抑制在發炎串級 (inflammatory cascade) 中發揮重要角色之腫瘤壞死因子 TNF- α 等各種細胞介素的產生、放出，而在 TNF- α 等所參與之各種發炎性疾病的治療上係為有用 (參照非專利文獻 1: Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 1-13, 2002)。又，PDE4 抑制劑除了有報告指出不僅只對呼吸系統之發炎且對於皮膚之發炎也顯示出效果之外，亦有報告指出對精神疾病也顯示出效果 (參照非專利文獻 1: Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 1-13, 2002)。

【0004】 已知作為 PDE 抑制劑的茶鹼，從以往就用於氣喘之治療 (參照非專利文獻 2: British Journal of

Pharmacology,155,308-315,2008)。近年來強力的 PDE4 抑制劑亦即羅氟司特 (roflumilast) 除了在歐美作為慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的治療藥受到認可、使用 (參照非專利文獻 3: British Journal of Pharmacology,163,53-67,2011) 之外,亦教示了在動物模式下對於間質性肺炎 (特發性肺纖維化等) 的有效性 (參照非專利文獻 4: British Journal of Pharmacology,156,534-544,2009)。又, PDE 抑制劑亦即阿普斯特 (apremilast) 有報告指出在臨床試驗中對於關節炎性乾癬、尋常性乾癬具有效果 (參照非專利文獻 5: Amadeu G. and Richard S.R., Expert Opin. Ther. Patents, August 2013 ,Vol.23, No.8, 997-1016.)。除此之外,除了正在對於種種的發炎性疾病 (發炎性腸病、克隆氏病、多發性硬化症、風濕、異位性皮膚炎、類肉瘤病) 實施 PDE4 抑制劑的臨床試驗之外,在非臨床試驗中亦指出可能對於全身性紅斑性狼瘡有效 (參照非專利文獻 1: Expert Opin. Investig. Drugs,11,1-13,2002、非專利文獻 6: BMC Medicine,11,96,2013)。並且, PDE4 抑制劑中亦有多種具有中樞作用之化合物,亦有對於憂鬱症、巴金森症、學習及記憶障礙、阿茲海默症之效果的報告 (參照非專利文獻 1: Expert Opin. Investig. Drugs,11,1-13,2002、非專利文獻 6: BMC Medicine,11,96,2013)。如此一來,就 PDE4 抑制劑可能顯示有效果的疾病而言,可舉出有氣喘、COPD、間質性肺炎、發炎性腸病、克隆氏病、多發性硬化症、風濕、異位性皮膚炎、關節炎性乾癬、尋常性乾癬、類肉瘤病、全身性紅斑性狼瘡、憂鬱症、學習及記憶障礙、巴金森症、阿

茲海默症等。

【0005】 又，關於與本發明之有效成分亦即苯并噁唑衍生物具有類似結構之化合物對於血清素 5-HT₃ 之活性，雖然在專利文獻 1（日本特開平 6-345744 號公報）、專利文獻 2（日本特開平 10-29987 號公報）有記載，但是沒有關於具有 PDE4 抑制活性的記載。

[先前技術文獻]

(專利文獻)

● 【0006】

專利文獻 1：日本特開平 6-345744 號公報

專利文獻 2：日本特開平 10-29987 號公報

(非專利文獻)

● 【0007】

非專利文獻 1：Dyke H.J. and Montana J.G., Expert Opin. Investig. Drugs,11,1-13,2002

● 非專利文獻 2：Spina D, British Journal of Pharmacology,155,308-315,2008

非專利文獻 3：Klaus F.R., British Journal of Pharmacology,163,53-67,2011

非專利文獻 4：Cortijo J et al., British Journal of Pharmacology,156,534-544,2009

非專利文獻 5：Amadeu G. and Richard S.R., Expert Opin. Ther. Patents, August 2013 ,Vol.23, No.8, 997-1016.

非專利文獻 6：Kumar N. et al. BMC Medicine,11,96,2013

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0008】 然而，此等 PDE4 抑制劑有多種亦具有催吐性之化合物，亦有報告出濃度相關性的嘔吐、噁心等副作用。於是，正尋求能夠避免此等之副作用的 PDE4 抑制劑，認為如此的藥劑可成為優異的發炎性疾病（呼吸器疾病、皮膚疾病）、中樞疾病之預防、治療劑。

【0009】 本發明所欲解決之問題為提供一種化合物，其具有優異的 PDE4 抑制活性且作為醫藥是有用的。

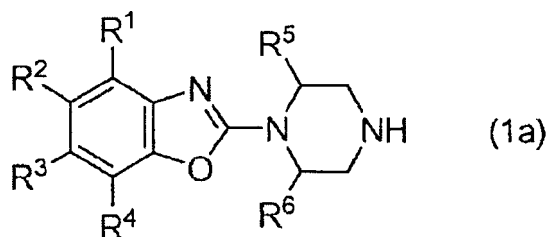
[解決問題之技術手段]

【0010】 本案發明人，為了解決上述問題而進行深入研究的結果，發現具有哌啶環之苯并噁唑衍生物、或是其藥理上可容許的鹽具有優異的 PDE4 抑制活性，完成了本發明。

亦即，本發明為：

{ 1 }

一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係以通式 (1a) 表示；



[式中，R¹、R²、R³及 R⁴各自獨立地表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羥基；羧基；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多

環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環基；
 二 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷氧基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷硫基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷羰基；單 C₁₋₆ 烷胺羰基；二 C₁₋₆ 烷胺羰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧羰基；以及，亦可被取代之脛胺羰基；
 R⁵ 和 R⁶ 各自獨立地表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基；

惟，下述情況除外：R¹ 為羧基的情況；R¹、R²、R³ 及 R⁴ 同時為氫原子的情況；R⁵ 和 R⁶ 同時為氫原子的情況〕。

〔 2 〕

如〔 1 〕所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽，其中，

R² 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；以及，亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基。

〔 3 〕

如〔 1 〕所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽，其中，

R¹ 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之

包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代之 C_{1-6} 的烷氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷硫基；以及，亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

R^2 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；

R^3 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、亦可被取代之 C_{1-6} 烷基及亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C_{1-6} 烷胺基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷胺基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷氧基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷羰基；單 C_{1-6} 烷胺羰基；二 C_{1-6} 烷胺羰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧羰基以及亦可被取代之羥胺羰基。

[4]

一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其選自：

(S) -5-氯-7-異丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙醯基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 meso-5-氯-2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)-7-甲基 苯并噁唑、
 (S) -5-氟-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-溴-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-異丙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙氧羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丁基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -2-(2-正丁基哌啶-1-基)-5-氯-7-乙基 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-乙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-(呋喃-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-2-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯基 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基) 苯并噁
 唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嗎啉-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(哌啶-1-基) 苯并噁唑、
 (S) -5-氯-7-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

- (S)-5-氯-7-(環戊胺基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-二乙胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-二甲胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(環戊氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-乙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙氧基苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-環戊基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-7-正丁基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-4-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(5-甲基咪喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-環己基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-異丁基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環己基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環己氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環丙基甲氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(異噻唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嘧啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

● (S)-5-氯-7-(5-氰基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-胺甲酰基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

● (S)-5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氟噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-甲基噻唑-4-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯氧基苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氯噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-7-苄基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-(羟甲基)噻唑-4-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-硝基噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

5-氯-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-7-(四氢呋喃-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(4-氟苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三

氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙基 苯并噁唑、

- (S) -5-氯-7-二甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-二乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羟胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1,2,4-噁二唑-3-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(4,5-二氫噁唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(咪唑-2-基)苯并咪唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并咪唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并咪唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(咪唑-2-基)苯并咪唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并咪唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并咪唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯并咪唑、

(S)-5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并咪唑、

(S)-5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并咪唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并咪唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并咪唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并咪唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(甲磺酰基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)

苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲硫基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲磺醯基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-6-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-羥基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

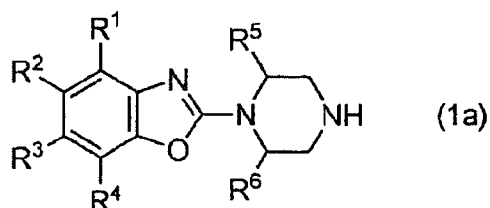
- (S) -4-溴-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (R) -6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-甲基-5-(吡咯啉-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-甲基-5-(噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- 5-氯-2-(哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三

氟甲基) 苯并噁唑、及

(R)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑。

{ 5 }

一種 PDE4 抑制劑，其含有以通式 (1a) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分；



[式中，R¹、R²、R³ 及 R⁴ 各自獨立地表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羥基；羧基；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環基；二 C₁₋₆ 烷胺基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷胺基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷氧基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷硫基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷羰基；單 C₁₋₆ 烷胺羰基；二 C₁₋₆ 烷胺羰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧羰基；以及，亦可被取代之羥胺羰基；

R^5 和 R^6 各自獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基]。

[6]

如 [5] 所述之 PDE4 抑制劑，其中，

R^2 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基。

[7]

如 [5] 所述之 PDE4 抑制劑，其中，

R^1 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷硫基；以及，亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

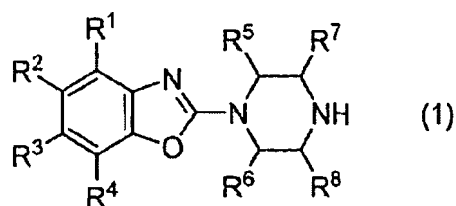
R^2 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；

R^3 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、亦可被取代之 C_{1-6} 烷基、及亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基所成群組；

R^4 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之

C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C₁₋₆ 烷胺基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷胺基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷氧基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷羰基；單 C₁₋₆ 烷胺羰基；二 C₁₋₆ 烷胺羰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧羰基；以及，亦可被取代之羥胺羰基。

〔8〕一種 PDE4 抑制劑，其含有以通式（1）表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分；



〔式中，R¹ 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷硫基；以及，亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；

R² 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；以及，亦可被取代之

包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；

R^3 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、亦可被取代之 C_{1-6} 烷基、及亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C_{1-6} 烷胺基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷胺基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷氧基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷羰基；單 C_{1-6} 烷胺羰基；二 C_{1-6} 烷胺羰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧羰基；以及，亦可被取代之羥胺羰基；

$R^5 \sim R^8$ 各自獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基]。

[9]

一種 PDE4 抑制劑，其含有如 [4] 所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[10]

一種醫藥組成物，其含有如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[11]

一種醫藥組成物，其含有如 [5] ~ [9] 中任一項所述之 PDE4 抑制劑作為有效成分。

[12]

一種起因於 PDE4 之疾病的治療劑，其含有如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[13]

一種 PDE4 之抑制方法，其係對患者投予如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽。

[14]

一種起因於 PDE4 之疾病的治療方法，其係對患者投予如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽。

[15]

如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽，其使用於抑制 PDE4。

[16]

如 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽，其使用於治療起因於 PDE4 之疾病。

[17]

一種 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽之用途，其是用以製造 PDE4 抑制劑。

[18]

一種 [1] ~ [4] 中任一項所述之化合物或是其藥理上可

容許的鹽之用途，其是用以製造起因於 PDE4 之疾病的治療劑。

[發明之效果]

【0011】 本發明之以通式(1)表示之化合物或是其藥理學上可容許的鹽，具有優異的 PDE4 抑制作用，而有用於治療或預防起因於 PDE4 之各種疾病。就起因於 PDE4 之疾病而言，可舉出例如：氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、間質性肺炎、發炎性腸病、克隆氏病、多發性硬化症、風濕、異位性皮膚炎、關節炎性乾癬、尋常性乾癬、類肉瘤病、全身性紅斑性狼瘡、憂鬱症、學習及記憶障礙、巴金森症、阿茲海默症等。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

【0012】 以下，具體地說明關於在本說明書中所使用的用語。

【0013】 本說明書中，所謂的鹵素原子，意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，較佳為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0014】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷基，意指碳數 1~6 之直鏈狀或是支鏈狀的烷基。就 C₁₋₆ 烷基而言，可舉出例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、正己基，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基。

【0015】 在本說明書中，所謂的 C₃₋₇ 環烷基，意指碳數 3~7 之環狀的烷基。就 C₃₋₇ 環烷基而言，可舉出例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基，較佳為環丙基、環戊基、

環己基。

【0016】 在本說明書中，所謂的 C_{6-10} 單環或多環式芳基，意指碳數 6~10 之單環或多環式芳香族烴基。就 C_{6-10} 單環或多環式芳基而言，可舉出例如：苯基、萘基，較佳為苯基。

【0017】 在本說明書中，所謂的 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基，意指具有碳數 7~11 之單環或多環式芳香族烴基的烷基。就 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基而言，可舉出例如：苜基、萘甲基，較佳為苜基。

● 【0018】 在本說明書中，所謂的 4~10 員之單環或二環式雜環基，意指包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環。就 4~10 員之單環或二環式雜環基而言，可舉出例如：四氫呋喃基、吡咯啉基、哌啉基、嘔啞啉基、嗎啉基、噻吩基、呋喃基、吡啞基、嘔啞基、異嘔啞基、嘔二啞基、噻啞基、異噻啞基、咪啞基、1,2,3-三啞基、1,2,4-三啞基、吡啞基、嘍啞基、氮丙啞基、四啞基、喹啉基、異喹啉基，較佳為吡咯啉基、嗎啉基、噻吩基、呋喃基、吡啞基、嘔啞基、異嘔啞基、嘔二啞基、噻啞基、異噻啞基、咪啞基、三啞基、吡啞基、嘍啞基。

● 【0019】 在本說明書中，所謂的二 C_{1-6} 烷胺基，意指經 2 個上述 C_{1-6} 烷基所取代之胺基。就二 C_{1-6} 烷胺基而言，可舉出例如：二甲胺基、二乙胺基、甲基乙胺基，較佳為二甲胺基、二乙胺基。

【0020】 在本說明書中，所謂的 C_{3-7} 環烷胺基，意指經上述 C_{3-7} 環烷基所取代之胺基。就 C_{3-7} 環烷胺基而言，可舉出例

如：環丁胺基、環戊胺基、環己胺基，較佳為環戊胺基。

【0021】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷氧基，意指由經上述 C₁₋₆ 烷基所取代之氧原子形成的基。就 C₁₋₆ 烷氧基而言，可舉出例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基，較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基。

【0022】 在本說明書中，所謂的 C₃₋₇ 環烷氧基，意指由經上述 C₃₋₇ 環烷基所取代之氧原子形成的基。就 C₃₋₇ 環烷氧基而言，可舉出例如：環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基，較佳為環戊氧基、環己氧基。

【0023】 在本說明書中，所謂的 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基，意指由經上述 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基所取代之氧原子形成的基。就 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基而言，可舉出例如：苯氧基、萘氧基，較佳為苯氧基。

【0024】 在本說明書中，所謂的 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷氧基，意指由經上述 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基所取代之氧原子形成的基。就 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷氧基而言，可舉出例如：苕氧基、萘甲氧基，較佳為苕氧基。

【0025】 在本說明書中，所謂的 4~10 員之單環或二環式雜環氧基，意指由經上述 4~10 員之單環或二環式雜環基所取代之氧原子形成的基。就 4~10 員之單環或二環式雜環氧基而言，可舉出例如：噻唑氧基、咪唑氧基，較佳為噻唑氧基。

【0026】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷硫基，意指由經上述 C₁₋₆ 烷基所取代之硫原子形成的基。就 C₁₋₆ 烷硫基而言，可舉出例如：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基，較佳為甲硫

基。

【0027】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷磺醯基，意指經上述 C₁₋₆ 烷基所取代之磺醯基。就 C₁₋₆ 烷磺醯基而言，可舉出例如：甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基，較佳為甲磺醯基。

【0028】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷羰基，意指經上述 C₁₋₆ 烷基所取代之羰基。就 C₁₋₆ 烷羰基而言，可舉出例如：乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、丁基羰基，較佳為乙醯基。

【0029】 在本說明書中，所謂的單 C₁₋₆ 烷胺羰基，意指經 1 個上述 C₁₋₆ 烷基所取代之胺羰基。就單 C₁₋₆ 烷胺羰基而言，可舉出例如：甲胺羰基、乙胺羰基、丙胺羰基，較佳為甲胺羰基、乙胺羰基。

【0030】 在本說明書中，所謂的二 C₁₋₆ 烷胺羰基，意指經 2 個上述 C₁₋₆ 烷基所取代之胺羰基。就二 C₁₋₆ 烷胺羰基而言，可舉出例如：二甲胺羰基、二乙胺羰基、二丙胺羰基，較佳為二甲胺羰基、二乙胺羰基。

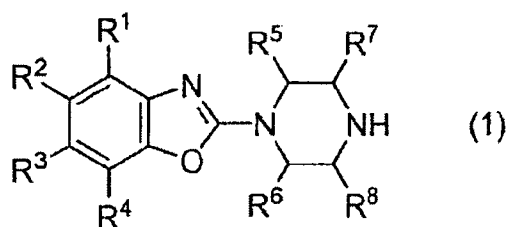
【0031】 在本說明書中，所謂的 C₁₋₆ 烷氧羰基，意指經上述 C₁₋₆ 烷氧基所取代之羰基。就 C₁₋₆ 烷氧羰基而言，可舉出例如：甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、異丙氧羰基，較佳為乙氧羰基。

【0032】 在本說明書中，所謂的羥胺羰基，意指經胺基所取代之羰基，而該胺基是經羥基所取代。

【0033】 在本說明書中，設為「亦可被取代」時，此時的取代基，只要是於各自的基上可取代的基，則任一種皆可，於各自的基上亦可具有 1 個以上的取代基。就可取代的基而言，

可舉出例如：鹵素原子、氰基、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、胺羰基、酮基、硝基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷磺醯基、C₆₋₁₀ 芳基。另外，所謂的羥基 C₁₋₆ 烷基，例如意指經羥基所取代之 C₁₋₆ 烷基，例如為羥甲基。又，就經氟原子所取代之 C₁₋₆ 烷基而言，例如可舉出：三氟甲基、三氟乙基，就經氟原子所取代之 C₁₋₆ 烷氧基而言，可舉出三氟甲氧基。

【0034】 本發明之一實施形態為一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係以通式 (1) 表示。



於通式 (1) 中，R¹ 所表示之基為：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷硫基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基，較佳為氫原子、氟原子、碘原子、氰基、甲基、三氟甲基、環丙基、苯基、呋喃基、吡啶基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲磺醯基，更佳為氫原子、氟原子、碘原子、氰基、甲基、三氟甲基、環丙基、苯基、呋喃基、吡啶基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲磺醯基。

【0035】 於通式 (1) 中，R² 所表示之基為：氫原子；鹵素原

子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基，較佳為氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、三氟甲基、吡咯啉基、噻吩基，更佳為氫原子、氟原子、氯原子、氰基、甲基、三氟甲基、噻吩基。

【0036】 於通式 (1) 中， R^3 所表示之基為：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基，較佳為氫原子、氟原子、碘原子、羥基、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基，又較佳為氫原子、氟原子、氰基、甲基。

【0037】 於通式 (1) 中， R^4 所表示之基為：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C_{1-6} 烷胺基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷胺基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷氧基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷羰基；單 C_{1-6} 烷胺羰基；二 C_{1-6} 烷胺羰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧羰基；亦可被取代之羥胺羰基，較佳為氫原子、溴原子、羧基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、羥甲基、環己基甲基、甲氧基

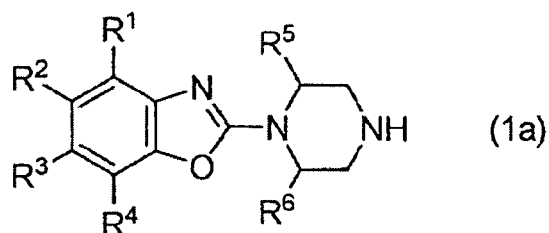
甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、
 羥甲基苯基、氟苯基、苄基、萘基、四氫呋喃基、吡咯啉基、
 酮基吡咯啉基、哌啉基、嘔啞啉基、酮基嘔啞啉基、嗎啉基、
 噻吩基、氟噻吩基、氯噻吩基、呋喃基、甲基呋喃基、吡啶
 基、甲基吡啶基、嘔啞基、異嘔啞基、嘔二啞基、噻啞基、
 氯噻啞基、氟基噻啞基、甲基噻啞基、羥甲基噻啞基、胺甲
 醯基噻啞基、硝基噻啞基、異噻啞基、咪啞基、甲基咪啞基、
 三啞基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氟基吡啶基、甲基
 吡啶基、嘧啶基、氮丙啶基、四啞基、喹啉基、異喹啉基、
 二甲胺基、二乙胺基、環戊胺基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、
 異丙氧基、三氟甲氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基、環戊氧
 基、環己氧基、苯氧基、噻啞氧基、甲磺醯基、乙醯基、甲
 胺羰基、乙胺羰基、二甲胺羰基、二乙胺羰基、乙氧羰基、
 羥胺羰基，更佳為氫原子、溴原子、甲基、乙基、正丙基、
 異丙基、正丁基、甲氧基甲基、環丙基、環己基、苯基、羥
 甲基苯基、氟苯基、吡咯啉基、嗎啉基、噻吩基、氟噻吩基、
 氯噻吩基、呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基、嘔啞基、異嘔啞
 基、嘔二啞基、噻啞基、氯噻啞基、氟基噻啞基、甲基噻啞
 基、羥甲基噻啞基、胺甲醯基噻啞基、硝基噻啞基、異噻啞
 基、咪啞基、三啞基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氟基
 吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、二甲胺基、二乙胺基、乙氧
 基、丙氧基、異丙氧基、環丙基甲氧基、環戊氧基、環己氧
 基、甲磺醯基、乙氧羰基。

【0038】 於通式 (1) 中， R^5 及 R^6 所表示之基，各自獨立地

為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，較佳為氫原子、甲基、乙基、異丙基、正丁基、異丁基，更佳為氫原子、甲基。

【0039】 於通式 (1) 中，R⁷ 及 R⁸ 所表示之基，各自獨立地為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，較佳為氫原子、甲基。

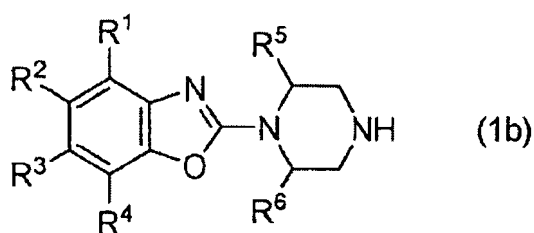
【0040】 根據本發明之較佳態樣，以通式 (1) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽，亦可為以通式 (1a) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽。



此處，通式 (1a) 中，R¹、R²、R³ 及 R⁴ 各自獨立地為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羥基；羧基；氰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環基；二 C₁₋₆ 烷胺基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷胺基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代之 C₃₋₇ 環烷氧基；亦可被取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 4~10 員的單環或二環式雜環氧基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷硫基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷羰基；單 C₁₋₆ 烷胺羰基；二

C₁₋₆ 烷胺羰基；亦可被取代之 C₁₋₆ 烷氧羰基；以及，亦可被取代之羧胺羰基；R⁵ 和 R⁶ 各自獨立地為氫原子或 C₁₋₆ 烷基。惟，下述情況除外：R¹ 為羰基的情況；R¹、R²、R³ 及 R⁴ 同時為氫原子的情況；R⁵ 和 R⁶ 同時為氫原子的情況。

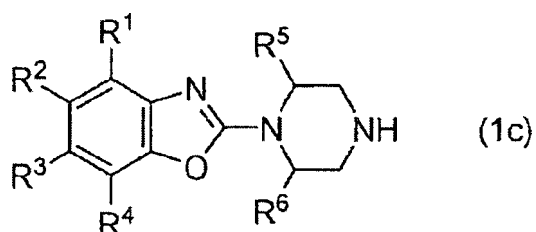
【0041】 又，以通式 (1) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽，亦可為以通式 (1b) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽。



此處，通式 (1b) 中，R¹、R²、R³ 及 R⁴ 各自獨立地為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、羥基、羰基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、三氟甲基、羥甲基、環己基甲基、甲氧基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、羥甲基苯基、氟苯基、苄基、萘基、四氫呋喃基、吡咯啉基、酮基吡咯啉基、哌啉基、噁唑啉基、酮基噁唑啉基、嗎啉基、噻吩基、氟噻吩基、氯噻吩基、呋喃基、甲基呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、氯噻唑基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、羥甲基噻唑基、胺甲醯基噻唑基、硝基噻唑基、異噻唑基、咪唑基、甲基咪唑基、三唑基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、氮丙啶基、四唑基、喹啉基、異喹啉基、二甲胺基、二乙胺基、環戊胺基、

甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基、環戊氧基、環己氧基、苯氧基、噻唑氧基、甲硫基、甲磺醯基、乙醯基、甲胺羰基、乙胺羰基、二甲胺羰基、二乙胺羰基、乙氧羰基、以及羥胺羰基； R^5 和 R^6 各自獨立地為氫原子、甲基、乙基、異丙基、正丁基、異丁基； R^7 和 R^8 同時為氫原子。惟，下述情況除外： R^1 為羧基的情況； R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 同時為氫原子的情況； R^5 和 R^6 同時為氫原子的情況。

● **【0042】** 並且，以通式 (1) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽，亦可為以通式 (1c) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽。



此處，通式 (1c) 中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自獨立地為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、甲氧基甲基、三氟甲基、環丙基、環己基、苯基、羥甲基苯基、氟苯基、吡咯啶基、嗎啉基、噻吩基、氟噻吩基、氯噻吩基、呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基、嘔啶基、異嘔啶基、嘔二啶基、噻啶基、氯噻啶基、氟噻啶基、甲基噻啶基、羥甲基噻啶基、胺甲醯基噻啶基、硝基噻啶基、異噻啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、二甲胺基、二乙胺基、甲氧

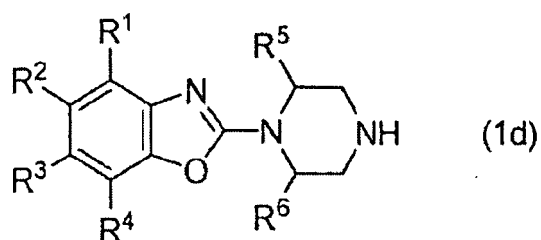
基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基、環丙基甲氧基、環戊氧基、環己氧基、甲硫基、甲磺醯基、以及乙氧羰基； R^5 和 R^6 各自獨立地為氫原子或甲基。惟，下述情況除外： R^1 為羧基的情況； R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 同時為氫原子的情況； R^5 和 R^6 同時為氫原子的情況。

【0043】 又，通式 (1c) 中，較佳的是 R^2 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；以及亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基； R^5 和 R^6 各自獨立地為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

【0044】 並且，通式 (1c) 中，更佳的是 R^2 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、三氟甲基、吡咯啉基、噻吩基； R^5 和 R^6 各自獨立地為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、甲基、乙基、異丙基、正丁基、以及異丁基。

【0045】 接著，通式 (1c) 中，又更佳的是 R^2 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氟原子、氯原子、氰基、甲基、三氟甲基、噻吩基； R^5 和 R^6 各自獨立地為氫原子或甲基。

【0046】 特別是，以通式 (1) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽，亦可為以通式 (1d) 表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽。



此處，通式 (1d) 中， R^1 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷硫基；以及，亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基； R^2 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基； R^3 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基； R^4 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代之 C_{7-11} 單環或多環式芳烷基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C_{1-6} 烷胺基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷胺基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧基；亦可被取代之 C_{3-7} 環烷氧基；亦可被取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳氧基；亦可被取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷羰基；單 C_{1-6} 烷胺羰基；二 C_{1-6} 烷胺羰基；亦可被取代之 C_{1-6} 烷氧羰基；以及，亦可被取代之羥胺羰基； R^5 和 R^6 各自

獨立地為氫原子或 C₁₋₆ 烷基；惟，R⁵ 和 R⁶ 同時為氫原子的情況除外。

【0047】 通式 (1d) 中，較佳的是 R¹ 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、碘原子、氰基、甲基、三氟甲基、環丙基、苯基、呋喃基、吡啶基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、以及甲磺醯基；R² 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、甲基、三氟甲基、吡咯啉基、噻吩基；R³ 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、碘原子、羥基、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基；R⁴ 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、溴原子、羧基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、羥甲基、環己基甲基、甲氧基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、羥甲基苯基、氟苯基、苄基、萘基、四氫呋喃基、吡咯啉基、酮基吡咯啉基、哌啶基、嘔啞啞基、酮基嘔啞啞基、嗎啉基、噻吩基、氟噻吩基、氯噻吩基、呋喃基、甲基呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基、嘔啞基、異嘔啞基、嘔二啞基、噻啞基、氯噻啞基、氰基噻啞基、甲基噻啞基、羥甲基噻啞基、胺甲醯基噻啞基、硝基噻啞基、異噻啞基、咪啞基、甲基咪啞基、三啞基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、甲基吡啶基、嘔啞基、氮丙啶基、四啞基、喹啉基、異喹啉基、二甲胺基、二乙胺基、環戊胺基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基、環丙基甲氧基、環丙氧基、環戊氧基、環己氧基、苯氧基、噻啞氧基、甲磺醯基、

乙醯基、甲胺羰基、乙胺羰基、二甲胺羰基、二乙胺羰基、乙氧羰基、以及羥胺羰基； R^5 和 R^6 各自獨立地為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、甲基、乙基、異丙基、正丁基、以及異丁基。

【0048】 又，通式 (1d) 中，更佳的是 R^1 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、碘原子、氰基、甲基、三氟甲基、環丙基、苯基、呋喃基、吡啶基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、以及甲磺醯基； R^2 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯原子、氰基、甲基、三氟甲基、噻吩基； R^3 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、氟原子、氯基、以及甲基； R^4 為選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、溴原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、甲氧基甲基、環丙基、環己基、苯基、羥甲基苯基、氟苯基、吡咯啶基、嗎啉基、噻吩基、氟噻吩基、氯噻吩基、呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基、嘔啶基、異嘔啶基、嘔二啶基、噻啶基、氯噻啶基、氟噻啶基、甲基噻啶基、羥甲基噻啶基、胺甲醯基噻啶基、硝基噻啶基、異噻啶基、咪啶基、三啶基、吡啶基、氯吡啶基、氟吡啶基、氰基吡啶基、甲基吡啶基、嘧啶基、二甲胺基、二乙胺基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙基甲氧基、環戊氧基、環己氧基、甲磺醯基、以及乙氧羰基； R^5 和 R^6 各自獨立地為氫原子或甲基。

【0049】 作為以通式 (1) 表示之化合物，例如可舉出下列之化合物或是其鹽，但本發明並非限定於此等之特定例。

- (S) -5-氯-7-異丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙醯基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- meso-5-氯-2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)-7-甲基 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-溴-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-異丙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙氧羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丁基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -2-(2-正丁基哌啶-1-基)-5-氯-7-乙基 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-乙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(呋喃-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯基 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基) 苯并噁唑、
- 唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嗎啉-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

- (S)-5-氯-7-(環戊胺基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-二乙胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-二甲胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(環戊氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-乙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙氧基苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-環戊基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-7-正丁基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-4-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(5-甲基咪喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑、
- (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-環己基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-異丁基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環己基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環己氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環丙基甲氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(異噻唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嘧啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氟基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(3-氟基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氟噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-甲基噻唑-4-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯氧基苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-氯噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-7-苄基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(5-(羥甲基)噻唑-4-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-硝基噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

5-氯-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-7-(四氫呋喃-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-7-(4-氟苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三

氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙基 苯并噁唑、

- (S) -5-氯-7-二甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-二乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-脛胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1,2,4-噁二唑-3-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(4,5-二氫噁唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S)-5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(甲磺酰基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-4-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)

苯并喹啉、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲硫基)-7-(吡啶-2-基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲磺酰基)-7-(吡啶-2-基)苯并喹啉、

(S)-6-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并喹啉、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并喹啉、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并喹啉、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并喹啉、

(S)-5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并喹啉、

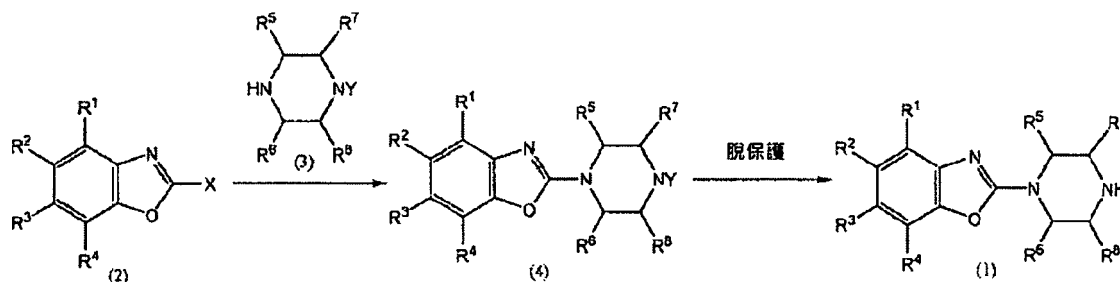
(S)-5-氯-6-羟基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并喹啉、

- (S) -4-溴-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (R) -6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-甲基-5-(吡咯啉-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-甲基-5-(噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- 5-氯-2-(哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑、
- (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三

氟甲基) 苯并呋啶、及

(R)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基) 苯并呋啶。

【0050】 本實施形態的以通式(1)表示之化合物能夠藉由種種方法來製造，可以藉由以下所示之代表性的方法來製造。



能夠藉由使以通式(2)[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 亦包含較佳態樣，與通式(1)中者同義，X表示鹵素原子、硫醇基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、苯氧基等脫離基]表示之化合物，與相對於以通式(2)表示之化合物的莫耳數為1當量~50當量之以通式(3)[式中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 亦包含較佳態樣，與通式(1)中者同義，Y表示胺基之保護基]表示之環式二胺進行反應，獲得以通式(4)[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 ，亦包含較佳態樣在內，與通式(1)中者同義，Y與通式(3)中者同義]表示之化合物，其次，將保護基亦即Y以適當的方法除去，而獲得以通式(1)表示之化合物。就胺基之保護基而言，例如能夠使用記載於T.W.Greene著((John Wiley and Sons),1991年)之“Protective Groups in Organic Synthesis”的三級丁氧羰基、苄氧羰基等。

【0051】 就上述製造方法中使用之溶劑而言，能夠使用二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯、四氫呋喃、乙醚、二甲氧

乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷等。反應溫度為 $-50\sim 200$ °C，較佳為選自 $0\sim 150$ °C的範圍，反應時間為5分鐘~48小時，較佳為在30分鐘~20小時的範圍進行。在促進反應之目的或是以溫和的條件進行反應之目的下，於上述製造方法中，亦可加入添加物（例如：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺等）。

【0052】 依據本法而製造的以通式（4）表示之化合物，亦能對各個取代基（ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及 R^8 ）施以官能基轉換，而衍生成在本發明之範圍內的其他化合物。例如可舉出藉由使用金屬觸媒之各種偶合反應等來導入官能基。作為代表性的偶合反應之例，可舉出：熊田-玉尾-Corriu 偶合、右田-小杉-Stille 偶合、鈴木-宮浦偶合、根岸偶合、Buchwald-Hartwig 偶合等。

【0053】 本實施形態的以通式（1）表示之化合物，除了游離鹼形態之外，亦能夠以酸加成鹽之形態存在。就酸加成鹽而言，可舉出例如：氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸等之鹵化氫酸鹽；硫酸、硝酸、磷酸、過氧化氫酸、碳酸等之無機酸鹽；乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、羥乙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、草酸、苯甲酸、杏仁酸(mandelic acid)、丁酸、馬來酸、丙酸、甲酸、蘋果酸等之有機羧酸鹽；天門冬胺酸、麩胺酸等之酸性胺基酸鹽；甲磺酸等之烷基磺酸鹽；對甲苯磺酸等之芳基磺酸鹽。

【0054】 本實施形態的以通式（1）表示之化合物，依取代基的種類而會有具有1或2個以上之不對稱碳的情況，由1或2個以上之不對稱碳而來的光學活性物質、非鏡像異構物、該

等之任意混合物、外消旋體等全部都包含在本發明之範圍內。又，於本發明之以通式(1)表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽中，亦包含對應之水合物或溶劑合物。就溶劑合物而言，例如可舉出異丙醇合物等。

【0055】 本實施形態的以通式(1)表示之化合物，可作為PDE4抑制劑使用。

【0056】 本發明之其他實施形態為一種醫藥組成物，其含有以通式(1)表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分。本實施形態之醫藥組成物，經口或是非經口之任一種投予途徑皆可，且能夠投予給人類或是人類以外之動物。因此，本實施形態之含有以通式(1)表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分之醫藥組成物，會作成對應投予途徑之適當的劑型。

【0057】 就上述醫藥組成物之例，具體而言可舉出：錠劑、丸劑、膠囊、顆粒劑、散劑、醃劑(elixir)、懸浮劑、乳劑、糖漿劑等經口劑；以及，注射劑、吸入劑、直腸投予劑、栓劑、塗劑、噴霧劑、軟膏劑、乳霜劑、貼劑等非經口劑。

【0058】 此等之各種製劑，可使用在藥學的領域中通常使用的賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、著色劑等依據常法來製造。

【0059】 本實施形態的醫藥組成物中之以通式(1)表示之化合物或是其藥理上可容許的鹽的含量雖然依其劑型而不同，但通常，換算成自由體的情況下，將醫藥組成物的全質量作為基準時為0.01~50質量%，較佳為0.05~20質量%。投予

量雖然在考慮到患者的年齡、體重、性別、疾病的差異、症狀的程度等，依個別的情況適當決定，但通常成人每日 0.1~1000mg，較佳為 1~300mg，將此 1 日投予 1 次或是分開投予數次。

[實施例]

【0060】 以下，針對本發明，使用實施例來詳細說明，但本發明並非限定於此等實施例。又，將實施例使用之原料化合物的製造法作為參考例來說明。

【0061】 以下，在實施例、參考例中所用的簡稱，其意思如下。

APCI：大氣壓化學離子化法

9-BBN：9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

ESI：電子噴灑離子化法

HOBT：1-羥基并三唑

Me4t-butylXphos：2-(二-三級丁基膦基)-3,4,5,6-四甲基

-2',4',6'-三異丙基聯苯

MIDA：N-甲基亞胺二乙酸

MS：質譜

n：直鏈狀

RockPhos：2-(二-三級丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2'-4'

-6'-三異丙基-1,1'-聯苯

tert：三級

RuPhos : 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯

(S)-Tol BINAP : (S)-(-)-2,2'-雙(二對甲苯基膦基)-1,1'-聯萘

THF : 四氫呋喃

XantPhos : 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽

WSCl : 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

【0062】 參考例 1

5-氯-7-異丙基-2-巰基苯并呋啶

(a) 4-氯-2-異丙基苯酚

將 2-異丙基苯酚 (1.36g)、2-胺基吡啶 (75mg, 0.08 當量) 以及硫醯氯 ($803 \mu\text{L}$, 1.0 當量) 溶解於甲苯 (20mL) 裡, 在 65°C 的油浴中攪拌 23 小時。添加水到反應液裡, 用乙酸乙酯萃取生成物, 用無水硫酸鎂將有機層乾燥後, 減壓餾除溶劑獲得粗生成物。用矽膠管柱層析法 (展開劑, 乙酸乙酯 : 己烷 = 1 : 15) 將此粗生成物精製, 獲得標題的化合物 1.29g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.14-3.21 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4 \text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$)

【0063】

(b) 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚

將於參考例 1 (a) 所獲得之 4-氯-2-異丙基苯酚 (1.29g) 溶解於乙酸 (4.8mL) 裡, 在冰浴下滴入另外製備好的硝酸溶液 (70%的硝酸 ($477 \mu\text{L}$) 與乙酸 (1.2mL) 的混合液)。滴

入結束後，於室溫攪拌 1.5 小時後，添加水，用乙酸乙酯萃取出生成物。將有機層用碳酸氫鈉水溶液洗淨之後，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑獲得粗生成物。用矽膠管柱層析法（展開劑，乙酸乙酯：己烷 = 1：15）將此粗生成物精製，獲得標題的化合物 882mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.38-3.45 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 10.97 (1H, s)

● **【0064】**

(c) 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚

將於參考例 1 (b) 所獲得之 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚 (881mg) 溶解於乙酸 (8.8mL) 以及乙醇 (8.8mL) 裡，添加硫化碳載 5% 鉑 (5% platinum on sulfide carbon) (264mg)，於室溫在氫氣氛下攪拌 30 分鐘。濾掉不溶物之後，藉由減壓餾除溶劑獲得標題的化合物 745mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.03-3.10 (1H, m), 6.63-6.65 (2H, m)

● **【0065】**

(d) 5-氯-7-異丙基-2-巰基苯并呋啶

將於參考例 1 (c) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚 (745mg) 溶解於乙醇 (13.4mL) 裡，添加二硫化碳 (6.7mL) 與氫氧化鉀 (120mg)，在 60°C 的油浴中攪拌 2 小時。從反應液減壓餾除溶劑之後，添加水到殘渣裡，並且用 5N 鹽酸調整成酸性。藉由過濾析出物並乾燥獲得標題的化合物 937mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J = 6.8$ Hz) ,
3.28-3.35 (1H, m) , 7.04 (1H, d, $J = 2$ Hz) , 7.09 (1H, d, $J = 2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 228 (M+H)⁺

【0066】 參考例 2

5-氯-7-甲氧基-2-巯基苯并噁唑

(a) 4-氯-2-甲氧基-6-硝基苯酚

使用 4-氯-2-甲氧基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0067】

(b) 2-胺基-4-氯-6-甲氧基苯酚

使用參考例 2 (a) 所獲得之 4-氯-2-甲氧基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s) , 6.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) , 6.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

【0068】

(c) 5-氯-7-甲氧基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 2 (b) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-甲氧基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 216 (M+H)⁺

【0069】 參考例 3

7-乙醯基-5-氯-2-巯基苯并噁唑

(a) 3'-胺基-5'-氯-2'-羥苯乙酮

使用 5'-氯-2'-羥基-3'-硝基苯乙酮取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 4.02-4.04 (2H, br s), 6.83 (1H, s), 7.08 (1H, s), 12.41 (1H, s)

【0070】

(b) 7-乙醯基-5-氯-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 3 (a) 所獲得之 3'-胺基-5'-氯-2'-羥苯乙酮取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.75 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 228 (M+H)⁺

【0071】 參考例 4

5-氟-7-甲基-2-巰基苯并噁唑

(a) 4-氟-2-甲基-6-硝基苯酚

使用 4-氟-2-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0072】

(b) 2-胺基-4-氟-6-甲基苯酚

使用參考例 4 (a) 所獲得之 4-氟-2-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.16 (3H, s), 6.16-6.20 (1H, m), 6.31 (1H, dd, $J = 2.4, 10.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 142 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0073】

(c) 5-氟-7-甲基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 4(b) 所獲得之 2-胺基-4-氟-6-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.42 (3H, s), 6.78-6.86 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 184 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0074】 參考例 5

5-溴-7-甲基-2-巯基苯并噁唑

(a) 4-溴-2-甲基-6-硝基苯酚

使用 4-溴-2-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0075】

(b) 2-胺基-4-溴-6-甲基苯酚

使用參考例 5(a) 所獲得之 4-溴-2-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.15 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.71 (1H, s)

【0076】

(c) 5-溴-7-甲基-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 5(b) 所獲得之 2-胺基-4-溴-6-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.31 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 243 (M+H) $^+$

【0077】 參考例 6

● 5-氯-7-異丙氧基-2-巰基苯并噁唑

(a) 4-氯-2-異丙氧基苯酚

使用 2-異丙氧基苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0078】

(b) 4-氯-2-異丙氧基-6-硝基苯酚

● 使用參考例 6(a) 所獲得之 4-氯-2-異丙氧基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0079】

(c) 2-胺基-4-氯-6-異丙氧基苯酚

使用參考例 6(b) 所獲得之 4-氯-2-異丙氧基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0080】

(d) 5-氯-7-異丙氧基-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 6(c) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-異丙氧基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 (6H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 4.85 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 242 (M-H) $^-$

【0081】 參考例 7

5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑

(a) 4-氯-2-乙基苯酚

使用 2-乙基苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0082】

(b) 4-氯-2-乙基-6-硝基苯酚

使用參考例 7(a) 所獲得之 4-氯-2-乙基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0083】

(c) 2-胺基-4-氯-6-乙基苯酚

使用參考例 7(b) 所獲得之 4-氯-2-乙基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0084】

(d) 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 7(c) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-乙基苯酚取代

2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 214 (M+H)⁺

【0085】 參考例 8

5-氯-7-氟基-2-巯基苯并噁唑

(a) 4-氯-2-氟基-6-硝基苯酚

使用 5-氯-2-羥苯甲腈取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0086】

(b) 2-胺基-4-氯-6-氟基苯酚

使用參考例 8 (a) 所獲得之 4-氯-2-氟基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0087】

(c) 5-氯-7-氟基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 8 (b) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-氟基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 209 (M-H)⁻

【0088】 參考例 9

7-溴-5-氯-2-巯基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-6-硝基苯酚

使用 2-溴-4-氯苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0089】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氯苯酚

使用參考例 9 (a) 所獲得之 2-溴-4-氯-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0090】

(c) 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 9 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氯苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 262 (M-H)⁻

【0091】 參考例 10

7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲基)苯并噁唑

(a) 6-溴-4-氯-2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚

(b) 2-溴-4-氯-6-硝基-3-(三氟甲基)苯酚

將 4-氯-3-(三氟甲基)苯酚 (5.0g) 溶解於乙酸 (50mL) 之後，添加溴 (1.54mL, 1.2 當量)，於室溫攪拌 7 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯以及氯仿萃取出生成物。用無水硫酸鈉將有機層乾燥後，減壓餾除溶劑獲得粗生成物。用矽膠管柱層析法 (展開劑，氯仿) 將此粗生成物精製，獲得 2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯酚與 2-溴-4-氯-3-(三氟甲基)苯酚之混合物 1.88g。將獲得之混合物 (826mg) 溶解於乙酸 (3.0mL) 後，於冰浴下添加 70%硝酸 (380 μ L)，就這樣攪拌 1 小時。之後，於室溫攪拌 1 小時後，添加水，用乙酸乙

酯萃取出生成物。將有機層用水以及飽和食鹽水依序洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，將減壓餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，氯仿）將所獲得之殘渣精製，獲得標題（a）之化合物 323mg、標題（b）之化合物 142mg。

【0092】

（c）2-胺基-6-溴-4-氯-3-（三氟甲基）苯酚

使用參考例 10（a）所獲得之 6-溴-4-氯-2-硝基-3-（三氟甲基）苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1（c）同樣的方法獲得標題的化合物。

【0093】

（d）7-溴-5-氯-2-巰基-4-（三氟甲基）苯并噁唑

使用參考例 10（c）所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氯-3-（三氟甲基）苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1（d）同樣的方法獲得標題的化合物。

MS（ESI） m/z ：330（M-H）⁻

【0094】 參考例 11

7-溴-5-氯-2-巰基-6-（三氟甲基）苯并噁唑

（a）6-胺基-2-溴-4-氯-3-（三氟甲基）苯酚

使用參考例 10（b）所獲得之 2-溴-4-氯-6-硝基-3-（三氟甲基）苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1（c）同樣的方法獲得標題的化合物。

【0095】

（d）7-溴-5-氯-2-巰基-6-（三氟甲基）苯并噁唑

使用參考例 11（a）所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-3-（三氟

甲基) 苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 330 (M-H)⁻

【0096】 參考例 12

7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-5-(三氟甲氧基) 苯酚

使用 2-溴-5-(三氟甲氧基) 苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0097】

(b) 6-溴-4-氯-2-硝基-3-(三氟甲氧基) 苯酚

使用參考例 12 (a) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-(三氟甲氧基) 苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0098】

(c) 2-胺基-6-溴-4-氯-3-(三氟甲氧基) 苯酚

使用參考例 12 (b) 所獲得之 6-溴-4-氯-2-硝基-3-(三氟甲氧基) 苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0099】

(d) 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

使用參考例 12 (c) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氯-3-(三氟甲氧基) 苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.84 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 346 (M-H)⁻

【0100】 參考例 13

7-溴-4,5-二氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 6-溴-3,4-二氟-2-硝基苯酚

使用 2-溴-4,5-二氟苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0101】

(b) 2-胺基-6-溴-3,4-二氟苯酚

使用總量的參考例 13 (a) 所獲得之 6-溴-3,4-二氟-2-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0102】

(c) 7-溴-4,5-二氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 13 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-3,4-二氟苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 264 (M-H)⁻

【0103】 參考例 14

7-溴-5-氯-6-氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-3-氟苯酚

使用 2-溴-3-氟苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0104】

(b) 2-溴-4-氯-3-氟-6-硝基苯酚

使用參考例 14 (a) 所獲得之 2-溴-4-氯-3-氟苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0105】

(c) 6-胺基-2-溴-4-氯-3-氟苯酚

使用參考例 14 (b) 所獲得之 2-溴-4-氯-3-氟-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0106】

(d) 7-溴-5-氯-6-氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 14 (c) 所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-3-氟苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 280 (M-H)⁻

【0107】 參考例 15

5-氯-2-巰基-7-正丙基苯并噁唑

(a) 4-氯-2-硝基-6-正丙基苯酚

使用 4-氯-2-正丙基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0108】

(b) 2-胺基-4-氯-6-正丙基苯酚

使用參考例 15 (a) 所獲得之 4-氯-2-硝基-6-正丙基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0109】

(c) 5-氯-2-巰基-7-正丙基苯并噁唑

使用參考例 15 (b) 所獲得之 2-胺基-4-氯-6-正丙基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 228 (M+H)⁺

【0110】 參考例 16

7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氟-6-硝基苯酚

使用 2-溴-4-氟苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0111】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氟苯酚

使用參考例 16 (a) 所獲得之 2-溴-4-氟-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0112】

(c) 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 16 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氟苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 246 (M-H)⁻

【0113】 參考例 17

7-溴-5-氰基-2-巰基苯并噁唑

(a) 3-溴-4-羥基-5-硝基苯甲腈

使用 3-溴-4-羥基苯甲腈取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0114】

(b) 3-胺基-5-溴-4-羥基苯甲腈

使用參考例 17 (a) 所獲得之 3-溴-4-羥基-5-硝基苯甲腈取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0115】

(c) 7-溴-5-氰基-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 17 (b) 所獲得之 3-胺基-5-溴-4-羥基苯甲腈取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 253 (M-H)⁻

【0116】 參考例 18

7-溴-2-巰基-5-甲基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-甲基-6-硝基苯酚

使用 2-溴-4-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

(b) 2-胺基-6-溴-4-甲基苯酚

使用參考例 18 (a) 所獲得之 2-溴-4-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0117】

(c) 7-溴-2-巰基-5-甲基苯并噁唑

使用參考例 18 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 242 (M-H)⁻

【0118】 參考例 19

7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲基)苯并噁唑、及 7-溴-5-氟-2-巰基-6-(三氟甲基)苯并噁唑 (混合物)

(a) 6-溴-4-氟-2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚、及 2-溴-4-氟-6-硝基-3-(三氟甲基)苯酚 (混合物)

使用 4-氟-3-(三氟甲基)苯酚取代 4-氯-3-(三氟甲基)苯酚，除此以外使用與參考例 10 (a)(b) 同樣的方法獲得標題的化合物作為混合物。

【0119】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氟-3-(三氟甲基)苯酚、及 6-胺基-2-溴-4-氟-3-(三氟甲基)苯酚 (混合物)

使用參考例 19 (a) 所獲得之 6-溴-4-氟-2-硝基-3-(三氟甲基)苯酚、及 2-溴-4-氟-6-硝基-3-(三氟甲基)苯酚的混合物取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物作為混合物。

【0120】

(c) 7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲基)苯并噁唑、及 7-溴-5-氟-2-巰基-6-(三氟甲基)苯并噁唑 (混合物)

使用參考例 19 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氟-3-(三氟

甲基) 苯酚、及 6-胺基-2-溴-4-氟-3-(三氟甲基) 苯酚的混合物取代 2-胺基-4-氟-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 314 (M-H)⁻

【0121】 參考例 20

7-溴-5-氟-4,6-二氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氟-3,5-二氟-6-硝基苯酚

使用 4-氟-3,5-二氟苯酚取代 4-氟-3-(三氟甲基) 苯酚，除此以外使用與參考例 10 (a) 及 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0122】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氟-3,5-二氟苯酚

使用參考例 20 (a) 所獲得之 2-溴-4-氟-3,5-二氟-6-硝基苯酚取代 4-氟-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0123】

(c) 7-溴-5-氟-4,6-二氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 20 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氟-3,5-二氟苯酚取代 2-胺基-4-氟-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 298 (M-H)⁻

【0124】 參考例 21

7-溴-4,5,6-三氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯酚

使用 3,4,5-三氟苯酚取代 4-氯-3-(三氟甲基)苯酚，除此以外使用與參考例 10 (a) 及 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0125】

(b) 2-胺基-6-溴-3,4,5-三氟苯酚

使用參考例 21 (a) 所獲得之 2-溴-3,4,5-三氟-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0126】

(c) 7-溴-4,5,6-三氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 21 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-3,4,5-三氟苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 282 (M-H)⁻

【0127】 參考例 22

7-溴-2-巰基-5-(三氟甲基)苯并噁唑

(a) 2-溴-6-硝基-4-(三氟甲基)苯酚

使用 2-溴-4-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0128】

(b) 2-胺基-6-溴-4-(三氟甲基)苯酚

使用參考例 22 (a) 所獲得之 2-溴-6-硝基-4-(三氟甲基)苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0129】

(c) 7-溴-2-巰基-5-(三氟甲基)苯并噁唑

使用參考例 22 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-(三氟甲基)苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 296 (M-H)⁻

【0130】 參考例 23

7-溴-5-氯-4-氟-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-5-氟苯酚

使用 2-溴-5-氟苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0131】

(b) 2-溴-4-氯-5-氟-6-硝基苯酚

使用參考例 23 (a) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-氟苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0132】

(c) 6-胺基-2-溴-4-氯-5-氟苯酚

使用參考例 23 (b) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-氟-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0133】

(d) 7-溴-5-氯-4-氟-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 23 (c) 所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-5-氟苯酚

取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 280 (M-H)⁻

【0134】 參考例 24

7-溴-5-氯-2-巰基-4-甲基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-5-甲基苯酚

使用 2-溴-5-甲基苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0135】

(b) 2-溴-4-氯-5-甲基-6-硝基苯酚

使用參考例 24(a) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，使用氯仿取代乙酸，除此以外使用與參考例 1(b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0136】

(c) 6-胺基-2-溴-4-氯-5-甲基苯酚

使用參考例 24(b) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0137】

(d) 7-溴-5-氯-2-巰基-4-甲基苯并噁唑

使用參考例 24(c) 所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-5-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ : 2.36(3H, s), 7.42(1H, s), 10.06

(1H,br s)

MS (ESI) m/z : 276 (M-H)⁻

【0138】 參考例 25

7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a) 6-溴-4-氟-2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯酚

使用 4-氟-3-(三氟甲氧基)苯酚取代 4-氯-3-(三氟甲氧基)苯酚，除此以外使用與參考例 10 (a) (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0139】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氟-3-(三氟甲氧基)苯酚

使用參考例 25 (a) 所獲得之 6-溴-4-氟-2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0140】

(c) 7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用參考例 25 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氟-3-(三氟甲氧基)苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 330 (M-H)⁻

【0141】 參考例 26

7-溴-5-氯-2-巰基-6-甲基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-3-甲基苯酚

使用 2-溴-3-甲基苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0142】

(b) 2-溴-4-氯-3-甲基-6-硝基苯酚

使用參考例 26 (a) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-甲基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，使用氯仿取代乙酸，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0143】

(c) 6-胺基-2-溴-4-氯-3-甲基苯酚

使用參考例 26 (b) 所獲得之 2-溴-4-氯-3-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0144】

(d) 7-溴-5-氯-2-巰基-6-甲基苯并噁唑

使用參考例 26 (c) 所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-5-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 7.17 (1H, s), 10.24 (1H, br s)

MS (ESI) m/z : 276 (M-H)⁻

【0145】 參考例 27

7-溴-5-氯-2-巰基-6-甲氧基苯并噁唑

(a) 2-溴-4-氯-5-甲氧基苯酚

使用 2-溴-5-甲氧基苯酚取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (3H, s), 6.65 (1H, s),

7.43 (1H, s)

【0146】

(b) 2-溴-4-氯-3-甲氧基-6-硝基苯酚

將參考例 27(a) 所獲得之 2-溴-4-氯-5-甲氧基苯酚 (2.15g) 溶解於乙酸乙酯 (21.5mL) 裡，在冰浴下滴入 70% 硝酸 (1.15mL)。滴入結束後，於室溫一邊攪拌一邊加入濃硫酸 (0.3mL)，再攪拌 22 小時。添加乙酸乙酯到反應液裡，將有機層用碳酸氫鈉水溶液以及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑獲得粗生成物。用矽膠管柱層析法 (展開劑，乙酸乙酯：己烷 = 1：8) 將此粗生成物精製，獲得標題的化合物 1.21g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 8.22 (1H, s), 11.25 (1H, s)

【0147】

(c) 6-胺基-2-溴-4-氯-3-甲氧基苯酚

使用參考例 27(b) 所獲得之 2-溴-4-氯-3-甲氧基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0148】

(d) 7-溴-5-氯-2-巰基-6-甲氧基苯并呋啶

使用參考例 27(c) 所獲得之 6-胺基-2-溴-4-氯-3-甲氧基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, s)

MS (EI) m/z : 293 (M^+)

【0149】 參考例 28

7-溴-5-氯-4-氟基-2-巯基苯并噁唑、及 7-溴-5-氯-6-氟基-2-巯基苯并噁唑 (混合物)

(a) 4-溴-6-氯-3-羥基-2-硝基苯甲腈、及 2-溴-6-氯-3-羥基-4-硝基苯甲腈 (混合物)

使用 2-氯-5-羥基苯甲腈取代 4-氯-3-(三氟甲基)苯酚，除此以外使用與參考例 10(a)(b) 同樣的方法獲得標題的化合物作為混合物。

【0150】

(b) 2-胺基-4-溴-6-氯-3-羥基苯甲腈、及 4-胺基-2-溴-6-氯-3-羥基苯甲腈 (混合物)

使用參考例 28(a) 所獲得之 4-溴-6-氯-3-羥基-2-硝基苯甲腈、及 2-溴-6-氯-3-羥基-4-硝基苯甲腈之混合物取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1(c) 同樣的方法獲得標題的化合物作為混合物。

【0151】

(c) 7-溴-5-氯-4-氟基-2-巯基苯并噁唑、及 7-溴-5-氯-6-氟基-2-巯基苯并噁唑 (混合物)

使用參考例 28(b) 所獲得之 2-胺基-4-溴-6-氯-3-羥基苯甲腈、及 4-胺基-2-溴-6-氯-3-羥基苯甲腈之混合物取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 287 ($M-H$)⁻

【0152】 參考例 29

7-溴-5-氯-2-巰基-6-(三氟甲氧基)苯并呋啶

(a) 6-溴-4-氯-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯酚

於參考例 12 (b) 中獲得 6-溴-4-氯-2-硝基-3-(三氟甲氧基)苯酚的同時，獲得作為副生成物的標題之化合物。

【0153】

(b) 2-胺基-6-溴-4-氯-5-(三氟甲氧基)苯酚

使用參考例 29 (a) 所獲得之 6-溴-4-氯-2-硝基-5-(三氟甲氧基)苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0154】

(c) 7-溴-5-氯-2-巰基-6-(三氟甲氧基)苯并呋啶

使用參考例 29 (b) 所獲得之 2-胺基-6-溴-4-氯-5-(三氟甲氧基)苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.54 (1H, s)

【0155】 參考例 30

5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-巰基苯并呋啶

(a) 1-氯-2,4-二甲氧基-3-甲苯

使用 1,3-二甲氧基-2-甲苯取代 2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0156】

(b) 1-氯-2,4-二甲氧基-3-甲基-5-硝基苯

使用參考例 30 (a) 所獲得之 1-氯-2,4-二甲氧基-3-甲苯

取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0157】

(c) 4-氯-3-甲氧基-2-甲基-6-硝基苯酚

將參考例 30 (b) 所獲得之 1-氯-2,4-二甲氧基-3-甲基-5-硝基苯 (1.77g) 溶解於二氯甲烷 (20mL) 裡，於 -78°C 下添加三溴化硼 (1M 二氯甲烷溶液，9.5mL) 後，就這樣攪拌 70 分鐘。添加水到反應液裡，用二氯甲烷萃取出生成物。用硫酸鎂將有機層乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，正己烷：乙酸乙酯 = 10：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 1.25g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 3.90 (3H, s), 8.06 (1H, s), 10.97 (1H, s)

【0158】

(d) 6-胺基-4-氯-3-甲氧基-2-甲基苯酚

使用參考例 30 (c) 所獲得之 4-氯-3-甲氧基-2-甲基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0159】

(e) 5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 30 (d) 所獲得之 6-胺基-4-氯-3-甲氧基-2-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.34 (3H, s), 3.76 (3H, s),

7.19 (1H, s)

【0160】 參考例 31

4-溴-6-氯-2-巰基苯并噁唑

(a) 2-胺基-3-溴-5-氯苯酚

使用 2-溴-4-氯-6-甲氧苯胺取代 1-氯-2,4-二甲氧基-3-甲基-5-硝基苯，於室溫進行反應，除此以外使用與參考例 30(c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0161】

(b) 4-溴-6-氯-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 31(a) 所獲得之 2-胺基-3-溴-5-氯苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 262 (M-H)⁻

【0162】 參考例 32

5-溴-2-巰基苯并噁唑

使用 2-胺基-4-溴苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.39-7.48 (3H, m)

MS (ESI) m/z : 230 (M+H)⁺

【0163】 參考例 33

5-氯基-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑

(a) 4-羥基-3-甲氧基-5-硝基苯甲腈

使用 4-羥基-3-甲氧基苯甲腈取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1(b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0164】

(b) 3-胺基-4-羥基-5-甲氧基苯甲腈

使用參考例 33 (a) 所獲得之 4-羥基-3-甲氧基-5-硝基苯甲腈取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0165】

(c) 5-氟基-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑

使用參考例 33 (b) 所獲得之 3-胺基-4-羥基-5-甲氧基苯甲腈取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3.97 (3H, s), 7.34 (1H, s), 7.48 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 207 (M+H) $^+$

【0166】 參考例 34

5-氯-6,7-二甲氧基-2-巰基苯并噁唑

(a) 4-氯-2,3-二甲氧基-6-硝基苯酚

使用 4-氯-2,3-二甲氧基苯酚取代 4-氯-2-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0167】

(b) 6-胺基-4-氯-2,3-二甲氧基苯酚

使用參考例 34 (a) 所獲得之 4-氯-2,3-二甲氧基-6-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0168】

(c) 5-氯-6,7-二甲氧基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 34 (b) 所獲得之 6-胺基-4-氯-2,3-二甲氧基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 246 (M+H)⁺

【0169】 參考例 35

5-氯-6-甲基-2-巯基苯并噁唑

(a) 2-胺基-4-氯-5-甲基苯酚

使用 4-氯-5-甲基-2-硝基苯酚取代 4-氯-2-異丙基-6-硝基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (c) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0170】

(b) 5-氯-6-甲基-2-巯基苯并噁唑

使用參考例 35 (a) 所獲得之 2-胺基-4-氯-5-甲基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 198 (M-H)⁻

【0171】 參考例 36

5-氯-6-甲氧基-2-巯基苯并噁唑

使用 2-胺基-4-氯-5-甲氧基苯酚取代 2-胺基-4-氯-6-異丙基苯酚，除此以外使用與參考例 1 (d) 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 214 (M-H)⁻

【0172】 實施例 1

(S)-5-氯-7-異丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

將參考例 1 所獲得之 5-氯-7-異丙基-2-巰基苯并噁唑 (203mg) 以及 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶 (357mg, 2.0 當量) 溶解於二甲苯 (2.0mL) 裡，在 140°C 的油浴中攪拌一晚。用薄層層析法(thin layer chromatography, TLC) (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 3：1) 確認到原料的消失後，添加 1N 鹽酸設為弱酸性，用乙酸乙酯萃取出生成物。添加 4N 氯化氫二噁烷溶液到該萃取液裡於室溫攪拌，用 TLC (展開劑，乙酸乙酯：甲醇 = 10：1) 確認到目的物之生成後，添加水，從有機層萃取出生成物。添加 5N 氫氧化鈉水溶液到水層中和後，用乙酸乙酯萃取，用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，獲得標題的化合物 181mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.37 (1H, dt, $J = 3.6, 12.8$ Hz), 3.95-3.98 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 294 ($M+H$)⁺

【0173】 實施例 2

(S)-5-氯-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

將參考例 2 所獲得之 5-氯-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑 (80mg) 以及 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶 (149mg, 2.0 當量) 溶解於二甲苯 (1.6mL) 裡，在 140°C 的油浴中攪拌一晚。用 TLC (展開劑，二氯甲烷) 確認到原料的消失後，

添加 1N 鹽酸設為弱酸性，用乙酸乙酯萃取出生成物。添加 4N 氯化氫二噁烷溶液到該萃取液裡於室溫攪拌，用 TLC（展開劑，二氯甲烷：甲醇 = 5：1）確認到目的物之生成後，添加水，從有機層萃取出生成物。添加 5N 氫氧化鈉水溶液到水層中和後，用乙酸乙酯萃取，用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用製備型 TLC(preparative TLC)（展開劑，乙酸乙酯：甲醇 = 5：1）精製，獲得標題的化合物 23mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.92 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.38 (1H, dt, $J = 3.2, 12.4$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.96-4.00 (1H, m), 4.39-4.43 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

MS (ESI) m/z : 282 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0174】 實施例 3

(S)-7-乙醯基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 3 所獲得之 7-乙醯基-5-氯-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.43 (1H, dt, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.98-4.01 (1H, m), 4.39-4.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 294 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0175】 實施例 4

meso-5-氯-2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)-7-甲基苯并噁唑

藉由 5-氯-7-甲基-2-巰基苯并噁唑與 (3S,5R)-1-三級丁氧羰基-3,5-二甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44(6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.38(3H, s), 2.91-3.06(4H, m), 4.24-4.32(2H, m), 6.79(1H, d, $J = 2$ Hz), 7.15(1H, d, $J = 2$ Hz)

【0176】 實施例 5

(S)-5-氟-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

藉由參考例 4 所獲得之 5-氟-7-甲基-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39(3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.38(3H, s), 2.83-2.92(2H, m), 3.06-3.10(2H, m), 3.36(1H, dt, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.95-3.99(1H, m), 4.38-4.41(1H, m), 6.53(1H, dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz), 6.87(1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz)

MS (ESI) m/z : 250 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0177】 實施例 6

(S)-5-溴-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

藉由參考例 5 所獲得之 5-溴-7-甲基-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39(3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.37

(3H, s), 2.89-2.92 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.39-4.42 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.2 Hz)

MS (ESI) m/z : 310 (M+H) ⁺

【0178】 實施例 7

(S) -5-氯-7-異丙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 6 所獲得之 5-氯-7-異丙氧基-2-巰基苯并噁唑與 (S) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.38-1.40 (9H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 310 (M+H) ⁺

【0179】 實施例 8

(S) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑與 (S) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.91 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 280 (M+H) ⁺

【0180】 實施例 9

(S)-5-氯-7-乙氧羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

藉由 5-氯-7-乙氧羰基-2-巰基苯并呋啶與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.39-4.45 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 324 (M+H) $^+$

【0181】 實施例 10

(S)-5-氯-7-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

藉由參考例 8 所獲得之 5-氯-7-氰基-2-巰基苯并呋啶與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.96 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 277 (M+H) $^+$

【0182】 實施例 11

(S)-5-氯-7-乙基-2-(2-異丙基哌啶-1-基)苯并呋啶

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并呋啶與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-異丙基哌啶，使用與實施例 2 同樣

的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.44-2.54 (1H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 308 (M+H)⁺

【0183】 實施例 12

(S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丁基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑與 (S) -1-三級丁氧羰基-3-異丁基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.25-1.50 (6H, m), 1.57 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 2.85-3.15 (2H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 4.02-4.28 (3H, m), 6.84 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 322 (M+H)⁺

【0184】 實施例 13

(S) -2-(2-正丁基哌啶-1-基) -5-氯-7-乙基 苯并噁唑

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑與 (S) -1-三級丁氧羰基-3-正丁基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.25-1.40 (7H, m), 1.74-1.94 (2H, m), 2.71-2.79 (2H,

m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.96-3.08 (3H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI) m/z : 322 (M+H)⁺

【0185】 實施例 14

(S)-5-氯-7-乙基-2-(2-乙基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-乙基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.78-1.97 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.83-2.91 (1H, m), 3.00-3.09 (3H, m), 3.28-3.36 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2 Hz)

MS (ESI) m/z : 294 (M+H)⁺

【0186】 實施例 15

(S)-5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-乙氧羰基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將 5-氯-7-乙氧羰基-2-巰基苯并噁唑 (1.03g) 以及 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶 (1.60g, 2.0 當量) 溶解於二甲苯 (10mL) 裡，在 140°C 的油浴中攪拌一晚。用 TLC (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 確認到生成物後，添加 1N 鹽酸設為弱酸性，用乙酸乙酯萃取出來。將有機層用飽和食鹽水

洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 7：3）將殘渣精製，獲得標題的化合物 1.16g。

【0187】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 15 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-乙氧羰基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (370mg) 溶解於 1,4-二噁烷 (9mL) 裡，於冰浴中添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.74mL) 後，於室溫攪拌 18 小時。添加水到反應液裡，用乙醚洗淨後，添加 1%檸檬酸水溶液到水層裡中和。用乙酸乙酯從水層萃取出生成物，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑藉此獲得標題的化合物 342mg。

【0188】

(c) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(羥甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 15 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (40mg) 溶解於 THF (1mL) 裡，於冰浴下添加硼烷 (1M THF 溶液, 0.2mL) 後，就這樣攪拌 2 小時。昇溫到室溫再攪拌 4 小時後，添加氯化銨 (53mg) 和水，用乙酸乙酯萃取出生成物。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用製備型 TLC (展開劑，氯仿：甲醇 = 9：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 30mg。

【0189】

(d) (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

將實施例 15 (c) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(羥甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶 (29mg) 溶解於二氯甲烷 (0.8mL) 後，添加三氟乙酸 (0.4mL) 於室溫攪拌 1 小時。添加 5% 碳酸氫鈉水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，氯仿：甲醇 = 9：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 12mg。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.92 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.37-4.24 (1H, m), 4.84 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 282 ($M+H$)⁺

【0190】 實施例 16

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

將參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑 (500mg) 以及 (S) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶 (757mg, 2.0 當量) 溶解於二甲苯 (5mL) 裡，在 140°C 的油浴中攪拌一晚。用 TLC (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 2：1) 確認到生成物後，添加 1N 鹽酸設為弱酸性，用乙酸乙酯萃取出來。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，

用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 5：1）將殘渣精製，獲得標題的化合物 613mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.50 (9H, s), 2.27-2.30 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.42 (1H, dt, $J = 3.6, 12.8$ Hz), 3.80-3.82 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)

MS (ESI) m/z : 430 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0191】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (120mg)、碳酸鉀 (85mg, 2.2 當量) 及 3-噻吩硼酸 (43mg, 1.2 當量) 溶解於甲苯 (1.6mL) 及乙醇 (0.4mL) 裡，於氬氣氛下攪拌 15 分鐘後，添加肆 (三苯基膦) 鈹 (0) (16mg, 0.05 當量)，加熱回流 2 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1）將殘渣精製，獲得標題的化合物 74mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.94-3.10 (1H, br s), 3.19-3.28 (1H, br s), 3.42-3.47 (1H, m), 4.01-4.05 (2H, m), 4.23-4.25 (1H, br s), 4.48-4.50 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.53-7.55

(1H, m), 7.75-7.76 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 434 (M+H)⁺

【0192】

(c)(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-3-基)苯并喹啉

將實施例 16 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶 (74mg) 溶解於二氯甲烷 (1.4mL) 以及三氟乙酸 (0.7mL) 裡，於室溫攪拌 1 小時。在減壓下餾除反應溶劑後，添加乙酸乙酯，用碳酸氫鈉水溶液洗淨。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，獲得標題的化合物 45mg。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.44 (1H, dt, J = 3.6, 12.8 Hz), 4.00-4.03 (1H, m), 4.43-4.45 (1H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 3.2 Hz)

MS (ESI) m/z : 334 (M+H)⁺

【0193】 實施例 17

(S) -5-氯-7-(呋喃-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并喹啉
(a)(S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(呋喃-3-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用 3-呋喃硼酸取代 3-噻吩硼酸，除此以外使用與實施例 16 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0194】

(b) (S) -5-氯-7-(呋喃-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 17 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(呋喃-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.97 (2H, m), 3.09-3.16 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.97-7.98 (m, 1H)

MS (ESI) m/z : 318 ($M+H$)⁺

【0195】 實施例 18

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁吩-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-噁吩硼酸取代 3-噁吩硼酸，除此以外使用與實施例 16 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0196】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁吩-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 18 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)

-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.65-2.66 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.95-2.98 (1H, m), 3.26-3.37 (1H, m), 3.83-3.87 (1H, m), 4.26 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 3.7, 5.1$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 1.0, 5.1$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.2, 3.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 334 (M+H) $^+$

【0197】 實施例 19

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯基苯并呋啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-苯基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用苯硼酸取代 3-噻吩硼酸，除此以外使用與實施例 16

(b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0198】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯基苯并呋啶

使用實施例 19 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-苯基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz),

2.83-2.92 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 7.51-7.47 (2H, m), 7.73-7.75 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 328 (M+H)⁺

【0199】 實施例 20

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡咯啉-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、碳酸銫 (64mg, 1.4 當量)、(S)-Tol BINAP (7mg, 0.075 當量) 及吡咯啉 (18 μ L, 1.5 當量) 溶解於甲苯 (1.0mL) 裡，於氬氣氛下攪拌 15 分鐘後，添加參(二亞苳基丙酮)二鈹(0) (6.5mg, 0.05 當量)，於 80°C 的油浴中攪拌 21 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 40mg。

MS (ESI) m/z : 421 (M+H)⁺

【0200】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基)苯并噁唑

使用實施例 20 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-

(5-氯-7-(吡咯啉-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.98-2.01 (4H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.49-3.52 (4H, m), 3.87-3.91 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 321 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0201】 實施例 21

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嗎啉-1-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(嗎啉-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用嗎啉取代吡咯啉，除此以外使用與實施例 20 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0202】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嗎啉-1-基)苯并噁唑

使用實施例 21 (a) 所獲得之(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(嗎啉-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) ,
 2.83-2.92 (2H, m) , 3.06-3.10 (2H, m) , 3.26 (4H, t, $J = 4.9$
 Hz) , 3.33-3.40 (1H, m) , 3.87-3.88 (1H, m) , 3.90 (4H, t, J
 $= 4.9$ Hz) , 4.32-4.35 (1H, m) , 6.51 (1H, d, $J = 1.7$ Hz) ,
 6.96 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 337 (M+H) $^+$

【0203】 實施例 22

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(哌啶-1-基)苯并噁唑
 (a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(哌啶-1-基)苯并噁
 唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用哌啶取代吡咯啶，除此以外使用與實施例 20 (a) 同
 樣的方法，獲得標題的化合物。

【0204】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(哌啶-1-基)苯并
 噁唑

使用實施例 22 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-
 (5-氯-7-(哌啶-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)
 -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基)苯并噁唑-2-基)
 -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，
 獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) ,
 1.61-1.65 (2H, m) , 1.73-1.78 (4H, m) , 2.83-2.91 (2H, m) ,
 3.06-3.10 (2H, m) , 3.22 (4H, t, $J = 5.6$ Hz) , 3.32-3.39 (1H,
 m) , 3.89-3.93 (1H, m) , 4.32-4.38 (1H, m) , 6.52 (1H, d, J

= 1.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.7 Hz)

MS (ESI) m/z : 335 (M + H)⁺

【0205】 實施例 23

(S)-5-氯-7-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(呋喃-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、碳酸鉀 (43mg, 2.2 當量)、肆(三苯基膦)鈦(0) (8.1mg, 0.05 當量) 及 2-呋喃硼酸 MIDA 酯 (47mg, 1.5 當量) 溶解於甲苯 (1.6mL) 及乙醇 (0.4mL) 裡, 添加水 (50 μL), 於 80°C 的油浴中攪拌 2 小時。添加水到反應液裡, 用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後, 在減壓下餾除溶劑, 用矽膠管柱層析法 (展開劑, 己烷: 乙酸乙酯 = 17: 3) 將殘渣精製, 獲得標題的化合物 33mg。

【0206】

(b) (S)-5-氯-7-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 23 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(呋喃-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz),

2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 1.7, 3.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 318 (M+H)⁺

【0207】 實施例 24

(S)-5-氯-7-(環戊胺基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環戊胺基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用環戊胺取代吡咯啉，除此以外使用與實施例 20 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 435 (M+H)⁺

【0208】

(b) (S)-5-氯-7-(環戊胺基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 24 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環戊胺基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.51-1.53 (2H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.75-1.77 (2H, m), 2.05-2.09 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m),

3.31-3.38 (1H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.35-4.37 (1H, m),
6.36 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 335 (M+H)⁺

【0209】 實施例 25

(S) -5-氯-7-二乙胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(二乙胺基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用二乙胺取代吡咯啉，除此以外使用與實施例 20 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0210】

(b) (S) -5-氯-7-二乙胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 25 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(二乙胺基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.14-3.17 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.42-3.47 (5H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 323 (M+H)⁺

【0211】 實施例 26

(S) -5-氯-7-二甲胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(二甲胺基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用二甲胺取代吡咯啉，除此以外使用與實施例 20 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 395 (M+H)⁺

【0212】

(b) (S) -5-氯-7-二甲胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 26 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(二甲胺基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.06-3.10 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.33-4.36 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 295 (M+H)⁺

【0213】 實施例 27

(S) -5-氯-7-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環丙基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、磷酸三鉀 (103mg, 3.5 當量)、三環己基膦 (3.9mg, 0.1 當量)、乙酸

鈹 (II) (1.6mg, 0.05 當量) 及環丙基硼酸 (16mg, 1.3 當量) 溶解於甲苯 (1.0mL) 裡，添加水 (50 μ L)，於 80°C 的油浴中攪拌 15 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 34mg。

【0214】

(b) (S) -5-氯-7-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

使用實施例 27 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環丙基苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.91 (2H, m), 1.00-1.05 (2H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.02-2.09 (1H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 292 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0215】 實施例 28

(S) -5-氯-7-(環戊氧基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環戊氧基) 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-

溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶(60mg)、碳酸銫(68mg, 1.5 當量)、RockPhos(3.9mg, 0.06 當量)、氯化烯丙基鈣(II)二聚物(2.6mg, 0.05 當量)及環戊醇(25 μ L, 2.0 當量)溶解於三乙胺(1.0mL)裡, 於 60-90°C 的油浴中攪拌 18 小時。添加水到反應液裡, 用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後, 在減壓下餾除溶劑, 用矽膠管柱層析法(展開劑, 己烷: 乙酸乙酯 = 3: 2) 將殘渣粗精製, 獲得標題的化合物 10.4mg。

● **【0216】**

(b) (S) -5-氯-7-(環戊氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 28 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環戊氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶(10.4mg) 取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物 2.2mg。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.64-1.92 (8H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.89-4.91 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 336 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

● **【0217】 實施例 29**

(S) -5-氯-7-乙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-乙氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用乙醇取代環戊醇，除此以外使用與實施例 28 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0218】

(b) (S) -5-氯-7-乙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶

使用實施例 29 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-乙氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.82-2.90 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.37-4.43 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 296 ($M+H$)⁺

【0219】 實施例 30

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-正丙氧基苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-正丙氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用 1-丙醇取代環戊醇，除此以外使用與實施例 28 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0220】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙氧基苯并噁唑

使用實施例 30 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-正丙氧基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.37-4.43 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 310 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0221】 實施例 31

(S) -5-氯-7-環戊基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環戊基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、三-三級丁基膦 (1M 甲苯溶液, 14 μL , 0.1 當量)、參(二亞苄基丙酮)二鈣 (0) (6.4mg, 0.05 當量) 及環戊基溴化鋅 (0.5M 甲苯溶液, 560 μL , 2.0 當量) 溶解於甲苯 (0.5mL) 裡，於 50°C 的油浴中攪拌 17.5 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17：3) 將殘

渣精製，獲得標題的化合物 28mg。

【0222】

(b) (S) -5-氯-7-環戊基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 31 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環戊基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.67-1.85 (6H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 320 (M+H)⁺

【0223】 實施例 32

(S) -7-正丁基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-正丁基-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用正丁基溴化鋅 (0.5M THF 溶液) 取代環戊基溴化鋅 (0.5M 甲苯溶液)，除此以外使用與實施例 31 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0224】

(b) (S) -7-正丁基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 32 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-

(7-正丁基-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16(c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34-1.38 (2H, m), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.63-1.70 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 308 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0225】 實施例 33

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16(a) 所獲得之(S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶(60mg)、吡唑(19mg, 2.0 當量)、碘化亞銅(27mg, 1.0 當量)及碳酸鈉(137mg, 3.0 當量)溶解於 DMF (1.0mL) 裡，使用微波反應器於 150 °C 反應 2 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法(展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 10 : 3)將殘渣精製，獲得標題的化合物 38mg。

【0226】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶

使用實施例 33 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-2-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 0.7, 1.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 0.5, 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 318 ($M+H$)⁺

【0227】 實施例 34

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁啶-2-基) 苯并噁啶
(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁啶-2-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、肆 (三苯基膦) 鈹 (0) (8.1mg, 0.05 當量) 及 2-(三丁基錫基) 噁啶 (44 μL , 1.5 當量) 溶解於 DMF (1.0mL) 裡，於氬氣氛下在 90 $^{\circ}\text{C}$ 的油浴中攪拌 3 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃

取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 7：3）將殘渣精製，獲得標題的化合物 30.1mg。

【0228】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 34 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 0.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 319 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0229】 實施例 35

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑
(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-(三丁基錫基) 噻唑取代 2-(三丁基錫基) 噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0230】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 35 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 335 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0231】 實施例 36

(S) -5-氯-7-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-咪唑-1-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用咪唑取代吡唑，除此以外使用與實施例 33 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0232】

(b) (S) -5-氯-7-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 36 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-咪唑-1-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.77-2.97 (3H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.26 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.30-7.34 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.87-7.88 (1H, m), 8.36 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 318 (M+H) $^+$

【0233】 實施例 37

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-4-基) 苯并噁唑
(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-4-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用 4-(三丁基錫基) 噻唑取代 2-(三丁基錫基) 噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0234】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-4-基) 苯并噁唑

使用實施例 37 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-4-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，

獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) ,
2.88-2.96 (2H, m) , 3.10-3.14 (2H, m) , 3.41-3.48 (1H, m) ,
4.00-4.04 (1H, m) , 4.41-4.48 (1H, m) , 7.30 (1H, d, $J = 2.0$
Hz) , 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) , 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) ,
8.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 335 (M+H)⁺

【0235】 實施例 38

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 5-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)噁唑，
除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0236】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑

使用實施例 38 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-5-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz) ,
2.86-2.96 (2H, m) , 3.09-3.14 (2H, m) , 3.40-3.47 (1H, m) ,

4.00-4.04 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.86 (1H, s)
 MS (ESI) m/z : 335 (M+H)⁺

【0237】 實施例 39

(S)-5-氯-7-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-甲基呋喃-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、肆 (三苯基膦) 鈹 (0) (16.2mg, 0.1 當量) 及 5-甲基-2-呋喃硼酸嘔哪醇酯 (5-methyl-2-furylboric acid pinacol ester) (65 μ L, 2.25 當量) 溶解於 DMF (1.0mL) 裡，於氬氣氛下在 90°C 的油浴中攪拌 4.5 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 51.0mg。

【0238】

(b) (S)-5-氯-7-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 39 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-甲基呋喃-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的

方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 6.13-6.14 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 332 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0239】 實施例 40

(S)-5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 4-甲基吡啶取代吡啶，除此以外使用與實施例 33(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0240】

(b) (S)-5-氯-7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 40 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.87-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.40-3.47

(1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 332 (M+H)⁺

【0241】 實施例 41

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-(三丁基錫基)吡啶取代 2-(三丁基錫基)噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0242】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

使用實施例 41 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 7.74-8.76 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 329 (M+H)⁺

【0243】 實施例 42

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、3-吡啶基硼酸 MIDA 酯 (49mg, 1.5 當量)、碘化亞銅 (13.3mg, 0.5 當量)、碳酸鉀 (39mg, 2.0 當量)、肆(三苯基磷)鈦(0) (16mg, 0.1 當量) 及異丙醇 (300 μ L) 溶解於 DMF (1.2mL) 裡，於氬氣氛下在 100°C 的油浴中攪拌 22 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 29.5mg。

【0244】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑

使用實施例 42 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.92-3.06 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m),

4.05-4.08 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 4.9, 8.1$ Hz), 8.00 (1H, dt, $J = 2.4, 7.8$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J = 1.7, 4.9$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 329 ($M+H$)⁺

【0245】 實施例 43

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 4-吡啶基硼酸 MIDA 酯取代 3-吡啶基硼酸 MIDA 酯，除此以外使用與實施例 42 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0246】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑

使用實施例 43 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-4-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.99 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 6.1$ Hz),

8.73 (2H, d, $J = 6.1$ Hz)

MS (ESI) m/z : 329 (M+H)⁺

【0247】 實施例 44

(S)-5-氯-7-環己基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環己基苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用環己基溴化鋅 (0.5M THF 溶液) 取代環戊基溴化鋅 (0.5M 甲苯溶液), 除此以外使用與實施例 31 (a) 同樣的方法, 獲得標題的化合物 58.9mg。

【0248】

(b) (S)-5-氯-7-環己基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁啶

使用實施例 44 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-環己基苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶 (58.9mg) 取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物 4.0mg。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.23-1.92 (10H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.94-3.97 (1H, m), 4.37-4.39 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 334 (M+H)⁺

【0249】 實施例 45

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)

苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、磷酸三鉀 (59mg, 2.0 當量)、Me4t-butylXPhos (8.1mg, 0.12 當量)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (6.4mg, 0.05 當量) 及 1,2,3-三唑 (12 μ L, 1.5 當量) 溶解於甲苯 (1.0mL) 裡, 在 120°C 的油浴中攪拌 5.5 小時。添加水到反應液裡, 用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後, 在減壓下餾除溶劑, 用矽膠管柱層析法 (展開劑, 己烷: 乙酸乙酯 = 7:3) 將殘渣精製, 獲得標題的化合物 33mg。

【0250】

(b) (S) -5-氯-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

使用實施例 45 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (2H, s)

MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺

【0251】 實施例 46

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用 1,2,4-三唑取代 1,2,3-三唑，除此以外使用與實施例 45 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0252】

(b) (S) -5-氯-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 46 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, s), 8.83 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺

【0253】 實施例 47

(S) -5-氯-7-異丁基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-異丁基苯并噁唑-2-基)

-3-甲基哌啶

使用異丁基溴化鋅（0.5M THF 溶液）取代環戊基溴化鋅（0.5M 甲苯溶液），除此以外使用與實施例 31（a）同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0254】

(b) (S) -5-氯-7-異丁基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 47（a）所獲得之（S）-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-異丁基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代（S）-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16（c）同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (6H, dd, $J = 3.7, 6.6$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.95-2.06 (1H, m), 2.59 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 308 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0255】 實施例 48

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用鄰羥甲基苯硼酸取代 3-噻吩硼酸，除此以外使用與實施例 16（b）同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0256】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑

使用實施例 48 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-羥甲基苯基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-3.01 (2H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.32-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)

MS (ESI) m/z : 358 (M+H) $^+$

【0257】 實施例 49

(S) -5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) -苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將 N-甲基咪唑 (44 μL , 1.0mmol) 溶解於乙醚 (1.0mL) 後冷卻在 -78°C ，將正丁基鋰 (2.77M 己烷溶液, 542 μL , 1.5mmol) 添加於此，就這樣攪拌 1 小時。添加三丁基氯化錫 (405 μL , 1.5mmol) 到反應液裡，慢慢地昇溫，於室溫再攪拌 1 小時。將沉澱物從反應系除去後，在減壓下將溶劑從反

應液餾除，將殘渣溶解於 DMF (1.0mL) 後添加實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg, 0.14mmol) 及肆(三苯基磷)鈰(0) (16.2mg, 0.014mmol)，於氬氣氛下在 120°C 的油浴中攪拌 14 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 1：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 54.3mg。

● **【0258】**

(b) (S) -5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-苯并噁唑

使用實施例 49 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.94 (2H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.94-3.98 (1H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 332 (M+H) $^+$

● **【0259】 實施例 50**

(S) -5-氯-7-(1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并

嘔啞

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌吡

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌吡 (860mg, 2.0mmol)、雙聯嘔啞醇硼酸酯(bis(pinacolato)diboron) (762mg, 1.5 當量)、乙酸鉀 (589mg, 3.0 當量) 及 [1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵] 二氯化鈮 二氯甲烷加成物 (163mg, 0.01 當量) 溶解於 1,4-二噁烷 (10mL) 裡，在 90°C 的油浴中攪拌 2 小時。在減壓下將溶劑從反應液餾除，添加少量的乙酸乙酯到殘渣裡，除去不溶物後，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17 : 3) 精製，獲得標題的化合物 927mg。

MS (ESI) m/z : 478 (M+H)⁺

【0260】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-咪啞-2-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌吡

將實施例 50 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌吡 (48mg, 0.1mmol)、2-溴-1H-咪啞 (29mg, 2.0 當量)、肆(三苯基膦)鈮(0) (11.6mg, 0.1 當量)、碳酸鉀 (55mg, 4.0 當量) 溶解於 1,4-二噁烷 (800 μ L) 及水 (200 μ L) 裡，於氫氣氛下在 110°C 的油浴中攪拌 4 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取生成物，將有機層用飽和食鹽水洗淨。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，

用製備型 TLC (展開劑, 甲醇: 氯仿 = 1: 19) 將殘渣精製, 獲得標題的化合物 21.3mg。

【0261】

(c) (S) -5-氯-7-(1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶

使用實施例 50 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-咪唑-2-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.64-2.70 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.39 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 12.28 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 318 ($M+H$)⁺

【0262】 實施例 51

(S) -5-氯-7-(環己基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環己基甲基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶

添加亞甲基環己烷(60 μL , 0.5mmol)到 9-BBN(0.5M THF 溶液, 2.0mL, 1.0mmol) 裡, 使用微波裝置於 80°C 攪拌 1 小時。添加 5N 氫氧化鈉水溶液 (0.2mL, 1.0mmol) 到反應液裡

後，添加實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg, 0.14mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵] 二氯化鈣 二氯甲烷加成物 (11.4mg, 0.01 當量) 及碳酸鉀 (58mg, 0.42mmol)，於室溫攪拌 3 小時。在減壓下將溶劑從反應液餾除，用製備型 TLC (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 將殘渣精製。

【0263】

(b) (S) -5-氯-7-(環己基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-苯并呋啶

將實施例 51 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環己基甲基) 苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (總量) 溶解於氯仿 (0.6mL) 及三氟乙酸 (0.3mL) 裡，於室溫攪拌 1.5 小時。在減壓下餾除反應溶劑後，添加乙酸乙酯，用碳酸氫鈉水溶液以及飽和食鹽水依序洗淨。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，甲醇：氯仿 = 2：98) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 2.7mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.02 (2H, m), 1.09-1.23 (2H, m), 1.50 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.61-1.69 (4H, m), 1.87-2.00 (3H, m), 2.60 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.02-3.09 (1H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.34-3.38 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 348 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0264】 實施例 52

(S)-5-氯-7-(環己氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶
 (a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羥基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用水取代環戊醇，除此以外使用與實施例 28 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0265】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環己氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 52 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羥基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (49mg, 0.14mmol)、溴化鯨蠟基三甲基銨 (5.1mg, 0.1 當量)、溴環己烷 (34 μ L, 2.0 當量) 及氫氧化鉀 (24mg, 3.0 當量) 溶解於 1,4-二噁烷 (0.5mL) 並在 100°C 的油浴中攪拌 14 小時後，再添加溴化鯨蠟基三甲基銨 (20mg, 0.4 當量)、溴環己烷 (51 μ L, 3.0 當量) 及氫氧化鉀 (24mg, 3.0 當量)，繼續攪拌 2 小時。添加飽和食鹽水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17:3) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 17.7mg。

【0266】

(c) (S)-5-氯-7-(環己氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

使用實施例 52 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環己氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)

-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)
-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，
獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33-1.35 (4H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.54-1.59 (2H, m), 1.82-1.84 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.40-4.34 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 350 (M+H)⁺

【0267】 實施例 53

(S)-5-氯-7-(環丙基甲氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環丙基甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用溴甲基環丙烷取代溴環己烷，除此以外使用與實施例 52 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0268】

(b) (S)-5-氯-7-(環丙基甲氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

使用實施例 53 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(環丙基甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.40-0.36 (2H, m), 0.65-0.69 (2H, m), 1.26-1.36 (1H, m), 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.82-2.90 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.96-4.00 (1H, m), 4.39-4.42 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 322 (M+H)⁺

【0269】 實施例 54

(S)-5-氯-7-(異噻唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(異噻唑-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 3-溴異噻唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0270】

(b) (S)-5-氯-7-(異噻唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 54 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(異噻唑-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$

Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.9 Hz),
8.80 (1H, d, J = 4.9 Hz)

MS (ESI) m/z: 335 (M+H)⁺

【0271】 實施例 55

(S)-5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)
苯并呋啶

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)
苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴噻唑-5-甲醇取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用
與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0272】

(b)(S)-5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-
基) 苯并呋啶

使用實施例 55 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-
(5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基) 苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶
取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋
啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣
的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz),
2.66-2.73 (1H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m),
3.38 (1H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 4.29-4.31 (1H, m), 4.78
(2H, d, J = 5.4 Hz), 5.71 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.41 (1H,
d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺

【0273】 實施例 56

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嘧啶-2-基)苯并噁唑
 (a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(嘧啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-(三丁基錫基)嘧啶取代 2-(三丁基錫基)噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0274】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嘧啶-2-基)苯并噁唑

使用實施例 56 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(嘧啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.93 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 7.26 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.88 (2H, d, $J = 4.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 330 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0275】 實施例 57

(S)-5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用 5-氯-2-噻吩硼酸取代 3-噻吩硼酸，除此以外使用與實施例 16 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0276】

(b) (S) -5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 57 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.91-3.02 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 3.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 368 (M+H)⁺

【0277】 實施例 58

(S) -5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用 5-氯-2-(三丁基錫基) 吡啶取代 2-(三丁基錫基)

喹啉，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0278】

(b) (S) -5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

使用實施例 58 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 3.98-4.00 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 363 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0279】 實施例 59

(S) -5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用 4-氯-2-(三丁基錫基) 吡啶取代 2-(三丁基錫基) 喹啉，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0280】

(b) (S) -5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 59 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.97-4.00 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 2.0, 5.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 5.0$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 363 ($M+H$)⁺

【0281】 實施例 60

(S) -5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 6-氟-2-(三丁基錫基) 吡啶取代 2-(三丁基錫基) 噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0282】

(b) (S) -5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)

苯并嘔啶

使用實施例 60 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 6.92-6.95 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89-7.95 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0283】 實施例 61

(S) -5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并嘔啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用 3-氟-2-(三丁基錫基) 吡啶取代 2-(三丁基錫基) 嘔啶，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0284】

(b) (S) -5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并嘔啶

使用實施例 61 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-

(5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代
(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 7.36-7.40 (3H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 8.57-8.59 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 347 ($M+H$)⁺

【0285】 實施例 62

(S)-5-氯-7-(5-氟基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氟基噻唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-氟基噻唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0286】

(b) (S)-5-氯-7-(5-氟基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 62 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氟基噻唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.67-2.72 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.37-3.40 (1H, m), 3.94-3.97 (1H, m), 4.37 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.88 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 360 (M+H) $^+$

【0287】 實施例 63

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并嘔啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-甲基噻唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0288】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并嘔啶

使用實施例 63 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-甲基噻唑-2-基)苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.89-2.99 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 7.31 (1H,

d, $J = 2.2$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 349 (M+H)⁺

【0289】 實施例 64

(S)-5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-氯-3-噻吩硼酸取代 3-噻吩硼酸，除此以外使用與實施例 16 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0290】

(b) (S)-5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 64 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.82-2.91 (2H, m), 3.05-3.09 (2H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 368 (M+H)⁺

【0291】 實施例 65

(S)-5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-胺甲醯基噻唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0292】

(b)(S)-5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 65 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.68-2.74 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.37-3.40 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, br s), 8.29 (1H, br s), 8.55 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 378 (M+H) $^+$

【0293】 實施例 66

(S)-5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基)

苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-3-氰基吡啶取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0294】

(b) (S)-5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并嘔啶

使用實施例 66 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 4.9, 8.1$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.95 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 354 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0295】 實施例 67

(S)-5-氯-7-(5-氟噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并嘔啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氟噻吩-2-基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶 (48mg)、碳酸鉀 (69mg，

5.0 當量)、肆(三苯基膦)鈀(0)(12mg, 0.1 當量)及 2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)噻吩(46mg, 2.0 當量)溶解於 1,4-二噁烷(0.8mL)及水(0.2mL)裡,於氬氣氛下,在 100°C 的油浴中攪拌 4 小時。添加水到反應液裡,用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後,在減壓下餾除溶劑,用矽膠管柱層析法(展開劑,己烷:乙酸乙酯=17:3)將殘渣精製,獲得標題的化合物 21.8mg。

● **【0296】**

(b)(S)-5-氟-7-(5-氟噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

使用實施例 67(a)所獲得之(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(5-氟噻吩-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶,除此以外使用與實施例 16(c)同樣的方法,獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.0, 4.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 352 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0297】 實施例 68

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯

并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用 3-甲基-2-吡啶基溴化鋅取代 2-(三丁基錫基)喹啉，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0298】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯并喹啉

使用實施例 68 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-甲基吡啶-2-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.79-2.88 (2H, m), 3.02-3.06 (2H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.86-3.89 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 343 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0299】 實施例 69

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-甲基噻啉-4-基)苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-甲基噻啉-4-基)

苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 4-溴-2-甲基噻唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0300】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-甲基噻唑-4-基) 苯并噁唑

使用實施例 69 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-甲基噻唑-4-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.80 (3H, s), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 349 (M+H)⁺

【0301】 實施例 70

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯氧基苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-苯氧基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (60mg)、磷酸三鉀 (59mg, 2.0 當量)、Me4t-butylXPhos (4.8mg, 0.01 當量)、乙酸鈮 (II) (3.1mg, 0.1 當量) 及苯酚 (20mg, 1.5 當量)

溶解於甲苯（1.0mL）裡，在 110°C 的油浴中攪拌 2 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17：3）將殘渣精製，獲得標題的化合物 19mg。

【0302】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯氧基苯并喹啉

使用實施例 70 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-苯氧基苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物 7.9mg。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.79-2.88 (2H, m), 3.02-3.06 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.27-4.33 (1H, m), 6.60 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.06-7.09 (3H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 344 (M+H)⁺

【0303】 實施例 71

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-

溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶(60mg)、碳酸銨(91mg, 2.0 當量)、XantPhos(12.1mg, 0.15 當量)、參(二亞苄基丙酮)二鈦(0)(12.8mg, 0.1 當量)及 2-吡咯啉酮(54 μ L, 5.0 當量)溶解於 DMF(1.0mL)裡, 於氬氣氛下在 120°C 的油浴中攪拌 16.5 小時。添加水到反應液裡, 用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後, 在減壓下餾除溶劑, 用矽膠管柱層析法(展開劑, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1)將殘渣精製, 獲得標題的化合物 48.7mg。

● **【0304】**

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基)苯并噁唑

使用實施例 71 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.21-2.28 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.90-3.98 (3H, m), 4.32-4.38 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 335 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0305】 實施例 72

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)

苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-噁唑啉酮取代 2-吡咯啉酮，除此以外使用與實施例 71 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0306】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑

使用實施例 72 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.92 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.19-4.23 (2H, m), 4.32-4.38 (1H, m), 4.55 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 337 (M+H)⁺

【0307】 實施例 73

(S) -5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-氟吡啶取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0308】

(b) (S) -5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 73 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53 (1H, dt, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 347 ($M+H$)⁺

【0309】 實施例 74

(S) -5-氯-7-(5-氯噁唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯噁唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-氯噁唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0310】

(b) (S) -5-氯-7-(5-氯噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 74 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-氯噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.98 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 369 (M+H)⁺

【0311】 實施例 75

(S) -7-苄基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-苄基-5-氯-苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶(60mg)、碳酸鈉 (30mg, 2.0 當量)、RuPhos (6.5mg, 0.1 當量)、乙酸鈹 (II) (11.6mg, 0.05 當量) 及苄基三氟硼酸鉀 (potassium benzyltrifluoroborate) (5.6mg, 2.0 當量) 溶解於乙醇 (1.0mL) 裡，於氬氣氛下在 85°C 的油浴中攪拌 4.5 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鈉乾燥有機層後，在減壓下餾除

溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17：3）將殘渣精製，獲得標題的化合物 41.4mg。

【0312】

(b) (S) -7-苄基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用總量的實施例 75 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-苄基-5-氯-苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物 5.5mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.81-2.91 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.29-3.36 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.29-4.35 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.20-7.31 (5H, m)

MS (ESI) m/z : 342 (M+H)⁺

【0313】 實施例 76

(S) -5-氯-7-(5-(羥甲基) 噁唑-4-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-(羥甲基) 噁唑-4-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用 4-溴-5-羥甲基噁唑取代 2-溴-1H-咪唑，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0314】

(b) (S) -5-氯-7-(5-(羥甲基) 噁唑-4-基) -2-(2-甲基哌

吡啶-1-基) 苯并噁唑

使用總量的實施例 76 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-(羥甲基)噻唑-4-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.81-2.90 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 4.93 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.87 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 365 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0315】 實施例 77

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基氧基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基氧基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 52 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羥基 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，使用 2-溴噻唑取代苯酚，除此以外使用與實施例 70 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0316】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基氧基)

苯并嘔啞

使用實施例 77 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻啞-2-基氧基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.80-2.89 (2H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.89-3.92 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 351 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0317】 實施例 78

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(5-硝基噻啞-2-基) 苯并嘔啞

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-硝基噻啞-2-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基哌啶

使用 2-溴-5-硝基噻啞取代 2-溴-1H-咪啞，除此以外使用與實施例 50 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0318】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(5-硝基噻啞-2-基) 苯并嘔啞

使用總量的實施例 78 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(5-硝基噻啞-2-基) 苯并嘔啞-2-基) -3-甲基

哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.90-3.01 (2H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 4.05-4.07 (1H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.66 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 380 (M+H)⁺

● **【0319】 實施例 79**

(S) -5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用 2-(三丁基錫基) -3-甲氧基吡啶取代 2-(三丁基錫基) 呋啶，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● **【0320】**

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(呋啶-2-基) 苯并呋啶

使用實施例 79 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.97 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.96-3.99 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 7.30-7.31 (1H, m), 7.33-7.35 (3H, m), 8.33-8.35 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 359 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0321】 實施例 80

5-氯-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-7-(四氫呋喃-2-基)苯并嘔啶

(a) (3S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(四氫呋喃-2-基)苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶 (430mg) 及鎂 (26.7mg, 1.1 當量) 溶解於 THF (2.0mL) 中，於氬氣氛下在 40°C 的油浴中攪拌 1 小時。昇溫至 60°C，添加少量的碘及溴化鋅 (157mg, 0.6 當量) 並攪拌後，添加 2-(苯磺醯基) 四氫呋喃，並且於室溫攪拌 16 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 19.1mg。

【0322】

(b) 5-氯-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-7-(四氫呋喃-2-基)苯并嘔啶

使用實施例 80 (a) 所獲得之 (3S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(四氫呋喃-2-基)苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶取代

(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.90-2.09 (3H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 5.11-5.15 (1H, m), 7.02-7.03 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 322 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0323】 實施例 81

(S)-5-氯-7-(4-氟苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-氟苯基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (86mg)、碳酸鉀 (55.3mg, 2.0 當量) 及 2,4,6-參(4-氟苯基)環三硼氧烷 (2,4,6-tris(4-fluorophenyl)boroxine) (73mg, 1.0 當量) 溶解於 THF (1.6mL) 及乙醇 (0.4mL) 裡，於氬氣氛下攪拌 15 分鐘後，添加肆(三苯基膦)鈣(0) (23mg, 0.1 當量)，在 90°C 的油浴中攪拌 14.5 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。用無水硫酸鎂將有機層乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 17：3) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 94.6mg。

【0324】

(b) (S) -5-氯-7-(4-氟苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用總量的實施例 81 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4-氟苯基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物 63.4mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.83-2.93 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.70 (2H, dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 346 (M+H) $^+$

【0325】 實施例 82

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用參考例 10 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲基) 苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0326】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 82 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0327】

(c) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶

使用實施例 82 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.99-8.01 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺

【0328】 實施例 83

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 82 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，使用吡啶取代 1,2,3-三唑，除此以外使用與實施例 45 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0329】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

使用實施例 83 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 6.57 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 386 (M+H)⁺

【0330】 實施例 84

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0331】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶

使用實施例 84 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺

【0332】 實施例 85

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并呋啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-(三氟甲基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 11 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巯基-6-(三氟甲基)苯并呋啶取代 7-溴-5-氯-2-巯基苯并呋啶，除此以外使用與實

施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0333】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 85 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0334】

(c) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑

使用總量的實施例 85 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.74-2.86 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.75-3.78 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.78-7.82 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 397 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0335】 實施例 86

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟

甲氧基) 苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用參考例 12 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并呋啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0336】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基) -4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 86 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0337】

(c) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) -4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶

使用實施例 86 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基) -4-(三氟甲氧基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并呋啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m),

4.03-4.07 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m),
7.81-7.85 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.95-7.97 (1H, m), 8.74-8.76
(1H, m)

MS (ESI) m/z : 413 (M+H)⁺

【0338】 實施例 87

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 86 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0339】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶

使用實施例 87 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz),
2.86-2.97 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m),

4.09-4.12 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 3.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 419 (M+H)⁺

【0340】 實施例 88

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 86 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0341】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用實施例 88 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J = 2.4$

Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 402 (M+H)⁺

【0342】 實施例 89

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-4,5-二氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 13 所獲得之 7-溴-4,5-二氟-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0343】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 89 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-4,5-二氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0344】

(c) (S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

使用實施例 89 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-

基) -3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.47-4.49 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 7.4, 12.6$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 331 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0345】 實施例 90

(S) -4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 89 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-4,5-二氟苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

【0346】

(b) (S) -4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 90 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方

法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.51-4.53 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.2, 12.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 337 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0347】 實施例 91

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 89 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-4,5-二氟苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0348】

(b) (S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶

使用實施例 91 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(4,5-二氟-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣

的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 6.52 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 6.6, 12.1$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 320 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0349】 實施例 92

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 14 所獲得之 7-溴-5-氯-6-氟-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0350】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 92 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0351】

(c) (S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)

苯并喹啉

使用實施例 92 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.80-2.89 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.84 (1H, dt, $J = 2.0, 7.8$ Hz), 8.78-8.80 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 347 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0352】 實施例 93

(S) -5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻啉-2-基) 苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(噻啉-2-基) 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 92 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氟 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯 苯并喹啉-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0353】

(b) (S) -5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻啉-2-基) 苯并喹啉

使用實施例 93 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 2.0, 3.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 353 (M+H)⁺

【0354】 實施例 94

(S) -5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 92 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氟 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0355】

(b) (S) -5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 94 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氟-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.81-2.90 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 336 (M+H)⁺

【0356】 實施例 95

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-正丙基苯并噁啶

使用參考例 15 所獲得之 5-氯-2-巰基-7-正丙基苯并噁啶取代 5-氯-7-甲氧基-2-巰基苯并噁啶，除此以外使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.67-1.76 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 294 (M+H)⁺

【0357】 實施例 96

(S) -5-氯-7-二甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-二甲胺羰基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 15 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (59mg) 溶解於 DMF (1.5mL) 裡，添加 WSCI (43mg) 及 HOBt (30mg)，於室溫攪拌 10 分鐘後，添加二甲胺 (2M THF 溶液，0.275mL)，就這樣攪拌 1.5 小時。添加水，用乙酸乙酯萃取生成物，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用製備型 TLC (展開劑，氯仿：甲醇 = 9：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 66mg。

【0358】

(b) (S) -5-氯-7-二甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶

將實施例 96 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-二甲胺羰基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (65mg) 溶解於二氯甲烷 (1.5mL) 後，添加三氟乙酸 (0.75mL) 於室溫攪拌 1 小時。添加 5% 碳酸氫鈉水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，氯仿：甲醇 = 9：1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 36mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.82-2.91 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.04-3.10 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.33-3.40 (1H, m), 3.94-3.97 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 2.0$

Hz)

MS (ESI) m/z : 323 (M+H)⁺

【0359】 實施例 97

(S) -5-氯-7-二乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用二乙胺取代二甲胺，除此以外使用與實施例 96 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.81-2.91 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.30-3.39 (1H, m), 3.60 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.92-3.95 (1H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 351 (M+H)⁺

【0360】 實施例 98

(S) -5-氯-7-脛胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用三乙胺與脛胺鹽酸鹽取代二甲胺，除此以外使用與實施例 96 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.66-2.73 (1H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.01-3.03 (1H, m), 3.25-3.39 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.32 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.32 (1H, br s), 11.08 (1H, br s)

MS (ESI) m/z : 311 (M+H)⁺

【0361】 實施例 99

(S)-5-氯-7-羧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

將實施例 15 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (40mg) 溶解於二氯甲烷 (1.0mL) 後，添加三氟乙酸 (0.5mL) 於室溫攪拌 1 小時。藉由添加丙酮到反應液裡，在減壓下餾除溶劑，將殘渣用己烷洗淨，獲得作為三氟乙酸鹽的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.51 (1H, m), 3.19-3.12 (1H, m), 3.38-3.40 (2H, m), 3.52-3.59 (1H, m), 4.11-4.14 (1H, m), 4.58-4.60 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 296 (M+H) $^+$

【0362】 實施例 100

(S)-5-氯-7-甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

使用甲胺取代二甲胺，除此以外使用與實施例 96 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.11-3.15 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.91-3.95 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 6.61 (1H, bs), 7.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 309 (M+H) $^+$

【0363】 實施例 101

(S)-5-氯-7-乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并呋啶

使用乙胺取代二甲胺，除此以外使用與實施例 96 同樣的

方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 6.59 (1H, br s), 7.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 323 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0364】 實施例 102

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑
(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 16 所獲得之 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0365】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 102 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，使用 2-(三丁基錫基)吡啶取代 2-(三丁基錫基)噁唑，除此以外使用與實施例 34 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

(c) (S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

使用實施例 102 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.87-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 2.6, 11.0$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.98-8.02 (1H, m), 8.73-8.76 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 313 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0366】 實施例 103

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基) 噻唑取代 2-(三丁基錫基) 吡啶，除此以外使用與實施例 102 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.88-2.98 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 2.5, 8.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 319 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0367】 實施例 104

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基) 嘔啞取代 2-(三丁基錫基) 吡啶，除此以外使用與實施例 102 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 303 (M+H)⁺

【0368】 實施例 105

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1,2,4-嘔二啞-3-基) 苯并嘔啞

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-氰基苯并嘔啞-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 8 所獲得之 5-氯-7-氰基-2-巰基苯并嘔啞取代 5-氯-7-乙氧羰基-2-巰基苯并嘔啞，除此以外使用與實施例 15 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0369】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羥基脲基) 苯并嘔啞-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 105 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-氰基苯并嘔啞-2-基)-3-甲基哌啶 (363mg) 溶解於乙醇 (7.3mL) 裡，添加羥胺鹽酸鹽 (80mg) 及二異丙基乙胺 (0.26mL)，在 85°C 的油浴中攪拌 3.5 小時。添加水，用乙酸乙酯萃取生成物，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鎂乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 2:1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 372mg。

【0370】

(c) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1,2,4-嘔二啞-3-基) 苯并嘔啞

將實施例 105 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-羥基脲基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶 (370mg) 溶解於原甲酸三甲酯(trimethyl orthoformate) (3.7mL) 裡，添加三氟化硼-乙醚複合物(觸媒量)，在 55°C 的油浴中攪拌 1 小時。在減壓下餾除反應溶劑後，添加氯仿(6mL)及三氟乙酸(2mL) 於室溫攪拌 1.5 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液到反應液裡，用氯仿萃取出生成物後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法(展開劑，氯仿: 甲醇 = 10:1) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 117mg。
MS (ESI) m/z : 320 (M+H)⁺

【0371】 實施例 106

(S)-5-氯-7-(4,5-二氫嘔啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并嘔啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-羥乙基) 胺羰基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用 2-羥乙胺取代二甲胺，除此以外使用與實施例 96(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0372】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4,5-二氫嘔啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 106 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(2-羥乙基) 胺羰基) 苯并嘔啶-2-基)-3-甲基哌啶 (0.5mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (2.5mL) 裡，在把三苯基膦 (203mg) 及 DDQ (175mg) 溶解於 1,4-二噁烷 (2.5mL) 裡

後添加該溶液，於室溫攪拌 1 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，氯仿：甲醇 = 200：1）將殘渣精製，獲得標題的化合物 76mg。

【0373】

(c) (S) -5-氯-7-(4,5-二氫喹啉-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

使用實施例 106 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(4,5-二氫喹啉-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 321 (M+H)⁺

【0374】 實施例 107

(S) -5-氯-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-甲氧基甲基苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 15 所獲得之 (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉 (166mg) 溶解於 THF (2.2mL) 裡，添加氫化鈉 (含量 60%，21mg) 於室溫攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷 (270 μ L) 就這樣於室溫攪拌 1.5 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取生成物，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，

用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 7：3）將殘渣精製，獲得標題的化合物 91.5mg。

【0375】

(b) (S) -5-氯-7-甲氧基甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啶

使用實施例 107 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-甲氧基甲基苯并噁啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.83-2.92 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.95-3.99 (1H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 4.56-4.63 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 296 (M+H)⁺

【0376】 實施例 108

(S) -5-氯-7-(異噁啶-3-基) -2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-乙醯基-5-氯苯并噁啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用參考例 3 所獲得之 7-乙醯基-5-氯-2-巰基苯并噁啶取代 5-氯-7-乙氧羰基-2-巰基苯并噁啶，除此以外使用與實施例

15 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0377】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 108 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-乙醯基-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (394mg) 溶解於 1,4-二噁烷 (5mL) 裡，添加布雷德奈克試劑 (Bredereck' s reagent) (250 μ L) 在 120°C 的油浴中攪拌 2.5 小時。在減壓下濃縮反應液，用矽膠管柱層析法 (展開劑，氯仿：甲醇 = 96：4) 將獲得之殘渣精製，獲得標題的化合物 388mg。

【0378】

(c) (S) -5-氯-7-(異呋啶-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶

將實施例 108 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (314mg)、脛胺鹽酸鹽 (97mg) 及吡啶 (113 μ L) 溶解於乙醇 (10mL) 裡，於 80°C 的油浴中攪拌 20 小時。在減壓下濃縮反應液，將獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯裡，用水以及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，氯仿：甲醇 = 96：4) 將殘渣精製，獲得粗精製物 73mg。將此粗精製物溶解於氯仿 (1.8mL) 裡，添加三氟乙酸 (0.9mL) 於室溫攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應液，將獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯裡，用水以及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓

下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，氯仿：甲醇 = 96：4）將殘渣精製，獲得標題的化合物 29.6mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺

【0379】 實施例 109

(S)-5-氯-7-(異喹啉-5-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并喹啉

將實施例 108 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶 (74mg) 及脛胺鹽酸鹽 (23mg) 溶解於乙醇 (3.0mL) 裡，於 80°C 的油浴中攪拌 20 小時。在減壓下濃縮反應液，將獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯裡，用水以及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，氯仿：甲醇 = 96：4）將殘渣精製，獲得粗精製物 53.9mg。將此粗精製物溶解於氯仿 (1.3mL) 裡，添加三氟乙酸 (0.65mL) 於室溫攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應液，將獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯裡，用水以及飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法（展開劑，氯仿：甲醇 = 96：4）將殘渣精製，獲得標題的化合物 31.4mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz) ,
 2.87-2.96 (2H, m) , 3.09-3.15 (2H, m) , 3.41-3.48 (1H, m) ,
 4.00-4.04 (1H, m) , 4.41-4.47 (1H, m) , 6.73 (1H, d, $J = 2.0$
 Hz) , 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) , 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) ,
 8.37 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺

【0380】 實施例 110

(S) -7-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑取代 5-氯-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.40 (3H, d, $J = 7.2$ Hz) ,
 2.85 (1H, dt, $J = 3.6, 12.8$ Hz) , 2.94 (1H, d, $J = 12.8$ Hz) ,
 3.06 (1H, dd, $J = 4.0, 12.8$ Hz) , 3.10-3.12 (1H, m) , 3.41
 (1H, dt, $J = 3.6, 12.8$ Hz) , 3.94-3.97 (1H, m) , 4.35-4.37
 (1H, m) , 7.19-7.20 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 330 (M+H)⁺

【0381】 實施例 111

(S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氰基苯并噁唑-2-基)
 -3-甲基哌啶

使用參考例 17 所獲得之 7-溴-5-氰基-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a)

同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0382】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 111 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟基 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0383】

(c) (S) -5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 111 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.76-8.78 (1H, m)

MS (APCI) m/z : 320 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0384】 實施例 112

(S) -5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁

啞

使用 2-(三丁基錫基)噻啞取代 2-(三丁基錫基)吡啞，除此以外使用與實施例 111 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 326 (M+H)⁺

【0385】 實施例 113

(S)-5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁啞-2-基)苯并噁啞

使用 2-(三丁基錫基)噁啞取代 2-(三丁基錫基)吡啞，除此以外使用與實施例 111 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.87-3.00 (2H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.48-4.55 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 0.73 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 0.73 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.6 Hz)

MS (ESI) m/z : 310 (M+H)⁺

【0386】 實施例 114

(S)-5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啞-2-基)苯并噁啞

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-甲基苯并噁啞-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 18 所獲得之 7-溴-5-甲基-2-巰基苯并噁啞取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁啞，除此以外使用與實施例 16(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0387】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-甲基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 114 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-甲基 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0388】

(c) (S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 114 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-甲基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (APCI) m/z : 309 (M+H)⁺

【0389】 實施例 115

(S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基) 噻唑取代 2-(三丁基錫基) 吡啶，除此以外使用與實施例 114 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (APCI) m/z : 315 (M+H)⁺

【0390】 實施例 116

(S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基) 喹啉取代 2-(三丁基錫基) 吡啶，除此以外使用與實施例 114 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 299 ($M+H$)⁺

【0391】 實施例 117

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并喹啉

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 19 所獲得之 7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲基) 苯并喹啉、及 7-溴-5-氟-2-巰基-6-(三氟甲基) 苯并喹啉的混合物取代 7-溴-5-氟-2-巰基 苯并喹啉，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0392】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 117 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0393】

(c) (S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并喹啉

使用實施例 117 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-

(5-氟-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16(c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.47-4.52 (1H, m), 7.34 (1H, ddd, $J = 1.0, 4.9, 7.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 7.85 (1H, dt, $J = 2.0, 7.8$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 1.0, 8.1$ Hz), 8.76-8.78 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 381 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0394】 實施例 118

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 114 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.98 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0395】 實施例 119

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

使用實施例 117 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.96 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 2.0, 2.7$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 0.5, 2.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 370 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0396】 實施例 120

(S) -5-氟-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4,6-二氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 20 所獲得之 7-溴-5-氟-4,6-二氟-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0397】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-4,6-二氟-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 120 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4,6-二氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)

-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

(c) (S) -5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 120 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4,6-二氟-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.86-2.94 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.81 (1H, dt, $J = 2.0, 7.8$ Hz), 8.76-8.78 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 365 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0398】 實施例 121

(S) -5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基) 噻唑取代 2-(三丁基錫基) 吡啶，除此以外使用與實施例 120 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 4.02-4.06 (1H, m), 4.43-4.49 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 3.4$

Hz) , 8.04 (d, 1H, J = 3.4 Hz)

MS (ESI) m/z : 371 (M+H)⁺

【0399】 實施例 122

(S) -4,5,6-三氟-2- (2-甲基哌啶-1-基) -7- (吡啶-2-基) 苯并嘔啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4- (7-溴-4,5,6-三氟苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用參考例 21 所獲得之 7-溴-4,5,6-三氟-2-巰基苯并嘔啶取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并嘔啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0400】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4- (4,5,6-三氟-7- (吡啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 122 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4- (7-溴-4,5,6-三氟苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4- (7-溴-5-氟苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0401】

(c) (S) -4,5,6-三氟-2- (2-甲基哌啶-1-基) -7- (吡啶-2-基) 苯并嘔啶

使用實施例 122 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4- (4,5,6-三氟-7- (吡啶-2-基) 苯并嘔啶-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4- (5-氯-7- (噻吩-3-基) 苯并嘔啶

-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.79-2.94 (2H, m), 3.01-3.12 (2H, m), 3.31-3.45 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.1$ Hz), 7.61-7.70 (1H, m), 7.80-7.88 (1H, m), 8.75-8.81 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 349 (M+H)⁺

● **【0402】 實施例 123**

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 122 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.84-2.99 (2H, m), 3.04-3.16 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.40-4.54 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 8.02-8.08 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 355 (M+H)⁺

● **【0403】 實施例 124**

(S)-4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑

使用實施例 122 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-4,5,6-三氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)

-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.79-2.94 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 6.51-6.57 (1H, m), 7.80-7.87 (2H, m)

MS (ESI) m/z : 338 ($M + H$)⁺

【0404】 實施例 125

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 22 所獲得之 7-溴-2-巰基-5-(三氟甲基)苯并噁唑取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0405】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 125 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0406】

(c)(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑

使用實施例 125 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 363 (M+H)⁺

● **【0407】 實施例 126**

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噁唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 125 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 369 (M+H)⁺

● **【0408】 實施例 127**

(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噁唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 114 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 353 (M+H)⁺

【0409】 實施例 128

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-氟苯并噁唑-2-基)

-3-甲基哌啶

使用參考例 23 所獲得之 7-溴-5-氯-4-氟-2-巰基苯并噁啶取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0410】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 128 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-氟苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0411】

(c) (S) -5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶

使用實施例 128 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-氟-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.87-2.95 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.81 (1H, dt, $J = 1.9, 7.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 6.9$ Hz),

7.92-7.96 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 347 (M+H)⁺

【0412】 實施例 129

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 128 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.51-4.52 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 3.3 Hz)

MS (ESI) m/z : 353 (M+H)⁺

【0413】 實施例 130

(S)-5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑

使用實施例 128 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.43-4.48 (1H, m), 6.52-6.53 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.10

(1H, d, J = 2.5 Hz)

MS (ESI) m/z : 336 (M + H) ⁺

【0414】 實施例 131

(S) -5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲基苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用參考例 24 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-甲基苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0415】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-甲基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 131 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲基苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲基苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0416】

(c) (S) -5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 131 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-甲基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁

啞-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.54 (3H, s), 2.84-2.98 (2H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.79 (1H, td, $J = 1.9, 7.8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.96 (1H, dt, $J = 1.0, 8.0$ Hz), 8.69-8.76 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 343 (M+H)⁺

● **【0417】 實施例 132**

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁啞-2-基)苯并噁啞

使用 2-(三丁基錫基)噁啞取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 131 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.53 (3H, s), 2.85-3.01 (2H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 3.44 (1H, m), 4.02-4.13 (1H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.93 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz)

MS (ESI) m/z : 349 (M+H)⁺

● **【0418】 實施例 133**

(S)-5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啞-1-基)苯并噁啞

使用實施例 131 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲基苯并噁啞-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁啞-2-基)

-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.83-2.98 (2H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.37-4.49 (1H, m), 6.46-6.54 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 332 (M+H)⁺

● **【0419】 實施例 134**

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 25 所獲得之 7-溴-5-氟-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● **【0420】**

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 134 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0421】

(c) (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用實施例 134 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噁吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.84-2.98 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.44 (1H, dt, $J = 3.5, 12.6$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 2.0, 13.0$ Hz), 4.40-4.54 (1H, m), 7.30 (1H, ddd, $J = 1.1, 4.8, 7.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 1.9, 7.8$ Hz), 7.98 (1H, td, $J = 1.0, 8.0$ Hz), 8.70-8.79 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺

【0422】 實施例 135

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噁唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 134 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.46 (1H, dt, $J = 3.6, 12.6$ Hz), 4.11 (1H, td, $J = 1.8, 11.4$ Hz), 4.44-4.59 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 11.6$ Hz),

7.97 (1H, d, J = 3.3 Hz)

MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺

【0423】 實施例 136

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶

使用實施例 134 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a)-(b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.82-3.00 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.44 (1H, dt, J = 3.5, 12.7 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 2.0, 13.0 Hz), 4.38-4.54 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 1.8, 2.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz)

MS (ESI) m/z : 386 (M+H)⁺

【0424】 實施例 137

(S)-5-氟-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-6-甲基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 26 所獲得之 7-溴-5-氟-2-巰基-6-甲基苯并呋啶取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并呋啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0425】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-甲基-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 137 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-甲基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● 【0426】

(c) (S) -5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

使用實施例 137 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-甲基-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.77-2.86 (2H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.82 (1H, dt, $J = 1.7, 7.8$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)

MS (ESI) m/z : 343 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0427】 實施例 138

(S) -5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯

并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 137 同樣的方法，獲得標題的化合物。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.54 (s, 3H), 2.81-2.90 (2H, m), 3.04-3.08 (2H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 349 (M+H)⁺

● **【0428】 實施例 139**

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)苯并噁唑

使用實施例 137 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-甲基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.77-2.87 (2H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 6.52 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)

MS (ESI) m/z : 332 (M+H)⁺

● **【0429】 實施例 140**

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)

苯并呋啶

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-甲氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 27 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-6-甲氧基苯并呋啶取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并呋啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0430】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-甲氧基-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 140 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-甲氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 102 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0431】

(c) (S) -5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶

使用實施例 140 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-甲氧基-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.78-2.87 (2H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m),

3.58 (3H, s), 3.84-3.88 (1H, m), 4.39-4.23 (1H, m), 7.33 (1H, ddd, $J = 1.2, 4.9, 7.5$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.71 (1H, dt, $J = 1.0, 7.9$ Hz), 7.82 (1H, m), 8.77 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 359 (M+H)⁺

【0432】 實施例 141

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑

使用 2-(三丁基錫基)噻唑取代 2-(三丁基錫基)吡啶，除此以外使用與實施例 140 同樣的方法，獲得標題的化合物。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-2.92 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.02-4.06 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz)

MS (ESI) m/z : 365 (M+H)⁺

【0433】 實施例 142

(S)-5-氯-6-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氰基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 28 所獲得之 7-溴-5-氯-6-氰基-2-巰基苯并噁唑與 7-溴-5-氯-4-氰基-2-巰基苯并噁唑的混合物取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0434】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氰基-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 142 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-氰基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0435】

(c) (S) -5-氯-6-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 142 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-6-氰基-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.97 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 360 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0436】 實施例 143

(S) -5-氯-4-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-氰基苯并噁唑-2-

基) -3-甲基哌啶

使用參考例 28 所獲得之 7-溴-5-氯-6-氰基-2-巰基苯并噁啉與 7-溴-5-氯-4-氰基-2-巰基苯并噁啉的混合物取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁啉，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0437】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-氰基-7-(噻啉-2-基)苯并噁啉-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 143 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-氰基苯并噁啉-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁啉-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0438】

(c) (S) -5-氯-4-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻啉-2-基) 苯并噁啉

使用實施例 143 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-氰基-7-(噻啉-2-基) 苯并噁啉-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁啉-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88-2.99 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.55-4.61 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 360 (M+H)⁺

【0439】 實施例 144

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-6-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 19 所獲得之 7-溴-5-氟-6-(三氟甲基)-2-巰基苯并噁唑與 7-溴-5-氟-4-(三氟甲基)-2-巰基苯并噁唑的混合物取代 7-溴-5-氟-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0440】

(b)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-6-三氟甲基-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 144 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟-6-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氟苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0441】

(c)(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑

使用實施例 144 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-6-三氟甲基-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氟-7-(噻吩-3-基)苯

并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.77-2.89 (2H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.29-3.37 (1H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 4.28-4.34 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0442】 實施例 145

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(甲磺醯基)苯并喹啉
 (a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(甲磺醯基)苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

將碘化亞銅(38mg)、L-脯胺酸(46mg)及氫氧化鈉(16mg)溶解於 DMSO (1.0mL) 裡，在 100°C 的油浴中攪拌 5 分鐘。添加實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶 (86mg) 及甲烷亞磺酸鈉 (41mg) 到反應液裡，使用微波反應器於 140°C 反應 2 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，在減壓下餾除溶劑，用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 2 : 3) 將殘渣精製，獲得標題的化合物 50mg。

【0443】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(甲磺醯基)苯并喹啉

使用實施例 145 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-

(5-氯-7-(甲磺醯基)苯并呔啶-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并呔啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16(c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.82-2.97 (2H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.36-3.49 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

MS (ESI) m/z : 330 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0444】 實施例 146

(S)-5-氯-4-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呔啶

將實施例 41(a) 所獲得之(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)苯并呔啶-2-基)-3-甲基哌啶(108mg)、N-碘琥珀醯亞胺(56mg)以及乙腈(2.0mL)溶解於三氟乙酸(11mL)裡，在70°C的油浴中攪拌7小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。將獲得之殘渣溶解於氯仿(2mL)裡，添加三氟乙酸(1mL)於室溫攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液到反應液裡，用氯仿與甲醇的混合液萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，用分取HPLC(乙腈：水=1：3~3：1)將殘渣精製，獲得標題的化合物11mg。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.87-2.95 (2H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.42-3.48 (1H,

m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.47-4.49 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 4.0 Hz)

MS (ESI) m/z: 455 (M+H)⁺

【0445】 實施例 147

(S)-5-氯-6-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

用與實施例 146 同樣的方法，使全部的試劑以及溶劑以 3 倍的量予以反應之結果，獲得實施例 146 化合物的位置異構物亦即標題的化合物 104mg。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.71-2.88 (2H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.21-3.34 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 13.0 Hz), 4.20-4.32 (1H, m), 7.38 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.80-7.89 (1H, m), 8.74-8.79 (1H, m)

MS (ESI) m/z: 455 (M+H)⁺

【0446】 實施例 148

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-碘-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 146 所獲得之 (S)-5-氯-4-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑 (103mg)、二碳酸二-三級丁酯 (42.6mg) 以及碳酸氫鈉 (21.8mg) 溶解於水 (2mL) 以

及 1,4-二噁烷 (2mL) 裡，於室溫攪拌 14 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，在減壓下餾除溶劑，獲得標題化合物 51mg 作為粗精製物。

【0447】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 148 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-碘-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，使用苯硼酸取代環丙基硼酸，除此以外使用與實施例 27 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0448】

(c) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶

使用實施例 148 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-苯基-7-(吡啶-2-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.81-2.97 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.32-3.47 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.36-4.48 (1H, m), 7.29 (1H, ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.44-7.52 (2H, m),

7.59-7.66 (2H, m), 7.79-7.87 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.72-8.80 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 405 (M+H)⁺

【0449】 實施例 149

(S)-5-氯-4-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉

(a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-環丙基-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 148 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-碘-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 27 (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0450】

(b)(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-環丙基-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉

使用實施例 149 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-環丙基-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.00-1.11 (2H, m), 1.47-1.60 (5H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 3.04-3.18 (1H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.62-3.77 (1H, m), 4.15-4.27

(1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.75-7.83
(1H, m), 7.84-7.91 (2H, m), 8.70-8.78 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 369 (M+H)⁺

【0451】 實施例 150

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲硫基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(甲硫基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (430mg) 溶解於 THF (1.0mL) 裡後，添加 2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.0M, THF/甲苯溶液, 1.2mL)，於-55℃攪拌 2 小時後，添加 甲 烷 硫 代 磺 酸 S- 甲 酯 (S-methyl methanethiosulfonate) (113 μL)，於-20℃再攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 將獲得之殘渣精製，獲得標題化合物 371mg 作為粗精製物。

【0452】

(b) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲硫基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 150 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(甲硫基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，

除此以外使用與實施例 41 (a) - (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.83-2.99 (2H, m), 3.03-3.19 (2H, m), 3.43 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 13.0, 2.0$ Hz), 4.42-4.54 (1H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.71-8.77 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 375 (M+H)⁺

● **【0453】 實施例 151**

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲磺醯基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(甲磺醯基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶 (430mg) 溶解於 THF (1.0mL) 裡後，添加 2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.0M, THF/甲苯溶液, 1.2mL)，於 -55°C 攪拌 2 小時後，添加甲烷硫代磺酸 S-甲酯 (113 μL)，於 -20°C 再攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。將獲得之殘渣以及間氯過氧苯甲酸 (155mg) 溶解於氯仿 (1.0mL) 裡，於室溫攪拌 2 小時。添加水到反應液裡，用氯仿萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 2：1) 將獲得之殘

渣精製，獲得標題化合物 97.4mg 作為粗精製物。

【0454】

(b) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲磺醯基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 151 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(甲磺醯基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) - (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.08 (1H, td, $J = 3.8, 12.5$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.24-3.33 (1H, m), 3.37 (1H, $J = 11.0$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.63-3.74 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 2.1, 13.7$ Hz), 4.64-4.74 (1H, m), 7.36 (1H, ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.6$ Hz), 7.87 (1H, dt, $J = 1.9, 7.7$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.95-7.99 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 407 (M+H)⁺

【0455】 實施例 152

(S) -6-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(6-溴-5-氯-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 41 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶 (53.5mg)

以及 N-溴琥珀醯亞胺 (22mg) 溶解於乙腈 (1.0mL) 裡，於室溫攪拌 3 小時。添加水到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，獲得標題化合物 65.7mg 作為粗精製物。

【0456】

(b) (S) -6-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉

使用實施例 152 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(6-溴-5-氯-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.76-2.86 (2H, m), 3.00-3.04 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.28-4.29 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.77 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 407 (M+H) $^+$

【0457】 實施例 153

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并喹啉

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-羥基苯并喹啉-2-基)-3-甲基哌啶

將實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-

溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶 (430mg) 溶解於 THF (1.0mL) 裡後，添加 2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂氯化鋰錯合物溶液 (1.0M, THF/甲苯溶液, 1.2mL)，於-55℃攪拌 2 小時後，在空氣氣氛下於-20℃再攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。將獲得之殘渣以及間氯過氧苯甲酸 (155mg) 溶解於氯仿 (1.0mL) 裡，於室溫攪拌 2 小時。添加水到反應液裡，用氯仿萃取出生成物後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。用矽膠管柱層析法 (展開劑，己烷：乙酸乙酯 = 2：1) 將獲得之殘渣精製，獲得標題化合物 57mg 作為粗精製物。

【0458】

(b) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 153 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-羥基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并呋啶，除此以外使用與實施例 107 (a) 同樣的方法獲得標題的化合物。

【0459】

(c) (S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并呋啶

使用實施例 153 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲氧基苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并呋啶-2-基)-3-甲基哌啶，

除此以外使用與實施例 41 (a) - (b) 同樣的方法獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.9$ Hz) , 2.93-2.96 (2H, m) , 3.12-3.15 (2H, m) , 3.38-3.45 (1H, m) , 4.02 (1H, m) , 4.31 (3H, s) , 4.45 (1H, m) , 7.21-7.25 (1H, m) , 7.78 (1H, m) , 7.88 (1H, s) , 7.92 (1H, m) , 8.68-8.75 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 359 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

● **【0460】** 實施例 154

(S) -5-氯-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用 5-氯-7-甲基-2-巰基苯并噁唑取代 5-氯-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 2 同樣的方法獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 266 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

● **【0461】** 實施例 155

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-甲氧基-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 153 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲氧基苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0462】

(b) (S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑

使用實施例 155 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-4-甲氧基-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.86-2.99 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 4.34 (3H, s), 4.40-4.55 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz)

MS (ESI) m/z : 365 (M+H)⁺

【0463】 實施例 156

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 153 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-甲氧基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 83 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.86-2.99 (2H, m), 3.08-3.17 (2H, m), 3.38-3.47 (1H, m),

3.97-4.04 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.39-4.48 (1H, m), 6.50 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, s), 7.74 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 2.2 Hz)

MS (ESI) m/z: 348 (M+H)⁺

【0464】 實施例 157

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a) (R)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 12 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，使用 (R)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0465】

(b) (R)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 157 (a) 所獲得之 (R)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0466】

(c) (R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-

(三氟甲氧基) 苯并噁唑

使用實施例 157 (b) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.81-7.85 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.95-7.97 (1H, m), 8.74-8.76 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 413 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0467】 實施例 158

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

(a) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 157 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0468】

(b) (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-

(三氟甲氧基) 苯并噁唑

使用實施例 158 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-3.02 (2H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 419 (M+H)⁺

【0469】 實施例 159

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

(a) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 157 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 83 (a) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

(b) (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡唑-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

使用實施例 159 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-

(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代(S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.41-3.49 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 1.9, 2.5$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)

MS (ESI) m/z : 402 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0470】 實施例 160

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁啶

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-(三氟甲氧基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 29 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-6-(三氟甲氧基)苯并噁啶取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0471】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻啶-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 160 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-6-(三氟甲氧基)苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取

代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0472】

(c) (S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用實施例 160 (b) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.82-2.92 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.95-3.96 (1H, m), 4.38-4.41 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 419 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0473】 實施例 161

(S)-5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

藉由參考例 30 所獲得之 5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.91 (1H, dt, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 3.20 (1H, d, $J =$

12 Hz), 3.43 (1H, dt, $J = 3.6, 12.8$ Hz), 3.71 (3H, s),
3.99-4.03 (1H, m), 4.43-4.46 (1H, m), 7.19 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 296 (M+H)⁺

【0474】 實施例 162

(S)-5-氯-6-羥基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啉

將實施例 161 所獲得之(S)-5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啉 (216mg) 溶解於二氯甲烷 (8mL) 裡，於室溫添加三溴化硼 (1M 二氯甲烷溶液, 2.9mL) 後，就這樣攪拌 3 小時。添加碳酸氫鈉水溶液到反應液裡，用乙酸乙酯萃取出生成物。在減壓下餾除溶劑，獲得標題的化合物 130mg。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz),
2.31 (3H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 4, 12.4$ Hz), 2.90 (1H, d,
 $J = 12.4$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 4, 13.2$ Hz), 3.06 (1H, d,
 $J = 7.6$ Hz), 3.38-3.40 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.26-4.30
(1H, m), 7.03 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 282 (M+H)⁺

【0475】 實施例 163

(S)-4-溴-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啉

藉由參考例 31 所獲得之 4-溴-6-氯-2-巰基苯并噁啉與(S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 330 (M+H)⁺

【0476】 實施例 164

(S)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑
 (a)(S)-1-三級丁氧羰基-4-(4-溴-6-氯苯并噁唑-2-基)-3-
 甲基哌啶

使用參考例 31 所獲得之 4-溴-6-氯-2-巰基苯并噁唑取代
 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a)
 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0477】

(b)(S)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并
 噁唑

使用實施例 164 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-
 (4-溴-6-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a)
 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)
 -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 23 (a) - (b) 同樣的方
 法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.5$ Hz),
 2.85-2.93 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m),
 4.03-4.07 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J =$
 2.0, 3.4 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J =$
 3.4 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.0$
 Hz)

MS (ESI) m/z : 318 ($M+H$)⁺

【0478】 實施例 165

(R)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑
 (a)(R)-1-三級丁氧羰基-4-(4-溴-6-氯苯并噁唑-2-基)-3-

甲基哌啶

使用參考例 31 所獲得之 4-溴-6-氯-2-巰基苯并噁啶取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁啶，使用 (R)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0479】

(b) (R)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啶

使用實施例 165 (a) 所獲得之 (R)-1-三級丁氧羰基-4-(4-溴-6-氯苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁啶-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 23 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.41-4.47 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 2.0, 3.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 318 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0480】 實施例 166

(S)-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁啶

使用實施例 164 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-

(4-溴-6-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 33 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.91-3.03 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 1.7, 2.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 318 (M+H)⁺

【0481】 實施例 167

(S)-5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

藉由參考例 32 所獲得之 5-溴-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.93 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.36 (1H, dt, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.95-3.98 (1H, m), 4.47-4.40 (1H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 7.45 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 296 (M+H)⁺

【0482】 實施例 168

(S)-5-氰基-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑

藉由參考例 33 所獲得之 5-氰基-7-甲氧基-2-巰基苯并噁唑與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同

樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83-2.93 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.39 (1H, dt, $J = 3.6, 12.4$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.00-4.02 (1H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.28 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 273 (M+H)⁺

【0483】 實施例 169

(S)-5-氯-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

藉由參考例 34 所獲得之 5-氯-6,7-二甲氧基-2-巰基苯并喹啉與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.92 (1H, dt, $J = 4, 12.8$ Hz), 3.03 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 4.4, 12.8$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.45 (1H, dt, $J = 4, 12.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.42-4.45 (1H, m), 7.04 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 312 (M+H)⁺

【0484】 實施例 170

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并喹啉

藉由參考例 35 所獲得之 5-氯-6-甲基-2-巰基苯并喹啉與 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 266 (M+H)⁺

【0485】 實施例 171

(S) -5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

藉由參考例 36 所獲得之 5-氯-6-甲氧基-2-巰基苯并噁唑與 (S) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 282 (M+H)⁺

【0486】 實施例 172

(S) -7-甲基-5-(吡咯啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

(a) (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-溴-7-甲基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 5 所獲得之 5-溴-7-甲基-2-巰基苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0487】

(b) (S) -7-甲基-5-(吡咯啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑

使用實施例 172 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-溴-7-甲基苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 20 (a) - (b) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 301 (M+H)⁺

【0488】 實施例 173

(S) -7-甲基-5-(噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁

啞

使用實施例 172 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-溴-7-甲基苯并噁啞-2-基)-3-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁啞-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (b) - (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

MS (ESI) m/z : 314 (M+H)⁺

【0489】 實施例 174

(R) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁啞

藉由參考例 7 所獲得之 5-氯-7-乙基-2-巰基苯并噁啞與 (R) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，使用與實施例 2 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ : 1.30(3H, t, J = 7.7 Hz), 1.57(3H, d, J = 7.1 Hz), 2.77(2H, q, J = 7.7 Hz), 3.02-3.11(1H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.39-3.47(1H, m), 3.62-3.71(1H, m), 4.15-4.22(1H, m), 4.62-4.70(1H, m), 6.89(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19(1H, d, J = 2.0 Hz)

MS (ESI) m/z : 280 (M+H)⁺

【0490】 實施例 175

5-氯-2-(哌啶-1-基)-7-(噁啞-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁啞

(a) 1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并噁啞-2-基) 哌啶

使用參考例 12 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧

基) 苯并噁唑取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，使用 1-三級丁氧羰基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0491】

(b) 1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基) 哌啶

使用實施例 175 (a) 所獲得之 (1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基) 哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0492】

(c) 5-氯-2-(哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑

使用實施例 175 (b) 所獲得之 (1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑-2-基) 哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.99-3.08 (4H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)

MS (ESI) m/z : 405 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0493】 實施例 176

(R)-5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a)(R)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶

使用參考例 12 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，使用 (R)-1-三級丁氧羰基-2-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0494】

(b)(R)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶

使用實施例 176 (a) 所獲得之 (R)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0495】

(c)(R)-5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用實施例 176 (b) 所獲得之 (R)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)

苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.83-2.92 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.26 (1H, dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 419 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0496】 實施例 177

(S)-5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

(a) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶

使用參考例 12 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑取代參考例 9 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，使用 (S)-1-三級丁氧羰基-2-甲基哌啶取代 (S)-1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0497】

(b) (S)-1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶

使用實施例 177 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶取代實施例 16 (a) 所獲得之 (S)-1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 35

(a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0498】

(c) (S) -5-氯-2-(3-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑

使用實施例 177 (b) 所獲得之 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑-2-基)-2-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.83-2.92 (1H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.26 (1H, dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz), 4.18-4.33 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)
 MS (ESI) m/z : 419 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0499】 實施例 178

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

(a) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用參考例 10 所獲得之 7-溴-5-氯-2-巰基-4-(三氟甲基)苯并噁唑取代 7-溴-5-氯-2-巰基苯并噁唑，使用 (R) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0500】

(b) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基))-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶

使用實施例 178 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 41 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● 【0501】

(c) (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑

使用實施例 178 (b) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(吡啶-2-基))-4-(三氟甲基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基)苯并噁唑-2-基)-3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

● $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.86-2.95 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.99-8.01 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m)

MS (ESI) m/z : 397 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

【0502】 實施例 179

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三

氟甲基) 苯并噁唑

(a) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基)-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

將實施例 178 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶 (100mg, 0.2mmol)、2-噁唑基溴化鋅 (0.8mL, 2.0 當量, 0.5M THF 溶液)、[1,1'-雙(二苯基膦) 二茂鐵] 二氯化鈹 二氯甲烷加成物 (16mg, 0.1 當量) 溶解於甲苯 (1.4mL) 裡, 在 85°C 的油浴中攪拌 2.5 小時。添加乙酸乙酯到反應液裡, 用氯化銨水溶液及飽和食鹽水洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥後, 在減壓下餾除溶劑, 用矽膠管柱層析法 (展開劑, 己烷: 乙酸乙酯 = 7:3) 將殘渣精製, 獲得標題的化合物 85mg。

MS (ESI) m/z : 503 (M+H)⁺

【0503】

(b) (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噁唑-2-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑

使用實施例 179 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁唑-2-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噁吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶, 除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法, 獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.88-2.97 (2H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 4.13-4.16 (1H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 3.3

Hz) , 7.95 (1H, s) , 8.01 (1H, d, J = 3.2 Hz)

MS (ESI) m/z : 403 (M + H) ⁺

【0504】 實施例 180

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(1H-吡啶-1-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑

(a) (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶

使用實施例 178 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯-4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(7-溴-5-氯苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，使用吡啶取代 1,2,3-三唑，除此以外使用與實施例 45 (a) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

【0505】

(b) (R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(1H-吡啶-1-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑

使用實施例 180 (a) 所獲得之 (R) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(1H-吡啶-1-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶取代 (S) -1-三級丁氧羰基-4-(5-氯-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑-2-基) -3-甲基哌啶，除此以外使用與實施例 16 (c) 同樣的方法，獲得標題的化合物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz) , 2.86-2.96 (2H, m) , 3.08-3.15 (2H, m) , 3.43-3.51 (1H, m) , 4.05-4.09 (1H, m) , 4.44-4.50 (1H, m) , 6.56 (1H, dd, J = 1.8, 2.4 Hz) , 7.78 (1H, s) , 7.79 (1H, d, J = 1.5 Hz) , 8.22 (1H,

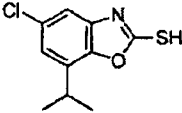
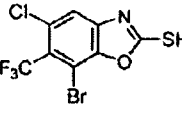
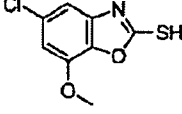
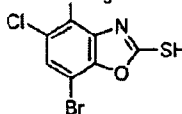
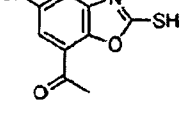
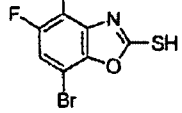
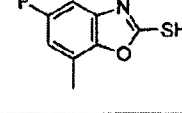
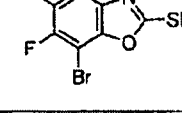
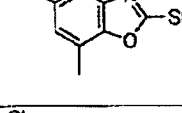
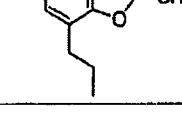
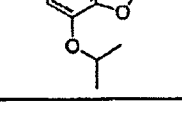
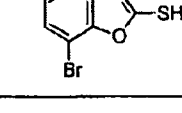
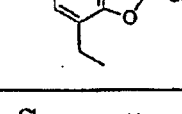
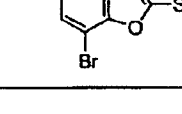
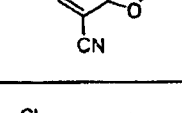
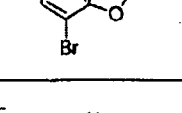
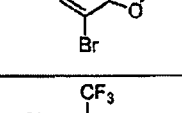
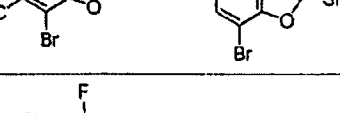
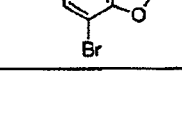
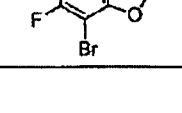
d, J = 2.2 Hz)

MS (ESI) m/z : 386 (M+H)⁺

【0506】 以下，表 1、表 2 爲參考例化合物，表 3～表 11 爲實施例化合物。

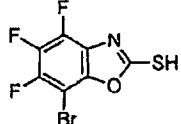
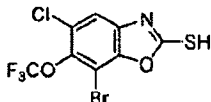
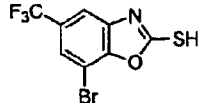
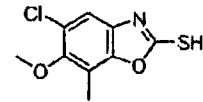
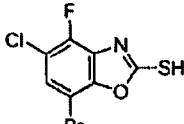
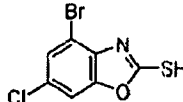
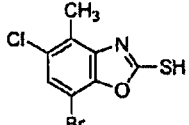
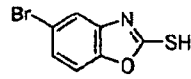
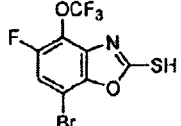
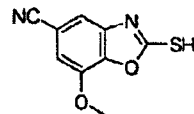
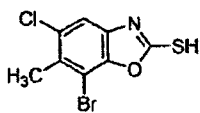
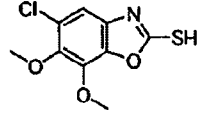
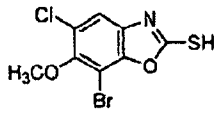
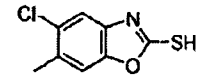
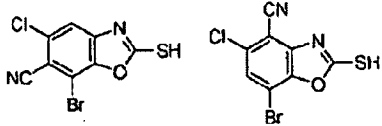
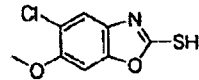
【0507】

[表 1]

参考例		参考例	
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

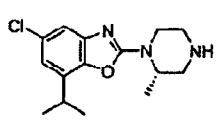
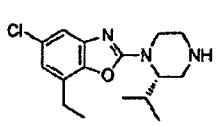
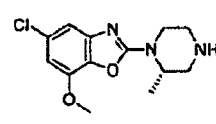
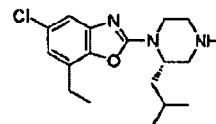
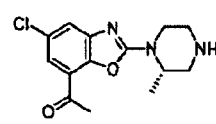
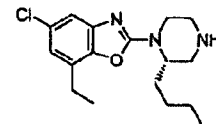
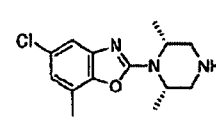
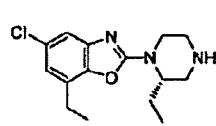
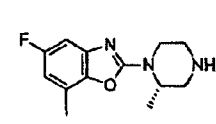
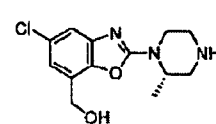
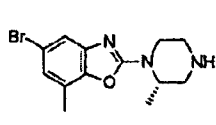
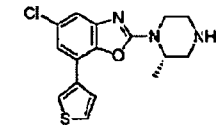
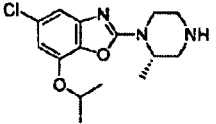
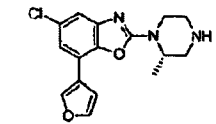
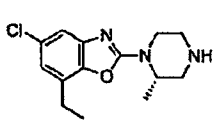
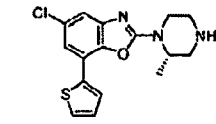
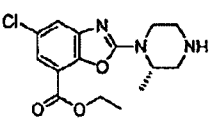
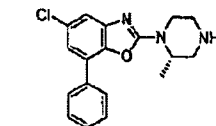
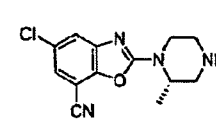
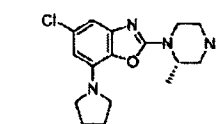
【0508】

[表 2]

参考例		参考例	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	
26		34	
27		35	
28		36	

【0509】

【表 3】

實施例		實施例	
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

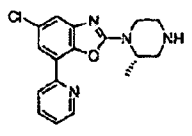
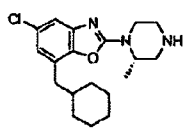
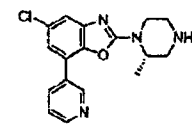
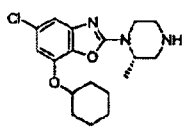
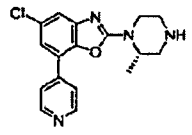
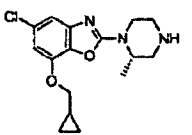
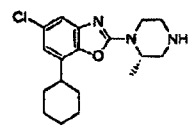
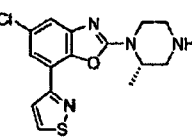
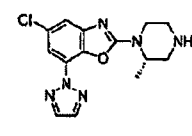
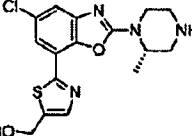
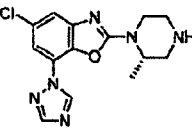
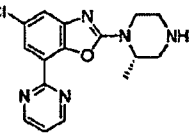
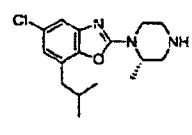
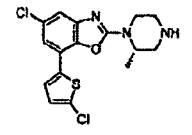
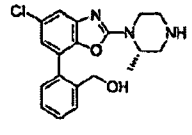
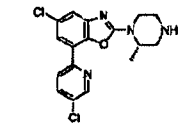
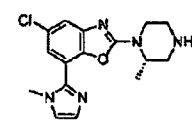
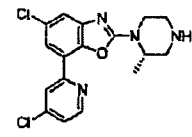
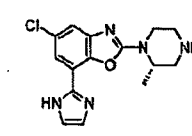
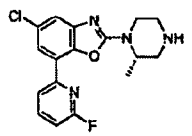
【0510】

[表 4]

實施例		實施例	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

【0511】

[表 5]

實施例		實施例	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

【0512】

[表 6]

實施例		實施例	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

【0513】

[表 7]

實施例		實施例	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	

【0514】

[表 8]

實施例		實施例	
101		111	
102		112	
103		113	
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	

【0515】

[表 9]

實施例		實施例	
121		131	
122		132	
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	

【0516】

[表 10]

實施例		實施例	
141		151	
142		152	
143		153	
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	

【0517】

[表 11]

實施例		實施例	
161		171	
162		172	
163		173	
164		174	
165		175	
166		176	
167		177	
168		178	
169		179	
170		180	

【0518】 試驗例 1 PDE4 抑制評價

PDE4 抑制活性係使用鄰近閃爍分析技術 (Scintillation Proximity Assay (SPA))，如以下之方式來測定。將已溶解於二甲亞砷的檢體化合物，用含有 50mM Tris-HCl、pH7.5、8.3mM MgCl₂、1.7mM EDTA、0.3mg/mL 牛血清白蛋白 (BSA) 的反應用緩衝溶液稀釋 10 倍，並將此檢體化合物加 10 μ L 到 96 孔的檢測盤。接著，添加 50 μ L 的已用反應用緩衝溶液稀釋 750 倍之 PDE4 後，添加 40 μ L 的已用反應用緩衝溶液稀釋 1000 倍之 [2,8-³H] -腺苷-3' ,5' -環磷酸三乙基銨鹽 ([2,8-³H] -Adenosine-3' ,5' -cyclic phosphate triethylammonium salt)，於室溫靜置了 120 分鐘。之後，添加 50 μ L 的含有 200mM ZnSO₄ 之 RNA binding YSi-SPA Beads 懸浮液，於室溫靜置 15 分鐘，使酵素反應生成物吸附於 Beads 上。之後，以 96 孔盤用液體閃爍計數器 (scintillation counter) 測量放射活性。將不添加酵素製品而只添加反應用緩衝溶液者作為空白組，將雖添加酵素製品但僅添加二甲亞砷來取代檢體溶液者作為控制組，藉由以下之計算式計算出相對於受驗化合物之控制組的抑制率。

抑制率 (%) = { 1 - (添加各檢體時之數值 - 空白組值) / (控制組值 - 空白組值) } × 100

【0519】 根據上述之方法，於 1 μ M 之受驗化合物的 PDE4 抑制率，其測定結果顯示於表 12 ~ 表 14。

【0520】

[表 12]

受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))
實施例 1	87	實施例 21	59	實施例 41	93
實施例 2	23	實施例 22	40	實施例 42	66
實施例 3	50	實施例 23	95	實施例 43	61
實施例 4	18	實施例 24	27	實施例 44	64
實施例 5	25	實施例 25	53	實施例 45	87
實施例 6	36	實施例 26	61	實施例 46	29
實施例 7	59	實施例 27	85	實施例 47	35
實施例 8	79	實施例 28	81	實施例 48	53
實施例 9	50	實施例 29	63	實施例 49	17
實施例 10	36	實施例 30	61	實施例 50	62
實施例 11	26	實施例 31	51	實施例 51	12
實施例 12	<10	實施例 32	62	實施例 52	57
實施例 13	<10	實施例 33	93	實施例 53	50
實施例 14	37	實施例 34	89	實施例 54	92
實施例 15	21	實施例 35	96	實施例 55	80
實施例 16	75	實施例 36	39	實施例 56	87
實施例 17	84	實施例 37	98	實施例 57	54
實施例 18	76	實施例 38	68	實施例 58	77
實施例 19	76	實施例 39	42	實施例 59	71
實施例 20	71	實施例 40	68	實施例 60	63

【0521】

[表 13]

受験化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受験化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受験化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))
實施例 61	81	實施例 81	68	實施例 101	27
實施例 62	65	實施例 82	94	實施例 102	85
實施例 63	87	實施例 83	92	實施例 103	96
實施例 64	73	實施例 84	95	實施例 104	88
實施例 65	83	實施例 85	26	實施例 105	61
實施例 66	57	實施例 86	91	實施例 106	42
實施例 67	70	實施例 87	96	實施例 107	66
實施例 68	38	實施例 88	95	實施例 108	66
實施例 69	65	實施例 89	88	實施例 109	61
實施例 70	38	實施例 90	96	實施例 110	57
實施例 71	30	實施例 91	89	實施例 111	83
實施例 72	28	實施例 92	71	實施例 112	94
實施例 73	93	實施例 93	95	實施例 113	71
實施例 74	83	實施例 94	62	實施例 114	77
實施例 75	45	實施例 95	71	實施例 115	91
實施例 76	73	實施例 96	<10	實施例 116	80
實施例 77	30	實施例 97	10	實施例 117	88
實施例 78	58	實施例 98	<10	實施例 118	99
實施例 79	53	實施例 99	<10	實施例 119	91
實施例 80	42	實施例 100	16	實施例 120	41

【0522】

[表 14]

受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))	受驗化合物	PDE4 抑制活性 (1 μ M(%))
實施例 121	62	實施例 141	77	實施例 161	19
實施例 122	79	實施例 142	86	實施例 162	35
實施例 123	95	實施例 143	94	實施例 163	52
實施例 124	46	實施例 144	41	實施例 164	75
實施例 125	91	實施例 145	80	實施例 165	31
實施例 126	95	實施例 146	95	實施例 166	71
實施例 127	90	實施例 147	53	實施例 167	16
實施例 128	79	實施例 148	94	實施例 168	13
實施例 129	97	實施例 149	91	實施例 169	22
實施例 130	83	實施例 150	91	實施例 170	15
實施例 131	90	實施例 151	76	實施例 171	14
實施例 132	94	實施例 152	68	實施例 172	<10
實施例 133	92	實施例 153	93	實施例 173	35
實施例 134	88	實施例 154	39	實施例 174	21
實施例 135	99	實施例 155	96	實施例 175	96
實施例 136	90	實施例 156	91	實施例 176	91
實施例 137	33	實施例 157	41	實施例 177	93
實施例 138	86	實施例 158	88	實施例 178	33
實施例 139	39	實施例 159	57	實施例 179	79
實施例 140	35	實施例 160	86	實施例 180	43

【符號說明】 無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

發明摘要

I670267

※ 申請案號：103123815

※ 申請日：2014年07月10日

※IPC 分類：C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

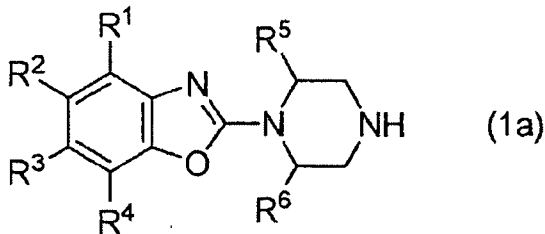
A61K 31/5377 (2006.01)

【發明名稱】

新穎 PDE4 抑制劑

【中文】

本發明提供一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係以通式 (1a) 表示。惟，式中的 $R^1 \sim R^6$ 各自獨立地表示烷基等。



【英文】

無

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

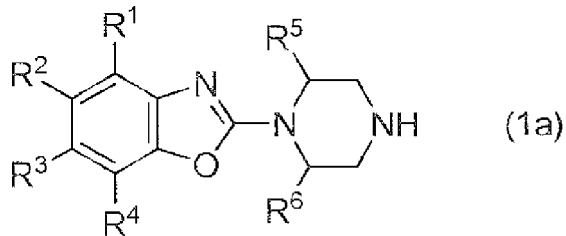
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係以通式 (1a) 表示；



式中，

R^1 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{3-7} 環烷基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{6-10} 單環或多環式芳基；亦可被取代基群 A 取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 的烷氧基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷硫基；以及，亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷磺醯基；

R^2 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；氰基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷基；以及，亦可被取代基群 A 取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；

R^3 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子、鹵素原子、羥基、氰基、亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷基及亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 表示選自由下述所組成群組中之 1 個基：氫原子；鹵素原子；羧基；氰基；亦可被取代基群 A 取代之 C_{1-6} 烷基；

亦可被取代基群 A 取代之 C₃₋₇ 環烷基；亦可被取代基群 A 取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳基；亦可被取代基群 A 取代之 C₇₋₁₁ 單環或多環式芳烷基；亦可被取代基群 A 取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環基；二 C₁₋₆ 烷胺基；亦可被取代基群 A 取代之 C₃₋₇ 環烷胺基；亦可被取代基群 A 取代之 C₁₋₆ 烷氧基；亦可被取代基群 A 取代之 C₃₋₇ 環烷氧基；亦可被取代基群 A 取代之 C₆₋₁₀ 單環或多環式芳氧基；亦可被取代基群 A 取代之包含選自氧原子、氮原子及硫原子之中的 1~4 個雜原子之 5~7 員的單環式雜環氧基；亦可被取代基群 A 取代之 C₁₋₆ 烷磺醯基；亦可被取代基群 A 取代之 C₁₋₆ 烷羰基；單 C₁₋₆ 烷胺羰基；二 C₁₋₆ 烷胺羰基；亦可被取代基群 A 取代之 C₁₋₆ 烷氧羰基；以及，亦可被取代基群 A 取代之羥胺羰基；

前述取代基群 A 為選自下述之中 1 個以上的取代基：鹵素原子、氰基、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、胺羰基、酮基、硝基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷磺醯基、C₆₋₁₀ 芳基；

R⁵ 表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基，R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷基；

惟，下述情況除外：R¹ 為羧基的情況；R¹、R²、R³ 及 R⁴ 同時為氫原子的情況。

2. 如請求項 1 所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽，其係選自：

(S) -5-氯-7-異丙基-2-(2-甲基哌吡-1-基) 苯并噁唑、

- (S) -5-氯-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙醯基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- meso-5-氯-2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)-7-甲基 苯并噁唑、
- (S) -5-氟-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-溴-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-異丙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙氧羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-異丁基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -2-(2-正丁基哌啶-1-基)-5-氯-7-乙基 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙基-2-(2-乙基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羥甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-3-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(呋喃-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻吩-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯基 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡咯啉-1-基) 苯并噁
 唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嗎啉-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(環戊胺基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

- (S) -5-氯-7-二乙胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-二甲胺基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(環戊氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙氧基 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-環戊基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -7-正丁基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-4-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-5-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(5-甲基呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-3-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-4-基) 苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-環己基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2H-1,2,3-三唑-2-基)
苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基)
苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-異丁基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-羥甲基苯基) 苯并
噁唑、

(S) -5-氯-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)
苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(1H-咪唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
噁唑、

(S) -5-氯-7-(環己基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁
唑、

(S) -5-氯-7-(環己氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(環丙基甲氧基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
噁唑、

(S) -5-氯-7-(異噻唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁
唑、

(S) -5-氯-7-(5-羥甲基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)
苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(嘧啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
噁唑、

(S) -5-氯-7-(5-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-7-(4-氯吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-7-(6-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-7-(5-氰基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-甲基噻唑-2-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-7-(2-氯噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-7-(5-胺甲醯基噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)
苯并喹啉、

(S) -5-氯-7-(3-氰基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-7-(5-氟噻吩-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并
喹啉、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(3-甲基吡啶-2-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-甲基噻唑-4-基) 苯
并喹啉、

- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-苯氧基苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基吡咯啉-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(2-酮基噁唑啉-3-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(5-氯噻唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -7-苄基-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(5-(羥甲基)噻唑-4-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基氧基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(5-硝基噻唑-2-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- 5-氯-2-((S) -2-甲基哌啶-1-基)-7-(四氫呋喃-2-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(4-氟苯基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-4,5-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-正丙基苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-二甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-二乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羟胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-羧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-甲胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-乙胺羰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噁唑-2-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(4,5-二氫噁唑-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(甲氧基甲基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氯-7-(異噁唑-5-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -7-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、
- (S) -5-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并噁唑、

(S) -5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氟基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(呋唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(呋唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(1H-吡啶-1-基) -4-(三氟甲基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4,6-二氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基) -7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -4,5,6-三氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)
苯并喹啉、

(S) -2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)
苯并喹啉、

(S) -2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啉-2-基)-5-(三氟甲基)
苯并喹啉、

(S) -2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(喹啉-2-基)-5-(三氟甲基)
苯并喹啉、

(S) -5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啉-2-基) 苯
并喹啉、

(S) -5-氯-4-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)
苯并喹啉、

(S) -5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)
苯并喹啉、

(S) -5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啉-2-基)
苯并喹啉、

(S) -5-氯-4-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)
苯并喹啉、

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三
氟甲氧基) 苯并喹啉、

(S) -5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啉-2-基)-4-(三
氟甲氧基) 苯并喹啉、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-4-氰基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氟-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻啶-2-基)-6-(三氟甲基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(甲磺醯基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-4-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶、

(S)-5-氯-6-碘-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)苯并呋啶、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-苯基-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4-環丙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲硫基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲磺醯基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -6-溴-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基) 苯并噁唑、

(S) -5-氯-4-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基) 苯并噁唑、

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(R) -5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲氧基) 苯并噁唑、

(S)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-6-(三氟甲氧基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-羥基-7-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-4-溴-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(R)-6-氯-4-(呋喃-2-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-6-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-4-(1H-吡啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氰基-7-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6,7-二甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-5-氯-6-甲氧基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-7-甲基-5-(吡咯啶-1-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(S)-7-甲基-5-(噻吩-3-基)-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-7-乙基-2-(2-甲基哌啶-1-基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑、及

(R)-5-氯-2-(2-甲基哌啶-1-基)-7-(1H-吡啶-1-基)-4-(三氟甲基)苯并噁唑。

3. 一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 或 2 所述之化合物或是其藥理上可容許的鹽作為有效成分。