200804323

發明專利說明書

PD1061161

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：95131233

※申請日期：95.8.25

※IPC分類：C07D277/82 C07D417/04 C07D413/04 A61K31/496 A61K31/427

一、發明名稱：（中文/英文）

具有PPAR激動劑活性之衍生物

DERIVATIVES HAVING PPAR AGONIST ACTIVITY

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

1.醫藥分子設計研究所股份有限公司(株式会社医薬分子設計研究所)
INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.

2.鹽野義製藥股份有限公司(塩野義製薬株式会社)
SHIONOGI & CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

1.板井昭子/ITAI, AKIKO

2.鹽野元三(塩野元三)/SHIONO, MOTOZO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

1.日本國東京都文京區本鄉 5 丁目 24 番 5 號 角川本鄉大樓 4F
Kadokawa Hongo Bldg. 4F 5-24-5 Hongo, Bunkyo-ku Tokyo Japan

2.日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號
1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國　籍：（中文/英文）

1.日本/Japan

2.日本/Japan

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1.板井昭子/ITAI, AKIKO

2.武藤進/MUTO, SUSUMU

3.德山龍光(德山竜光)/TOKUYAMA, RYUKO

4.深澤弘志/FUKASAWA, HIROSHI

5.大原孝文/OHARA, TAKAFUMI

6.加藤輝和/KATO, TERUKAZU

國　籍：（中文/英文）

1.～6.日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.日本　2005/8/26　特願 2005-246297

2.日本　2006/6/2　特願 2006-154607

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1.板井昭子/ITAI, AKIKO

2.武藤進/MUTO, SUSUMU

3.德山龍光(德山竜光)/TOKUYAMA, RYUKO

4.深澤弘志/FUKASAWA, HIROSHI

5.大原孝文/OHARA, TAKAFUMI

6.加藤輝和/KATO, TERUKAZU

國　籍：（中文/英文）

1.～6.日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.日本　2005/8/26　特願 2005-246297

2.日本　2006/6/2　特願 2006-154607

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明爲有關具有過氧化物酶體增殖活性化受體(以下稱爲 PPAR)激動劑活性，可作爲醫藥之化合物。

【先前技術】

細胞內顆粒過氧化體爲含催化酶一群氧化酶之細胞質內小顆粒。使屬於細胞內顆粒之過氧化物酶體增殖之過氧化物酶體增殖藥乃被認爲脂質代謝之重要調節因子。由其過氧化物酶體增殖藥而活性化之核內受體 PPAR 乃判明爲關係內分泌、代謝、炎症等多機能之受體，其載體可能作爲種種醫藥品應用而近年研究活潑。

PPAR 在種種動物器官發現次型(subtype)基因而形成群型(family)。哺乳類中分爲 PPARα、PPARδ(有時稱爲 PPARβ)及 PPARγ 之 3 種次型。

當作高脂血症藥使用之 Fibrate 類由於仲介 PPARα 之活性化之血清脂質改善基因群之轉錄促進而呈現其活性。更有暗示骨代謝及非膽固醇性抗炎症藥之活性發現也有 PPARα 參與之可能性。

胰島素抗性改善劑之噻唑啶二酮系化合物爲 PPARγ 之配體。此化合物具有降低血糖作用、降低脂質作用、引導脂肪細胞分化作用等，因而期待開發 PPARγ 激動劑作爲糖尿病、高脂血症、肥胖等之治療藥。再者，亦期待以 PPARγ 激動劑作爲慢性胰炎、炎症性大腸炎、腎小球硬化症、阿滋海默氏症、乾癬、帕金森氏症、突眼性甲狀腺腫

(Basedow 氏病)、風濕性關節炎、癌(乳癌、結腸癌、前列腺癌等)及不孕等之治療藥。

由於使 PPARδ 在脂肪細胞專一地過剩表現之基因轉形小鼠不易肥胖等之報告，而認爲 PPARδ 激動劑可當作抗肥胖藥、糖尿病藥。更有 PPARδ 激動劑也可當作結腸癌、骨質疏鬆症、不孕、乾癬、多發性硬化症等之治療藥之可能性之暗示。

由此可知，期待可以 PPAR 激動劑用以治療或預防高脂血症、糖尿病、高血糖、胰島素抗性、肥胖、動脈硬化、粥樣性動脈硬化、高血壓、X 症候群、炎症、過敏性疾病(炎症性大腸炎、風濕性關節炎、慢性胰炎、多發性硬化症、腎小球硬化症、乾癬等)、骨質疏鬆症、不孕、癌、阿滋海默氏症、帕金森氏症、突眼性甲狀腺腫等(參照非專利文獻 1)。

專利文獻 1 已揭示含有哌啉之苯并噻唑衍生物作爲肥胖藥等使用。但未記載 PPAR 激動劑活性。

專利文獻 2 已揭示含有哌啉或哌啶之苯并噻唑衍生物或苯并噁唑衍生物作爲抗病毒劑。但未記載 PPAR 激動劑活性。

專利文獻 3 已揭示含有吡咯啶苯并噁唑衍生物作爲 PPARγ 激動劑。但未記載含有哌啉及哌啶之化合物。

專利文獻 4 及專利文獻 5 已揭示含有哌啉之化合物具有抗過敏作用等。非專利文獻 2 中揭示含有哌啉化合物爲醣蛋白 IIb/IIIa 拮抗劑。專利文獻 6 已揭示含有哌啉化合物爲

CB1 拮抗劑。但此文獻中未記載 PPAR 激動劑活性。

專利文獻 7 及專利文獻 8 已揭示含有哌啉及哌啶化合物爲 PPAR 調節劑。但此化合物之特徵爲哌啉及苯基間以磺醯基爲連接。

【專利文獻 1】

國際公開第 WO00/006558 號公報

【專利文獻 2】

歐州專利第 398425 號說明書

【專利文獻 3】

國際公開第 WO97/31907 號公報

【專利文獻 4】

特開平 05-345765 號公報

【專利文獻 5】

特開平 09-208570 號公報

【專利文獻 6】

國際公開第 WO2006/060461 號公報

【專利文獻 7】

國際公開第 WO2004/092117 號公報

【專利文獻 8】

國際公開第 WO2005/115983 號公報

【非專利文獻 1】

Current Medicinal Chemistry、2003 年、第 10 卷、第 267-280 頁

【非專利文獻 2】

Bioorganic &Medical Chemistry Letters、1998 年、第 8 卷、第 1531-1536 頁

【發明內容】

【發明欲解決之課題】

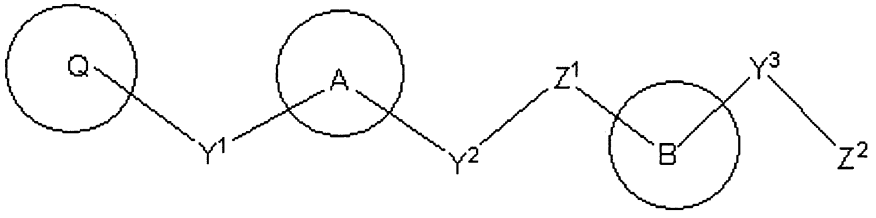
本發明之目的係提供優異之 PPAR 激動劑。

【解決課題之手段】

本發明者經過特意研究之結果，成功地合成以下優異 PPAR 激動劑。爲發現候補化合物，可利用電腦之分子設計技術，而研發具目的藥理活性之化合物。本發明者依據 PDB(Protein Data Bank)中記載構造之過氧化體增殖活性化受體之立體構造，以化合物 3 次元資料庫自動檢索程式，由市售化合物資料庫之化合物中，虛擬·篩選而得 PPAR 激動劑之化合物。而後以選定化合物構造爲基礎，可合成多種衍生物，所合成衍生物中對 PPARδ、α 及 γ 作轉録活性化試驗、細胞毒性試驗等，選出具有強活性之目的藥理活性之化合物，再合成其衍生物，進而完成本發明。再者，本發明者發現本發明化合物有 PPAR 轉録活性、對藥物代謝酵素之抑制低、有良好代謝安定性及水溶性。本發明化合物之毒性爲低，可安全地作爲醫藥使用。

本發明爲提供、

(1)式 (I)：



(I)

環 Q 爲可被取代之單環芳基、可被取代之單環雜芳基、可被取代之稠合芳基或可被取代之稠合雜芳基(但環 Q 不爲未取代 11H-二苯并[b，e]-吖庚因-6-基)、

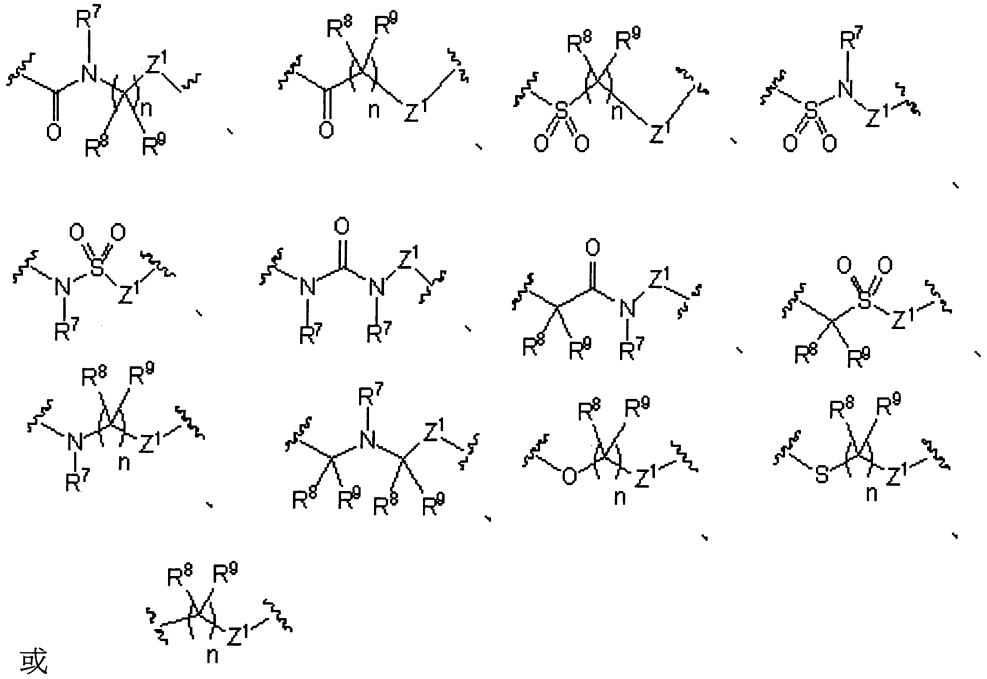
Y^1爲單鍵、$-NR^6-$或$-NR^6-CO-$(R^6爲氫或可被取代之低烷基)、

但環 Q 爲未取代單環芳基之場合，Y^1爲$-NR^6-CO-$、

環 Q 爲單環芳基且 Y^1爲單鍵之場合，環 Q 爲鹵化烷基之已取代苯基、

環 A 爲可被取代之非芳香族雜環二基(但 Y^1爲單鍵之場合，環 Q 爲與環 A 構成氮原子結合)、

式：$-Y^2Z^1-$爲



或

之基(但$-Y^2Z^1-$不爲$-SO_2-$，環 Q 爲未取代苯并噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基時，$-Y^2Z^1-$不爲$-CH_2-CH_2-O-$或$-O-$)、

R^7各爲氫、可被取代之低烷基或可被取代之環烷基、

R^8及R^9各爲氫或可被取代之低烷基、

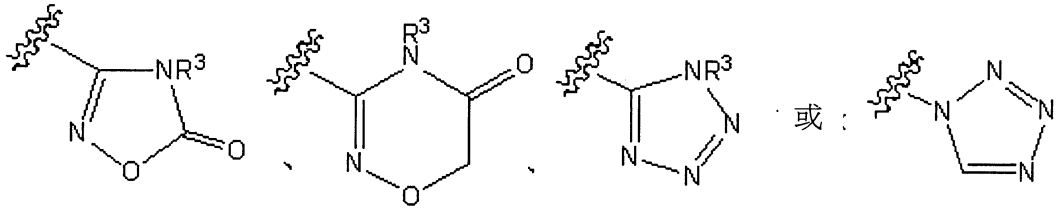
n爲0～3之整數、

Z^1爲單鍵、-O-、-S-或-NR^9-(R^9爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之醯基、可被取代之低烷磺醯基或可被取代之芳磺醯基)、

環B爲可被取代之芳香族碳環二基或可被取代之芳香族雜環二基、

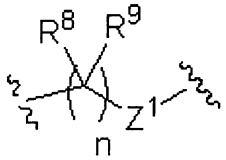
Y^3爲單鍵、可有取代而可有-O-介入之低伸烷基、可有-O-介入之環伸烷基或可被取代之低伸烯基、

Z^2爲$COOR^3$、$C(=NR^3)NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、



(R^3、R^{14}及R^{15}各爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之芳基或可被取代之雜芳基)、

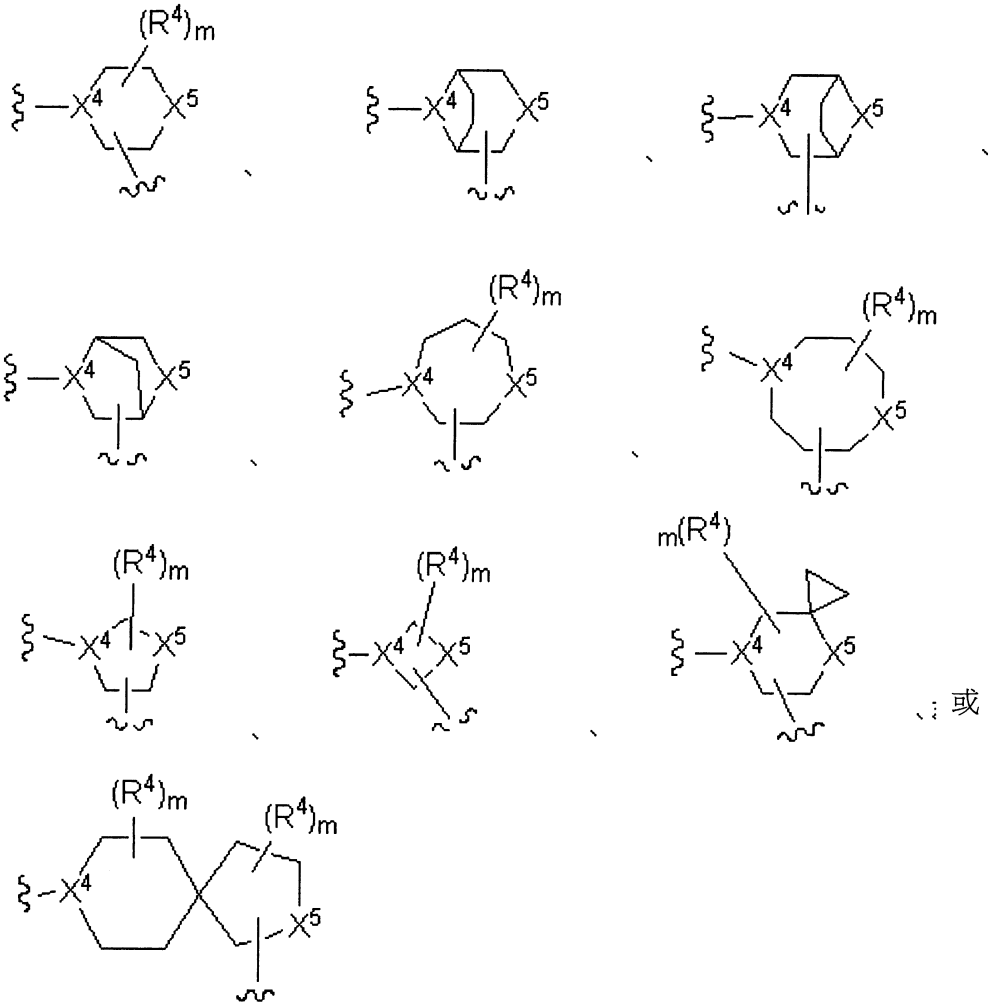
(但式：-Y^2Z^1-爲



之基、n爲0、Z^1爲單鍵之場合除外)

之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

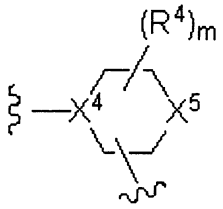
(2)環A爲



[X^4為N或CR^5(R^5為氫或可被取代之低烷基)、X^5為O、S、NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。但X^4為CR^5且X^5為$CR^{17}R^{18}$之場合除外。R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m為0～2之整數。X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合。X^5為NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$之場合時，該另一鍵結也可與X^5結合]之基之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或

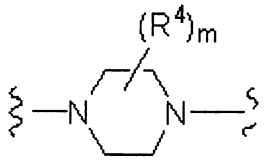
其溶劑合物、

(3)環 A 爲



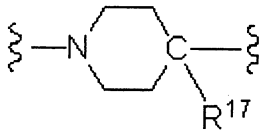
[X^4爲 N 或 CR^5(R^5爲氫或可被取代之低烷基)、X^5爲 NR^{16}或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m 爲 0～2 之整數。X^4之鍵結與 Y^1結合，另一鍵結與 Y^2結合。該另一鍵結也可與 X^5結合]之基之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(4)環 A 爲



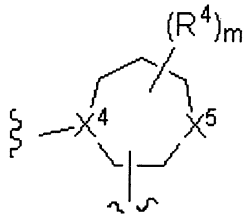
(R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、m 爲 1 或 2 之整數)之基之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(5)環 A 爲



(R^{17}為可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基。N之鍵結與Y^1結合，C之鍵結與Y^2結合。)之基之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(6)環 A 為

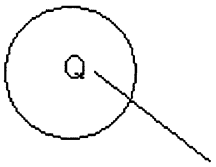


[X^4為 N 或 CR^5(R^5為氫或可被取代之低烷基)、X^5為 NR^{16}或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。但 X^4為 CR^5且 X^5為 $CR^{17}R^{18}$之場合除外。R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m 為 0～2 之整數。X^4之鍵結與 Y^1，而另一鍵結與 Y^2結合。該另一鍵結也可與 X^5結合]之基之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(7)環 Q 為已取代稠合雜芳基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

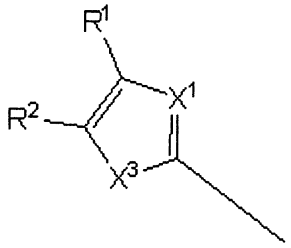
(8)環 Q 爲已取代苯并呋喃基、已取代苯并噻吩基、已取代苯并吡咯基、已取代苯并噁唑基、已取代苯并異噁唑基、已取代苯并噻唑基、已取代苯并異噻唑基、已取代苯并咪唑基或已取代苯并吡唑基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(9)式：



爲

式：



[式中、

R^1爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、

R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、或

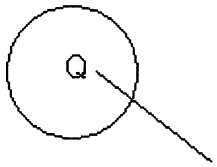
R^1及R^2可與隣接碳原子和以X^1及X^3爲構成原子之 5 員環形成已取代稠合雜芳基、

X^1爲 N 或 CR^{10}、

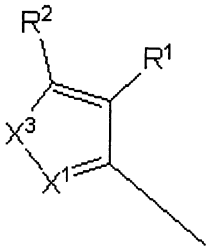
X^3 爲 NR^{11}、O 或 S、

(R^{10} 及 R^{11} 各爲氫或可被取代之低烷基)]基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(11)式：



爲式：



[式中、

R^1 爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

R^2 爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、或

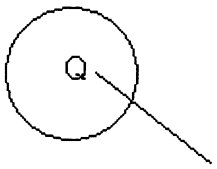
R^1 及 R^2 爲與隣接碳原子和以 X^1 及 X^3 爲構成原子之 5 員環形成已取代稠合雜芳基、

X^1 爲 N 或 CR^{12}、

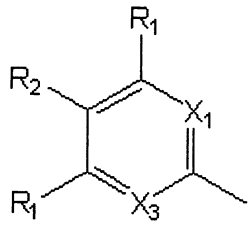
X^3 爲 NR^{13}、O 或 S、

(R^{12} 及 R^{13} 各爲氫或可被取代之低烷基)]基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(12)式：



爲式：



[式中、

R^1各爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

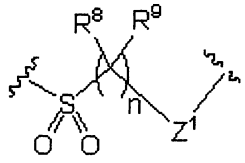
R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、

X^1爲 N 或 CR^{19}、

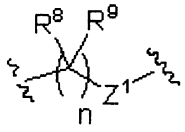
X^3爲 N 或 CR^{20}

(R^{19}及 R^{20}各爲氫或可被取代之低烷基。但 X^1或 X^3之一者爲 N)]基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(13)式：$-Y^2Z^1-$爲



或



之基、

R^8及 R^9各爲氫或低烷基、

n 爲 0～2 之整數、

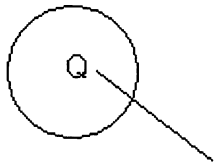
Z^1 爲單鍵、-O-或-S-之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(14)環 B 爲可被取代之伸苯基、可被取代之吲哚二基、可被取代之苯并呋喃二基、可被取代之苯并噻吩二基、可被取代之呋喃二基或可被取代之噻吩二基之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

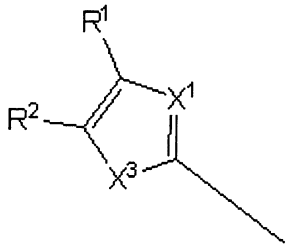
(15)Y^3 爲單鍵、可被取代之低伸烷基、-O-可被取代之低伸烷基或可被取代之低伸烯基、(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(16)Z^2 爲 $COOR^3$(R^3 爲氫或可被取代之低烷基)之如(1)或(2)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(17)式：



爲式：



[式中、

R^1 爲氫、

R^2 爲可被取代之芳基、或

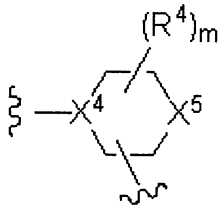
R^1及R^2可與隣接碳原子和以X^1及X^3爲構成原子之5員環形成已取代稠合雜芳基、

X^1爲N或CR^{10}(R^{10}爲氫)、

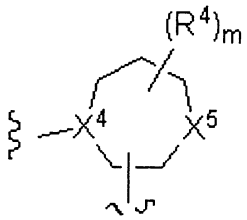
X^3爲O或S]之基、

Y^1爲單鍵、

環A爲

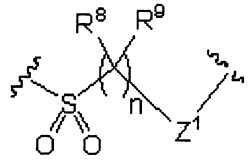


、或

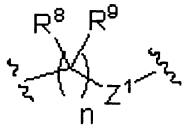


[X^4爲N、X^5爲NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m爲0～2之整數。X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合。該另一鍵結也可與X^5結合]之基、

式：$-Y^2Z^1-$爲



或：



之基、

R^8及R^9各爲氫或低烷基、

n爲0～2之整數、

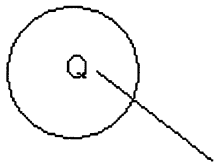
Z^1為單鍵、-O-或-S-、

環B為可被取代之伸苯基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)、可被取代之呋喃二基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)或可被取代之噻吩二基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)、

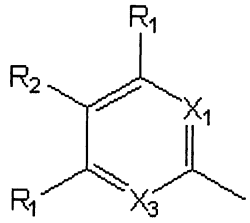
Y^3為單鍵、可被取代之低伸烷基(取代基為鹵素或低伸烷基)、-O-可被取代之低伸烷基(取代基為低伸烷基或鹵素)、可被取代之低伸烯基(取代基為低伸烷基或鹵素)、

Z^2為$COOR^3$(R^3為氫或低烷基)之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(18)式：



為式：



(式中

R^1各為氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

R^2為可被取代之烷基或可被取代之芳基

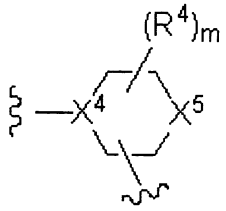
X^1為N或CR^{19}、

X^3為N或CR^{20}

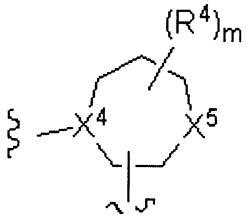
(R^{19}及R^{20}各爲氫或可被取代之低烷基。但X^1或X^3一者爲N。)]之基、

Y^1爲單鍵、

環A爲

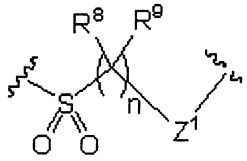


、或

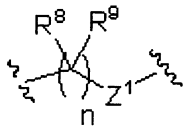


[X^4爲N、X^5爲NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m爲0～2之整數。X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合。該另一鍵結也可與X^5結合]之基、

式：$-Y^2Z^1-$爲



或



之基、

R^8及R^9各爲氫或低烷基、

n爲0～2之整數、

Z^1爲單鍵、-O-或-S-、

環B爲可被取代之伸苯基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧

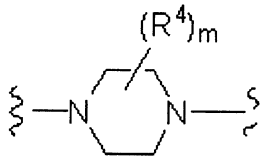
基)、可被取代之呋喃二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)或可被取代之噻吩二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)、

Y^3爲單鍵、可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)、-O-可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、可被取代之低伸烯基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、

Z^2爲 $COOR^3$(R^3爲氫或低烷基)之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

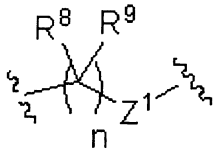
(19)Y^1爲單鍵、

環 A 爲



(R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、m爲 1 或 2 之整數)之基、

式：$-Y^2Z^1-$爲



之基、

R^8及 R^9各爲氫或低烷基、

n 爲 1～2 之整數、

Z^1爲單鍵或-O-、

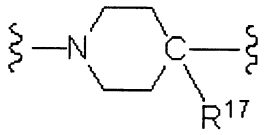
環 B 爲可被取代之伸苯基、

Y^3爲可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)或-O-可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、

Z^2爲 $COOR^3$(R^3爲氫或低烷基)之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

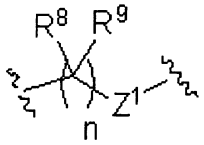
(20)Y^1爲單鍵、

環 A 爲



(R^{17}爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基。N 之鍵結與Y^1結合，C 之鍵結與 Y^2結合。)之基、

式：$-Y^2Z^1-$爲



之基、

R^8及 R^9各爲氫或低烷基、

n 爲 2、

Z^1爲-O-、

環 B 爲可被取代之伸苯基、

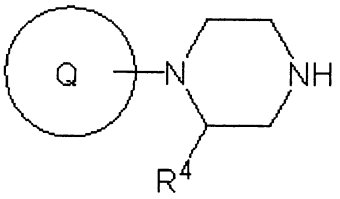
Y^3爲可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)或-O-可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、

Z^2為 $COOR^3$(R^3為氫或低烷基)之如(1)記載化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物、

(21)一種醫藥組成物，含如(1)～(20)記載之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物爲有效成分、

(22)一種與過氧化物酶體增殖活性化受體相關疾病之預防及/或治療用之醫藥組成物，其係含有如(1)～(20)記載之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物爲有效成分、

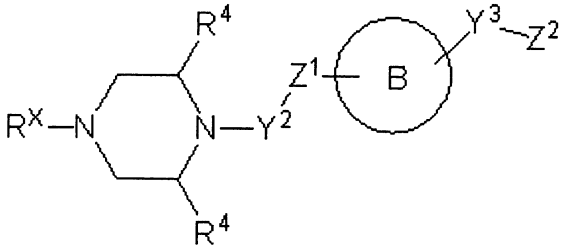
(23)式：



(式中、環 Q 如(1)之定義、

R^4爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基。)化合物、其鹽、其溶劑合物、

(24)式：

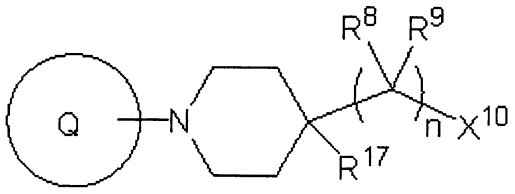


(式中、Y^2、Z^1、環 B、Y^3、Z^2如(1)之定義、

R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基

、R^X爲氫或胺基保護基)化合物、其鹽、其溶劑合物、

(25)式：



(式中、環Q如(1)之定義、

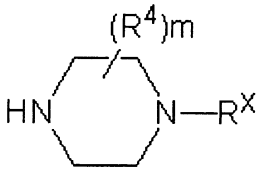
R^{17}爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基、

R^8及R^9各爲氫或低烷基、

n爲1～3之整數、

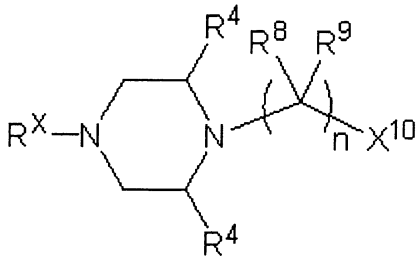
X^{10}爲鹵素或羥基。)化合物、其鹽、其溶劑合物、

(26)式：



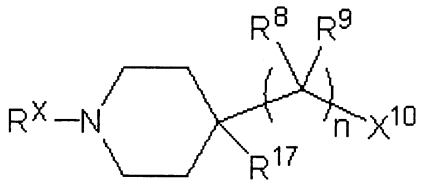
(式中、R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、m爲1或2、R^X爲氫或胺基保護基)化合物、其鹽、其溶劑合物、

(27)式：



(式中、R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、R^8及R^9各爲氫或低烷基、n爲1～3之整數、R^X爲氫或胺基保護基、X^{10}爲羥基或鹵素)化合物、其鹽、其溶劑合物、

(28)式：



(式中、R^{17}爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基、

R^8及R^9各爲氫或低烷基、

n爲1～3之整數、

X^{10}爲鹵素或羥基、R^X爲氫或胺基保護基)化合物、其鹽、其溶劑合物。

本發明提供以上述化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物投與爲特徵來使PPAR活性化之方法，詳言之，即提供高脂血症、糖尿病、肥胖、動脈硬化、粥樣性動脈硬化、高血糖及/或X症候群之治療方法及/或預防方法。

再者，亦提供PPAR活性化之醫藥，詳言之，提供高脂血症、糖尿病、肥胖、動脈硬化、粥樣性動脈硬化、高血糖及/或X症候群之治療及/或預防醫藥之製造，係使用化合物(I)、其製藥容許鹽或其溶劑合物。

【發明效果】

由後述試驗結果明白顯示本發明化合物有 PPAR 激動劑之作用，因而本發明化合物可作爲醫藥品，特爲高脂血症、糖尿病、肥胖、動脈硬化、粥樣性動脈硬化、高血糖及/或 X 症之治療及/或預防醫藥。

【實施發明之最佳形態】

以下爲本說明書中所使用各用語之說明。再者，本說明書中、各用語以單獨使用時，或與其他用語一起使用之場合用相同意義。

「單環芳基」爲 C6～12 之單環芳香族碳環基，例如苯基等。

「稠合芳基」爲 C6～12 之單環芳香族碳環基，與 1～4 個單環芳香族碳環(C6～12 之單環芳香族碳環基)稠合之芳香族碳環基，例如萘基、蒽基、菲基等。環內可有鍵結。宜爲萘基。

「芳基」爲如上述「單環芳基」及上述「稠合芳基」。

「芳烷基」爲 1～3 個上述「芳基」取代以上述「烷基」。例如苄基、苯乙基、苯丙基、三苯甲基等。

「單環雜芳基」包含環內含有 1 以上選自 O、S 及 N 雜原子之 4～8 員單環芳香族雜環基，具體例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嗒咿基、嘧啶基、噠咿基、三唑基、三咿基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基及噻吩基等。特宜爲 5 員或 6 員單環芳香族雜環基。

「稠合雜芳基」爲自上述「單環雜芳基」衍生單環芳香族

雜環與芳香族碳環(自上述「芳基」衍生芳香族碳環)或芳香族雜環(有1以上選自O、S及N雜原子之4～8員芳香族雜環)稠合之稠合芳香族雜環，如吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吲啉基、喹啉基、異喹啉基、啐喏啉基、呔啉基、喹唑啉基、奈啶基、喹喏啉基、嘌呤基、喋啶基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并異噚唑基、苯并噚唑基、苯并噚二唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啉并嗒啉基、喹唑啉基、四氫喹啉基、四氫苯并噻吩基、咔唑基、吖啶基、　基、啡噻啉基、啡噚啉基、啡噚噻基、二苯并呋喃基等。「稠合雜芳基」中環中可有鍵結。特宜爲5員或6員單環芳香族雜環與苯環稠合之稠合雜芳基。

「雜芳基」爲如上述「單環雜芳基」及「稠合雜芳基」。

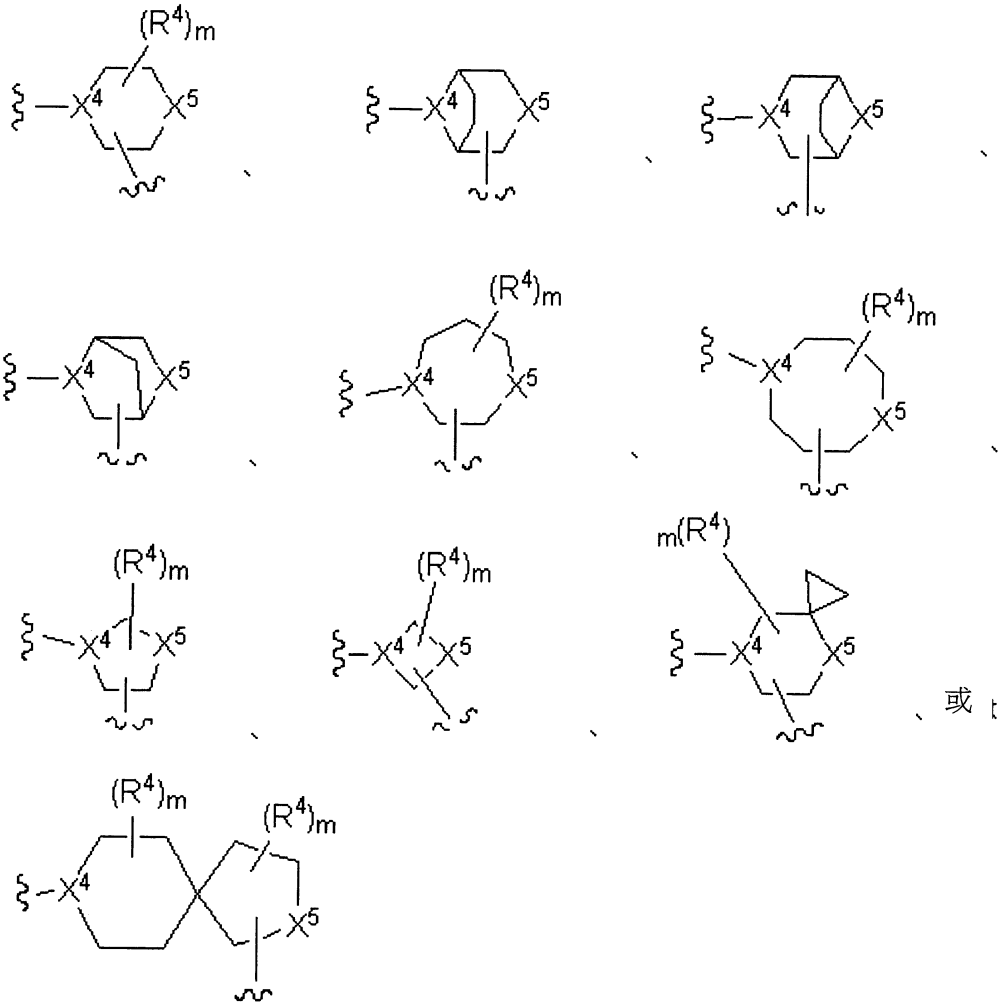
「雜芳烷基」爲1～3個上述「雜芳基」取代以上述「烷基」。

「非芳香族雜環基」爲環內含有1以上選自O、S及N雜原子之4～8員單環非芳香族雜環基、或上述「單環非芳香族雜環基」與芳香族碳環(自上述「芳基」衍生之芳香族碳環)、芳香族雜環(環內含有1以上選自O、S及N雜原子之4～8員芳香族雜環)、單環非芳香族雜環(自上述「單環非芳香族雜環基」衍生之單環非芳香族雜環)、環烷基(自下記「環烷基」衍生之環)稠合之稠合非芳香族雜環基，具體例如吲哚啉基、二噚烷基、噻嘧基、噚丙環基、噚硫茂烷

基、吖丁啶基、噻烷基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑基、吡唑啶基、吡唑基、哌啶基、哌啶基、哌啡基、哌啡基、福嗎啉基、喔二啡基、二氫吡啶基等。

「雜環基」含有上述「雜芳基」及上述「非芳香族雜環基」。例如福嗎啉基、哌啶基、哌啡基、呋喃基、噻吩基、吡啶基等。

「非芳香族雜環二基」爲環內含有1以上選自O、S及N雜原子之4～10員非芳香族雜環中，去除2個氫原子之2價基。再者，該非芳香族雜環宜有伸烷基架橋。宜爲哌啶二基、哌啡二基、福嗎啉二基、二喔烷二基、吡咯啶二基、吡咯二基、咪唑二基、咪唑啶二基等。例如環A之「非芳香族雜環二基」如以下基例示。

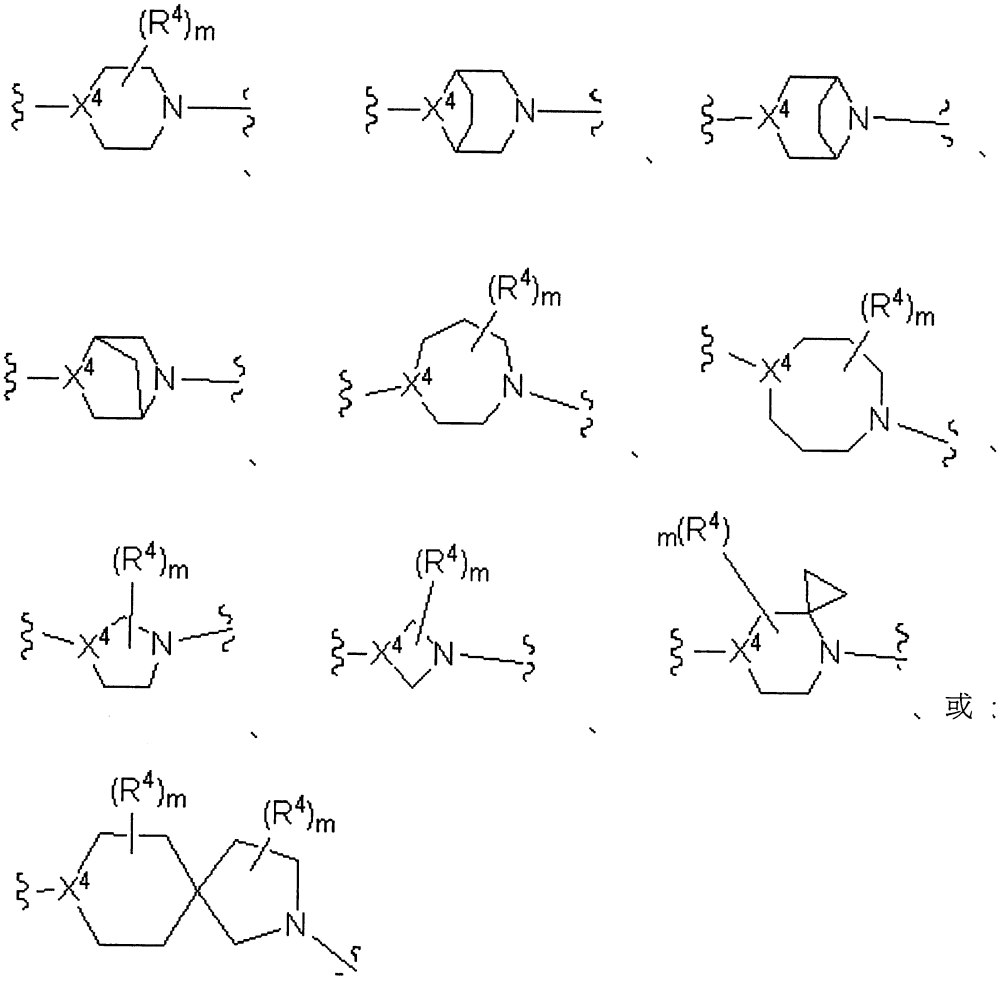


[其中 X^4 爲 N 或 CR^5(R^5 爲氫或可被取代之低烷基)、X^5 爲 O、S、NR^{16} 或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18} 各爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。但當 X^4 爲 CR^5 且 X^5 爲 $CR^{17}R^{18}$ 之場合除外。R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m 爲 0～2 之整數]

再者，上述中，自 X^4 之鍵結與 Y^1 結合，其他鍵結與 Y^2 結合。X^5 爲 NR^{16} 或 $CR^{17}R^{18}$ 時，含其他鍵結與 X^5 結合之

場合。該其他鍵結宜與 X^5 結合。

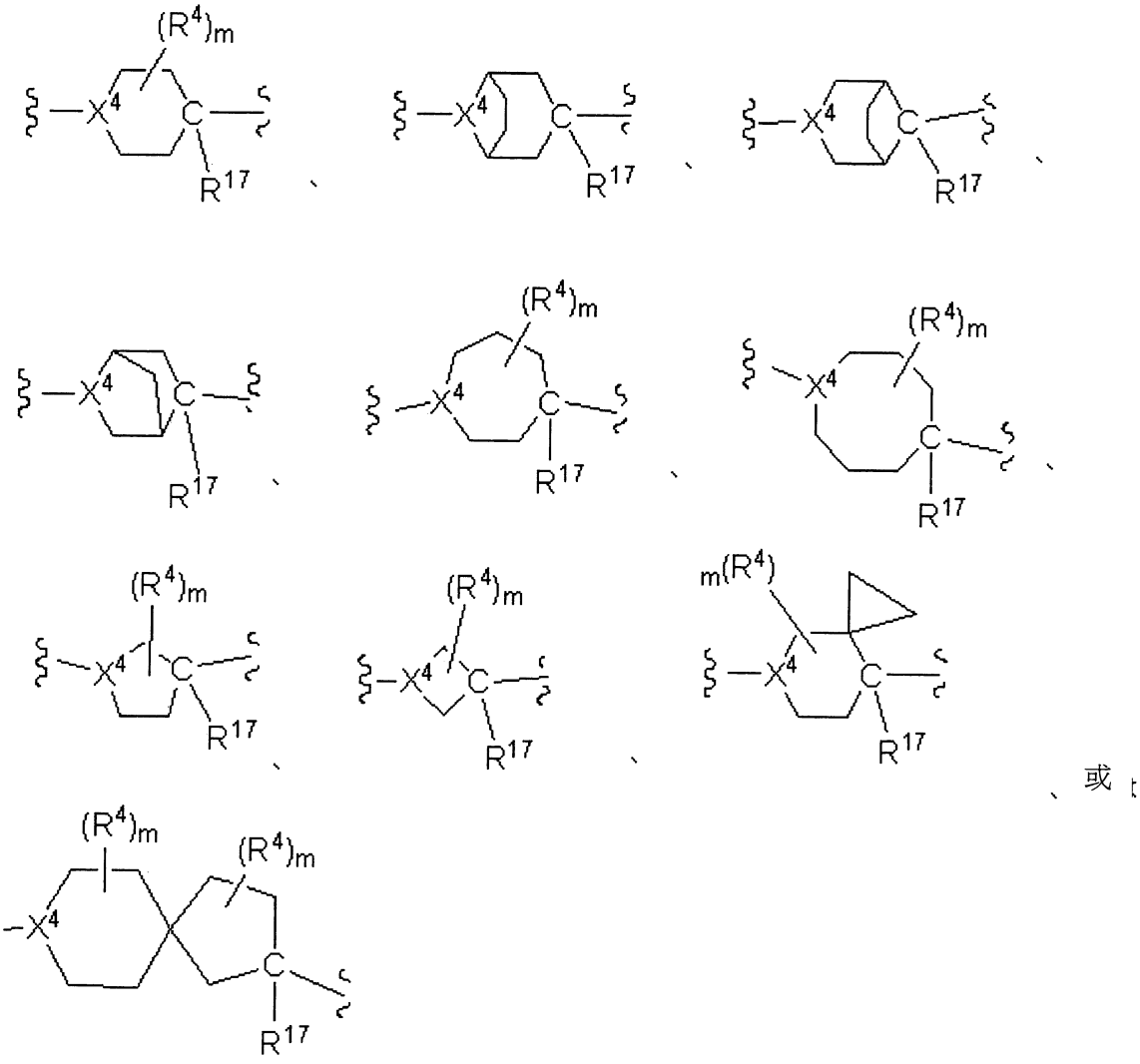
「X^5 爲 NR^{16} 時，該其他鍵結與 X^5 結合」之定義如下。



或：

(式中、各記號之定義如上。)

「X^5 爲 $CR^{17}R^{18}$ 時，該其他鍵結與 X^5 結合」之定義如下。



(式中、各記號之定義如上。)

「芳香族碳環二基」爲上述「芳基」中，去除1個氫原子之2價基。例如伸苯基、伸萘基等，宜爲伸苯基。

「芳香族雜環二基」爲上述「雜芳基」，去除1個氫原子之2價基。具體例如吡咯二基、咪唑二基、吡唑二基、吡啶二基、嗒吩二基、嘧啶二基、吡吩二基、三唑二基、三吩二基、異噁唑二基、噁唑二基、噁二唑二基、異噻唑二基、噻唑二基、噻二唑二基、呋喃二基、噻吩二基、吲哚二基、苯并呋喃二基及苯并噻吩二基等。宜爲吲哚二基、苯并

呋喃二基、苯并噻吩二基、呋喃二基、噻吩二基，特宜爲單環之芳香族雜環二基，又宜爲呋喃二基(特爲呋喃-2，5-二基)、噻吩二基(特爲噻吩-2，5-二基)。

「低烷基」爲 C1～10，宜爲 C1～6，又宜爲 C1～4 直鏈或分岐鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基及正癸基等。

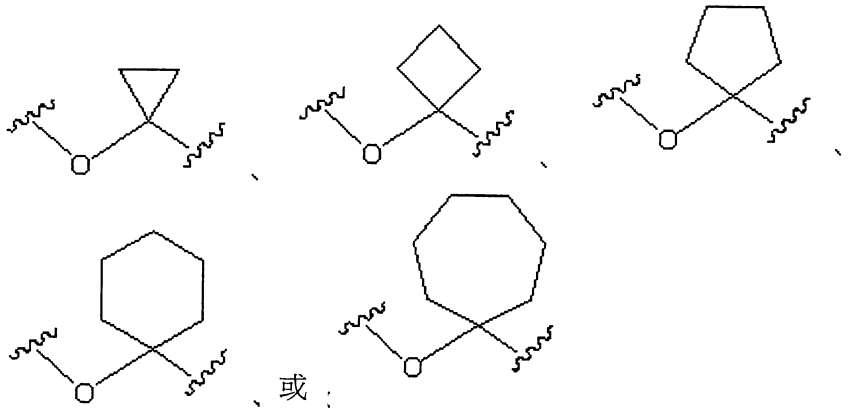
「低烯基」爲任意位置有 1 以上雙鍵之 C2～10，宜爲 C1～6，又宜爲 C2～4 直鏈或分岐鏈烯基。具體例如乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、異戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基及癸烯基等。

「低炔基」爲 C2～10，宜爲 C1～6，又宜爲 C2～4 直鏈或分岐鏈炔基，具體例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。任意位置可有 1 以上叁鍵，亦可有雙鍵。

「環烷基」爲 C3～9，宜爲 3～6 環烷基。具體例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基等。

「環伸烷基」爲 C3～9，宜爲 3～6 環伸烷基。具體例如環伸丙基、環伸丁基、環伸戊基、環伸己基、環伸庚基及環伸辛基等。特宜爲環伸丙基。

「可有-O-介入之環伸烷基」爲上述「環伸烷基」末端可介有 1 或 2 個-O-之環伸烷基。例如、



之基等。

「醯基」爲(a)上述有「烷基」取代之羰基或有上述「烯基」取代之羰基、(b)有上述「環烷基」取代之羰基、(c)有上述「芳基」取代之羰基及(d)甲醯基。具體例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、特戊醯基、己醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、環丙羰基、環己羰基、環辛羰基及苄醯基等。

「低伸烷基」爲 C1～10，宜爲 C1～6，又宜爲 C1～3 直鏈或分岐鏈伸烷基。具體例如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、甲基亞甲基、伸丙基、二甲基亞甲基、1，1-二甲基伸乙基、1，2-二甲基伸乙基等。特宜爲亞甲基、伸乙基、二甲基亞甲基。

「可有-O-介入之低伸烷基」爲上述「伸烷基」之部份可有 1～3 個-O-介入之伸烷基。再者，含伸烷基末端有-O-介入者。例如-O-CH_2-、-CH_2-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-O-、-O-CH(CH_3)-、-O-C(CH，$_3$)$_2$-、-O-CH_2-CH_2-O-、-O-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-等。

「-O-可被取代之低伸烷基」爲伸烷基末端有-O-介入者。

「低伸烯基」爲任意位置有1以上雙鍵之C2～10，宜爲C2～6，又宜爲C2～4直鏈或分岐鏈伸烯基。例如伸乙烯基、伸丙烯基等。

「鹵素」含氟、氯、溴及碘。特宜氟、氯及溴。

「低烷氧基」之烷基部分如上述「低烷基」同意義。

「可被取代之低烷基」、「可被取代之低烷磺醯基」、「可被取代之低烯基」、「可被取代之低炔基」、「可被取代之低伸烷基」、「可被取代之低伸烯基」、「可被取代之低烷氧基」、「可被取代之醯基」之取代基爲鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基、可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基、氧基等，可左任意位置被1以上基取代。可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基之取代基中，2個鍵結可與一個碳原子結合，而形成螺環，可與其它原子結合隣接之碳原子共形成環。

「雜環氧基」之雜環部分如上述「雜環基」。

「可被取代之單環芳基」、「可被取代之單環雜芳基」、「可被取代之芳基」、「可被取代之芳烷基」、「可被取代之芳氧基」、「可被取代之芳硫基」、「可被取代之雜芳基」、「可被取代之雜芳烷基」、「可被取代之雜芳氧基」、「可被取代之雜芳硫基」、「已取代稠合芳基」、「已取代稠合雜芳基」、「可被取代之芳磺醯基」、「可被取代之芳香族碳環二基」、「可被取代之芳香族雜環二基」、「可被取代之非芳香族雜環基」之取代基爲可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低烯基、可被取代之低烯氧基、鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基、可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基，在任意位置可有 1 以上基被取代。可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基之取代基，可與在別原子結合隣接之碳原子共形成環。

上述取代基宜爲、鹵素、羥基、可被取代之低烷基(取

代基爲鹵素、羥基)、可被取代之低烯基(取代基爲鹵素、羥基)、可被取代之低烷氧基(取代基爲鹵素、芳基)、羧基、低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基(取代基爲低烷基、芳基)、可被取代之胺基(取代基爲醯基、低烷基)、硫氫基、低烷硫基、醯基、醯氧基、氰基、硝基、芳基、雜環基、低伸烷基、低伸烷二氧基，特宜爲鹵素、可被取代之低烷基(取代基爲鹵素)。

「已取代苯并呋喃基」、「已取代苯并噻吩基」、「已取代苯并吡咯基」、「已取代苯并噁唑基」、「已取代苯并異噁唑基」、「已取代苯并噻唑基」、「已取代苯并異噻唑基」、「已取代苯并咪唑基」、「已取代苯并吡唑基」之取代基如上述「已取代稠合雜芳基」如取代基。

「可被取代之伸苯基」之取代基如「可被取代之芳香族碳環二基」之取代基。

「可被取代之吲哚二基」、「可被取代之苯并呋喃二基」、「可被取代之苯并噻吩二基」、「可被取代之呋喃二基」、「可被取代之噻吩二基」之取代基之如上述「可被取代之芳香族雜環二基」之取代基。

「可被取代之非芳香族雜環二基」之取代基爲如鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺

磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基、可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基、氧基，於任意位置可被1以上基取代。可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基時，2個鍵結可與碳原子結合形成螺環，別原子結合與隣接碳原子亦可形成環。

「可被取代之低炔氧基」、「可被取代之低烷硫基」、「可被取代之低烷氧基羰基」、「可被取代之低烷磺醯氧基」、「可被取代之環烷基」、「可被取代之環烷氧基」、「可被取代之芳磺醯基」、「可被取代之芳磺醯氧基」、「可被取代之雜環基」、「可被取代之雜環氧基」、「可被取代之低伸烷二氧基」之取代基如上述「可被取代之低烷基」之取代基。

「可被取代之胺基」、「可被取代之亞胺基」、「可被取代之胺甲醯基」、「可被取代之硫胺甲醯基」、「可被取代之胺甲醯氧基」、「可被取代之硫胺甲醯氧基」、「可被取代之胺磺醯基」之取代基可如上述「可被取代之低烷基」者。該取代基於氮原子上可有單或二被取代。特宜低烷基、芳基、雜環基、醯基、低烷氧基羰基、低烷磺醯基、芳磺醯基。

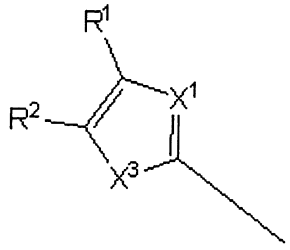
以下說明式(I)化合物各取代基之較佳形態。

環 Q 爲可被取代之單環芳基、可被取代之單環雜芳基、可被取代之稠合芳基或可被取代之稠合雜芳基，宜取代以 1 以上個 R^2，可再被取代之單環芳基可取代以 1 以上個 R^2，可再被取代之單環雜芳基(R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之雜芳基、可被取代之雜芳烷基、可被取代之雜芳氧基或可被取代之雜芳硫基)、已取代稠合芳基或已取代稠合雜芳基。特宜爲取代以 1 個 R^2，可被取代之單環雜芳基(R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基)、已取代稠合芳基或已取代稠合雜芳基。

「可再被取代」爲除取代基 R^2 以外，可再有取代基。該取代基可與 R^2 取代基相同。

已取代稠合雜芳基爲如已取代苯并呋喃基、已取代苯并噻吩基、已取代苯并吡咯基、已取代苯并噚唑基、已取代苯并異噚唑基、已取代苯并噻唑基、已取代苯并異噻唑基、已取代苯并咪唑基或已取代苯并吡唑基，特宜爲已取代苯并噻唑基(取代基爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烷氧基、芳基、低烷磺醯基、可被取代之胺甲醯基)。

環 Q 特宜爲如下式：



[式中、

R^1爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、

R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、

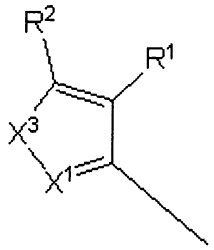
或、R^1及R^2可與隣接碳原子，形成可被取代之環、

X^1爲 N 或 CR^{10}、

X^3爲 NR^{11}、O 或 S、

(R^{10}及R^{11}各爲氫或可被取代之低烷基)]之基、

式：



[式中、

R^1爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、

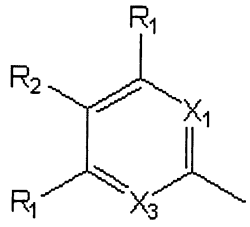
或、R^1及R^2可與隣接碳原子，形成可被取代之環、

X^1爲 N 或 CR^{12}、

X^3爲 NR^{13}、O 或 S、

(R^{12}及R^{13}各爲氫或可被取代之低烷基)]之基、或

式：



[式中、

R^1各爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、

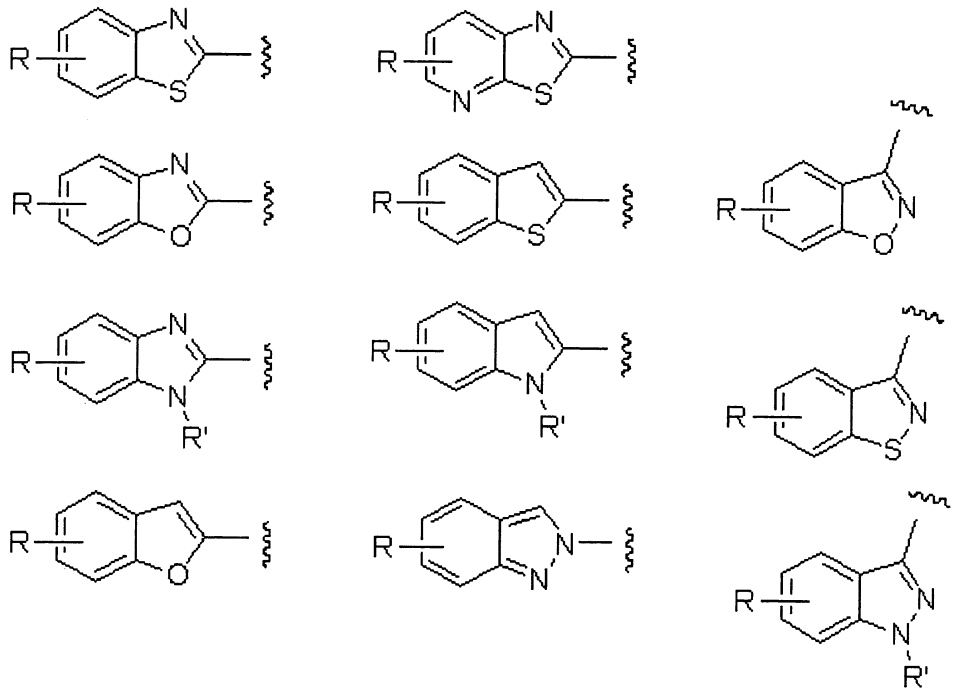
X^1爲 N 或 CR^{19}、

X^3爲 N 或 CR^{20}

(R^{19}及 R^{20}各爲氫或可被取代之低烷基。但 X^1或 X^3一者爲 N。)]

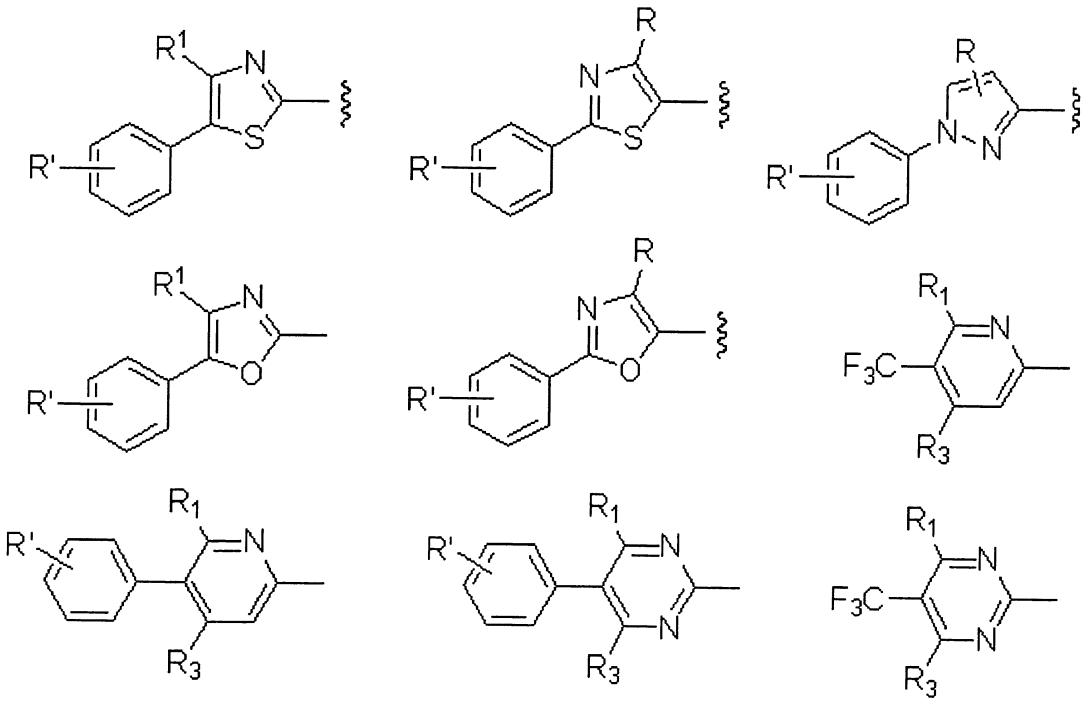
之基。

再者，環 Q 之「已取代稠合雜芳基」宜爲以下。



(R 爲可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低烯基、可被取代之低烯氧基、鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基、R'爲氫或上述 R 之同意義。但當 R'爲選自上述 R 基時，R 爲氫)

環 Q 之「取代以 1 以上個 R^2，可再被取代之單環雜芳基」宜爲以下。

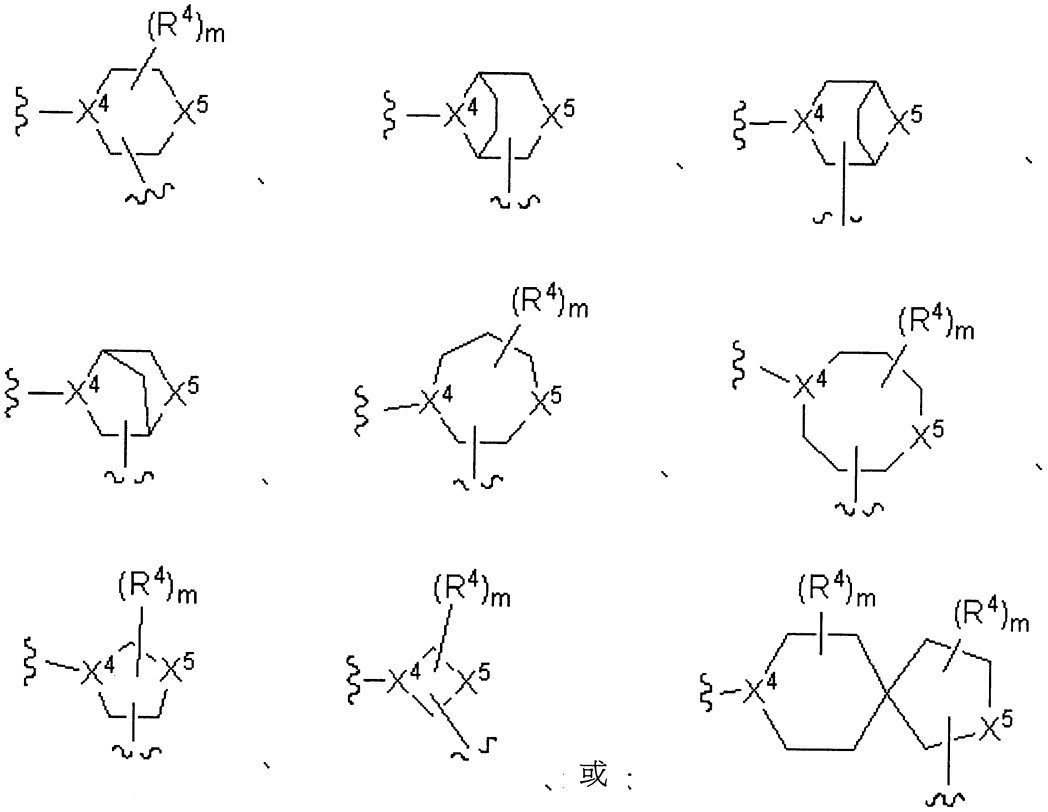


(R[1]爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、R及R'各爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基等。)

Y[1]爲單鍵、-NR[6]-或-NR[6]-CO-(R[6]爲氫或可被取代之低烷

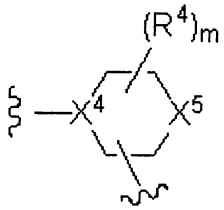
基)，特宜爲單鍵。

環 A 爲可被取代之非芳香族雜環二基(但當 Y^1 爲單鍵時，環 Q 與環 A 構成之氮原子結合)、特爲、

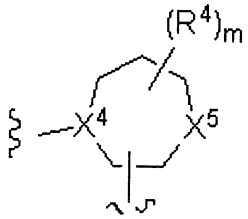


[X^4 爲 N 或 CR^5(R^5 爲氫或可被取代之低烷基)、X^5 爲 O、S、NR^{16} 或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18} 各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。但當 X^4 爲 CR^5 且 X^5 爲 $CR^{17}R^{18}$ 時除外。R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m 爲 0～2 之整數。X^4 之鍵結與 Y^1 結合，另一鍵結與 Y^2 結合。X^5 爲 NR^{16} 或 $CR^{17}R^{18}$ 時，該另一鍵結也可與 X^5

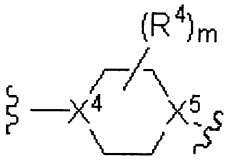
結合]之基。宜爲



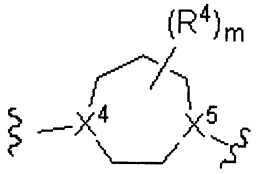
、或



[X^4爲 N 或 CR^5(R^5爲氫或可被取代之低烷基)、X^5爲 NR^{16}或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。但當 X^4爲 CR^5且 X^5爲 $CR^{17}R^{18}$時除外。R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m爲 0～2 之整數。X^4之鍵結與 Y^1結合，另一鍵結與 Y^2結合。該另一鍵結也可與 X^5結合]之基。宜爲、

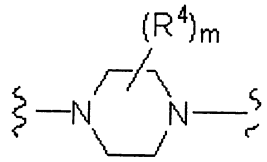


、或

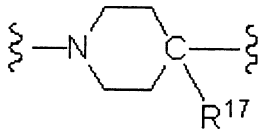


[X^4爲 N、X^5爲 NR^{16}或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)。R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基、m 爲 0～2 之整數。X^4之鍵結與 Y^1結合，另一鍵結與 Y^2結合]之基。特宜 m 爲 1～2。特宜 R^4各爲可被取代之低烷基，例如 C1～4 直鏈或分

岐鏈烷基。又宜爲、

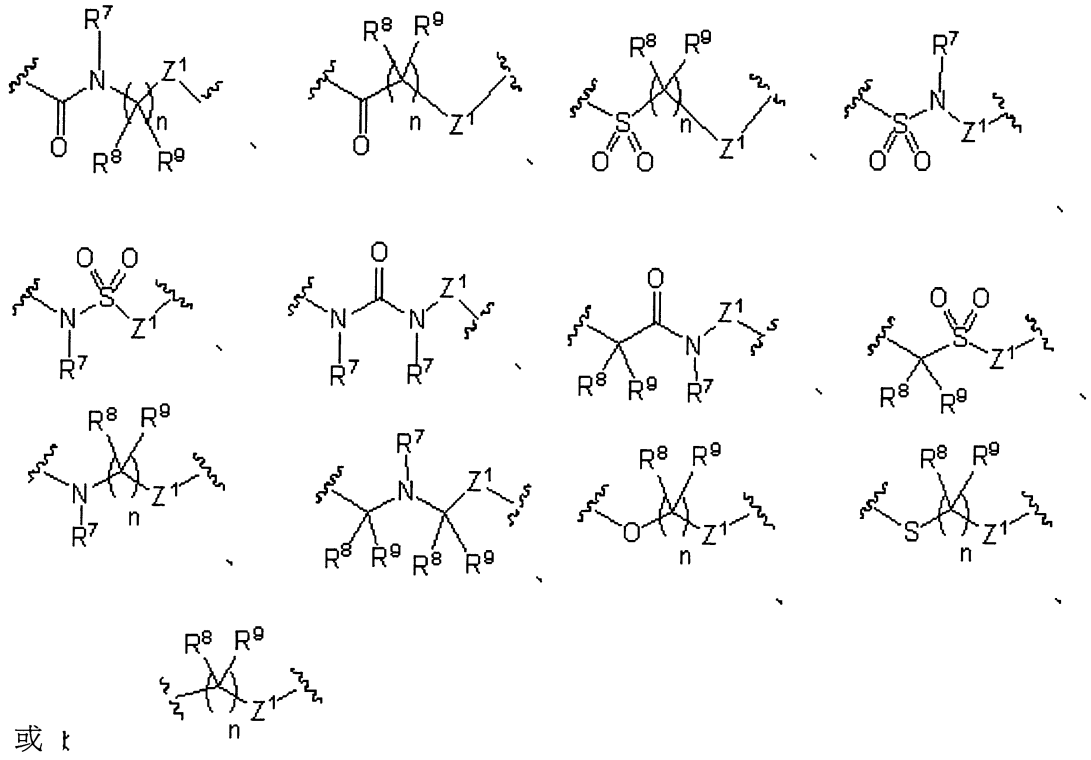


(R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、m爲1或2之整數)之基。或



(R^{17}爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基。N之鍵結與Y^1結合，C之鍵結與Y^2結合)之基。

式：$-Y^2Z^1-$爲



或 t

之基、

R^7各爲氫、可被取代之低烷基或可被取代之環烷基、

R^8及R^9各爲氫或可被取代之低烷基、

n爲0～3之整數、

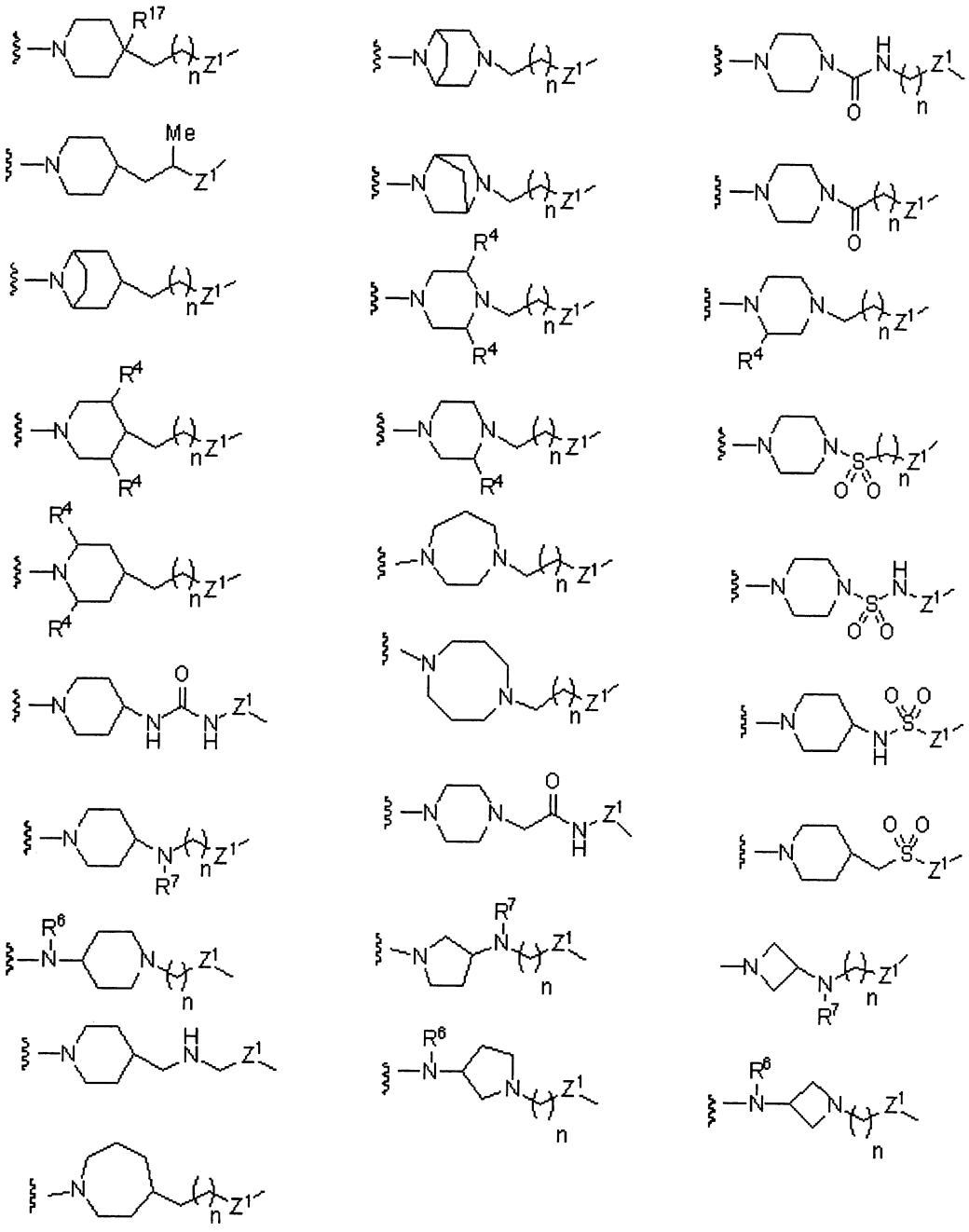
Z^1爲單鍵、-O-、-S-或-NR^9-(R^9爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之醯基、可被取代之低烷磺醯基或可被取代之芳磺醯基)。特爲、



之基、R^8及R^9各爲氫或低烷基、n爲0～2之整數、

Z^1爲單鍵、-O-或-S-之基。

-Y^1-環 A-Y^2-Z^1-宜爲如下形態。



[R^{17}為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基、R^6為氫或可被取代之低烷基、R^7為氫、可被取代之低烷基或可被取代之環烷基、R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或

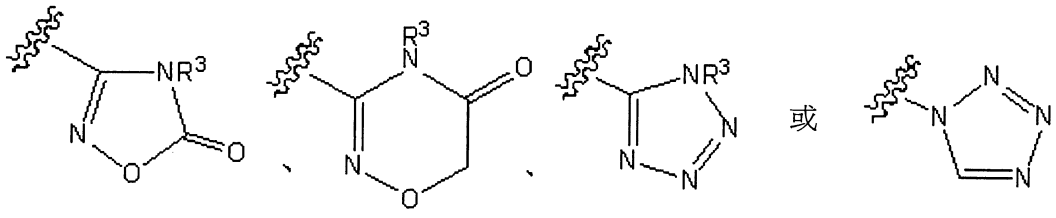
可被取代之芳基、Z^1為單鍵、O、S或NR^9(R^9為氫、可被取代之低烷基、可被取代之醯基、可被取代之低烷磺醯基或可被取代之芳磺醯基)、n為0～3之整數]

特宜R^{17}為非芳香族雜環基，例如吡咯啶基、哌啶基、吖庚環基、嗎福啉基等。

環B為可被取代之芳香族碳環二基或可被取代之芳香族雜環二基、特宜可被取代之伸苯基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)、可被取代之呋喃二基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)或可被取代之噻吩二基(取代基為鹵素、低烷基或低烷氧基)。

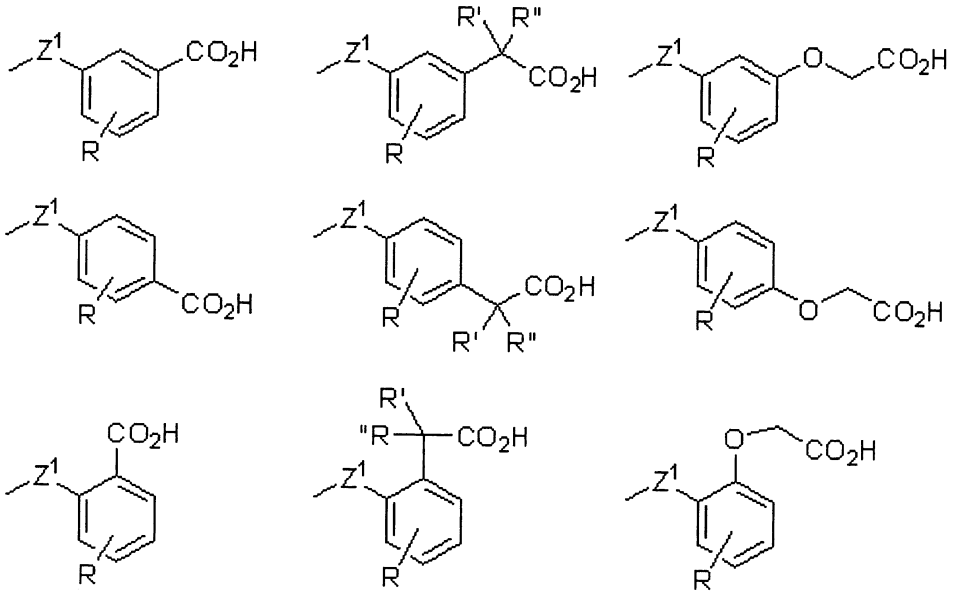
Y^3為單鍵、可有取代、可有-O-介入之低伸烷基、可有-O-介入之環伸烷基或可被取代之低伸烯基，特宜為單鍵、可被取代之低伸烷基(取代基為低伸烷基或鹵素)、-O-可被取代之低伸烷基(取代基為低伸烷基或鹵素)、可被取代之低伸烯基(取代基為低伸烷基或鹵素)。

Z^2為$COOR^3$、$C(=NR^3)NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、



(R^3、R^{14}及R^{15}各為氫、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之芳基或可被取代之雜芳基)，特宜為$COOR^3$(R^3為氫或可被取代之低烷基)。

$-Z^1-$環B$-Y^3-Z^2$宜為如下形態。



[Z^1為單鍵、-O-、-S-或-NR^9-(R^9為氫、可被取代之低烷基、可被取代之醯基、可被取代之低烷磺醯基或可被取代之芳磺醯基)、R、R'及R''各為氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷氧基、可被取代之低炔氧基、可被取代之胺基、硫氫基、可被取代之低烷硫基、醯基、醯氧基、可被取代之亞胺基、羧基、可被取代之低烷氧基羰基、可被取代之胺甲醯基、可被取代之硫胺甲醯基、可被取代之胺甲醯氧基、可被取代之硫胺甲醯氧基、可被取代之胺磺醯基、可被取代之低烷磺醯基、可被取代之低烷磺醯氧基、氰基、硝基、可被取代之環烷基、可被取代之環烷氧基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基、可被取代之芳磺醯基、可被取代之芳磺醯氧基、可被取代之雜環基、可被取代之雜環氧基、可被取代之低伸烷基、可被取代之低伸烷二氧基、氧基]

本發明化合物中生成各種化合物時可包含製藥容許鹽。「

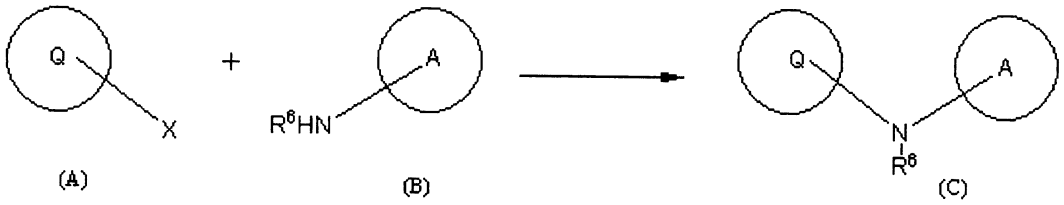
製藥容許鹽」可例如鹽酸、硫酸、硝酸或磷酸等無機酸鹽;對甲苯磺酸、甲磺酸、草酸或檸檬酸等有機酸鹽;銨、三甲銨或三乙銨等有機鹼鹽;鈉或鉀等鹼金屬鹽;及鈣或鎂等鹼土金屬鹽等。

本發明化合物包含其溶劑合物，對化合物(I)可配有任意數目之溶劑分子。宜爲水合物。

本發明化合物(I)有不對稱碳原子時，含消旋體及全部立體異構物(非對映異構物、鏡像異構物等)。當本發明化合物(I)有雙鍵時，因雙鍵之取代基位置而含幾何異構物。

以下記載本發明化合物之一般製造方法。

工程 A



(A) (B) (C)

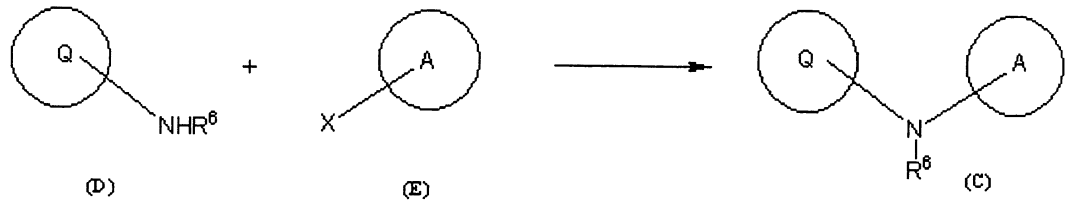
(式中、X爲鹵素等、其他符號如上述(1)同意義。)

本工程爲令式(A)化合物與式(B)化合物反應，製造式(C)化合物之方法。

本工程宜於鹼存在下進行。鹼如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉，氫氧化鈉、氫化鈉、三乙胺、N，N-二異丙基乙胺等。反應溶劑爲如 N，N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙腈、二甲亞碸等。反應於室温～100℃下進行。

化合物(B)可使用酸加成鹽，此時反應使用之鹼量亦可增加。

工程 B



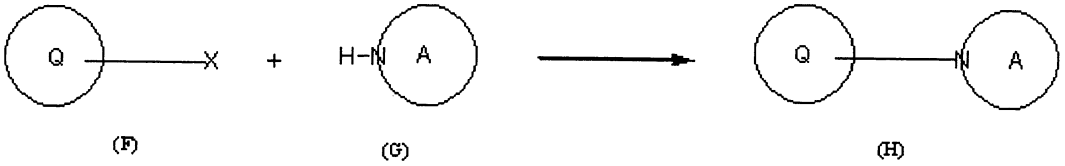
(D) (E) (C)

(式中、X爲鹵素等、其他符號如上述(1)同義。)

本工程爲令式(D)化合物與式(E)化合物反應，製造式(C)化合物之方法。

本工程可依工程 B 同樣條件進行。

工程 C



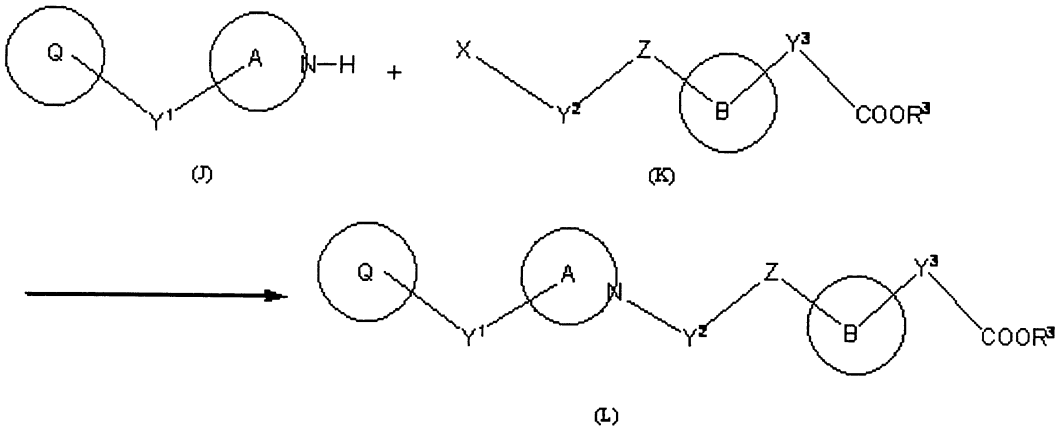
(F) (G) (H)

(式中、X爲鹵素等、其他符號如上述(1)同義。)

本工程爲令式(F)化合物與式(G)化合物反應，製造式(H)化合物之方法。

本工程可依工程 A 及 B 同樣條件進行。

工程 D



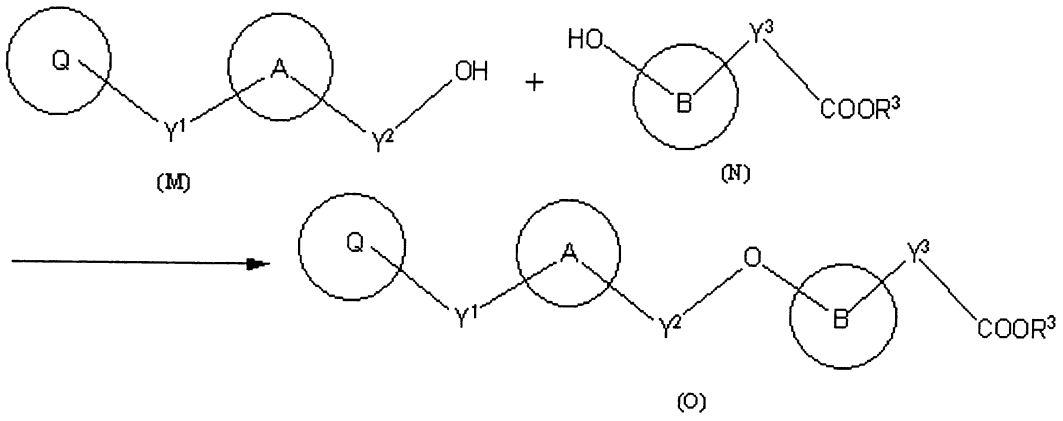
(J) (K) (L)

(式中、X爲鹵素等、其他符號如上述(1)同義。)

本工程爲令式(J)化合物與式(K)化合物反應，製造式(L)化合物方法。

本工程可依工程A、B及C同樣條件進行。

工程E

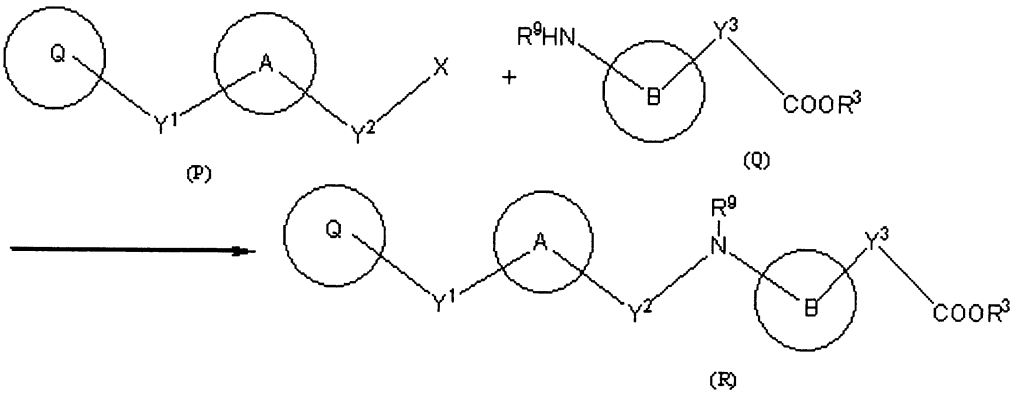


(式中、各符號如上述(1)同義。)

本工程爲令式(M)化合物與式(N)化合物反應，製造式(O)化合物之方法。

本工程可用光延反應，於疊氮二羧酸乙酯、三苯膦存在下進行。疊氮二羧酸乙酯可代之以1，1-疊氮二羰基二哌啶、N，N，N'，N'-四甲疊氮二羧醯胺等。三苯膦可代之以三丁膦等。反應溶劑可用四氫呋喃、甲苯、苯等。反應在室温進行。

工程F

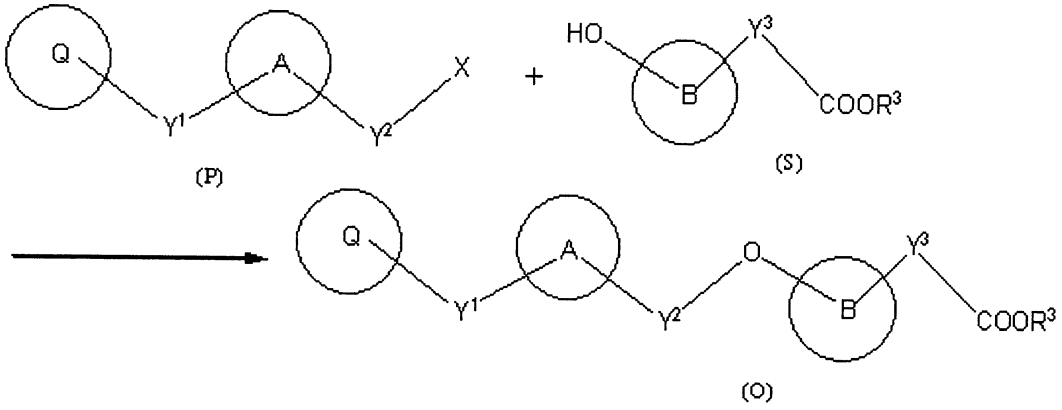


(式中、X為鹵素等、其他符號如上述(1)同義。)

本工程為令式(P)化合物與式(Q)化合物反應，製造式(R)化合物之方法。

本工程可依工程A、B、C及D同樣條件進行。

工程G



(式中、X為鹵素等、其他符號如上述(1)同義。)

本工程為令式(P)化合物與式(S)化合物反應，製造式(O)化合物之方法。

本工程可依工程A、B、C、D及F同樣條件進行。

當上述方法所得化合物為$COOR^3$之酯體時，此化合物可依常法水解得COOH之羧酸體。

必要時，在上述製造法之適當階段，取代基可用公知之有

機合成反應，換爲不同之取代基。

例如化合物爲有鹵素之場合中，可於DMF、四氫呋喃等溶劑中，在氫化鈉、氫化鉀等鹼及氫氧化鹼金屬、碳酸氫鹼金屬、碳酸鹼金屬、有機鹼等脫酸劑存在下，於-20℃～100℃下與醇反應，得使取代基轉爲低烷氧基之化合物。

再者，當化合物有烷羥基之場合中，可令二鉻酸吡錠、Jones試藥、二氧化錳、過錳酸鉀、四氧化釕等氧化劑與二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、苯、丙酮等溶劑中反應，得使取代基轉爲羧基之化合物。

再者，必要時，在適當階段化合物之胺基或羥基可依常法進行保護反應，在適當階段以酸或鹼處理而脫保護。

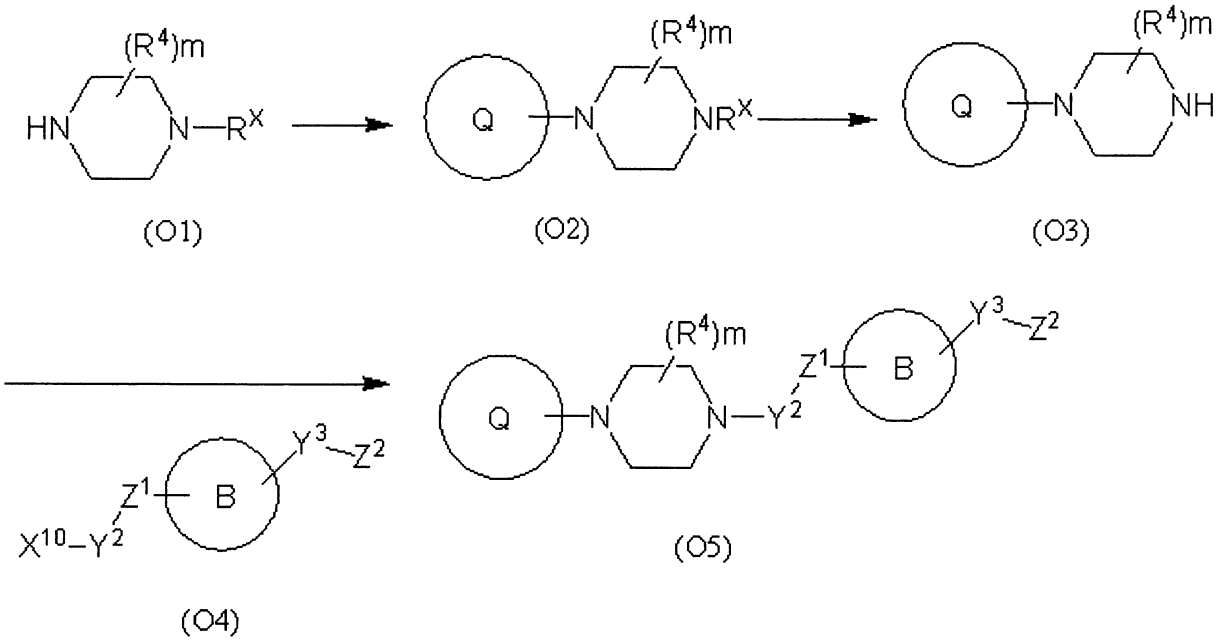
胺基保護基爲使用如酞亞胺基、低烷氧基羰基(丁氧羰基(Boc)等)、低烯基氧羰基、鹵烷氧羰基、芳基低烷氧基羰基、三烷矽烷基、低烷磺醯基、鹵低烷磺醯基、芳磺醯基、低烷基羰基、芳基羰基、芳基低烷基(苄基等)等。

羥基保護基爲使用如烷基(第三丁基等)、芳烷基(三苯甲基、苄基)、三烷矽烷基(第三丁二甲矽烷基、三異丙矽烷基等)、烷基二芳矽烷基(第三丁二苯矽烷基等)、三芳烷矽烷基(三苄矽烷基等)、烷氧烷基(甲氧甲基、1-乙氧乙基、1-甲基-1-甲氧乙基等)、烷氧烷氧烷基(甲氧乙氧甲基等)、烷硫烷基(甲硫甲基等)、四氫吡喃基(四氫吡喃-2-基、4-甲氧四氫吡喃-4-基等)、四氫硫吡喃基(四氫硫吡喃-2-基等)、四氫呋喃基(四氫呋喃-2-基等)、四氫硫呋喃基(四氫硫呋喃-2-基等)、芳烷氧乙烷基(苄氧甲基等)烷磺醯基、醯基、

對-甲苯磺醯基等。

脫保護反應在四氫呋喃、二甲基甲醯胺、乙醚、二氯甲烷、甲苯、苯、二甲苯、環己烷、己烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸丁酯、戊烷、庚烷、二噁烷、丙酮、乙腈或其混合溶劑等溶劑中，用肼、吡啶、氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼或鹽酸、三氟乙酸、氫氟酸等酸而進行。

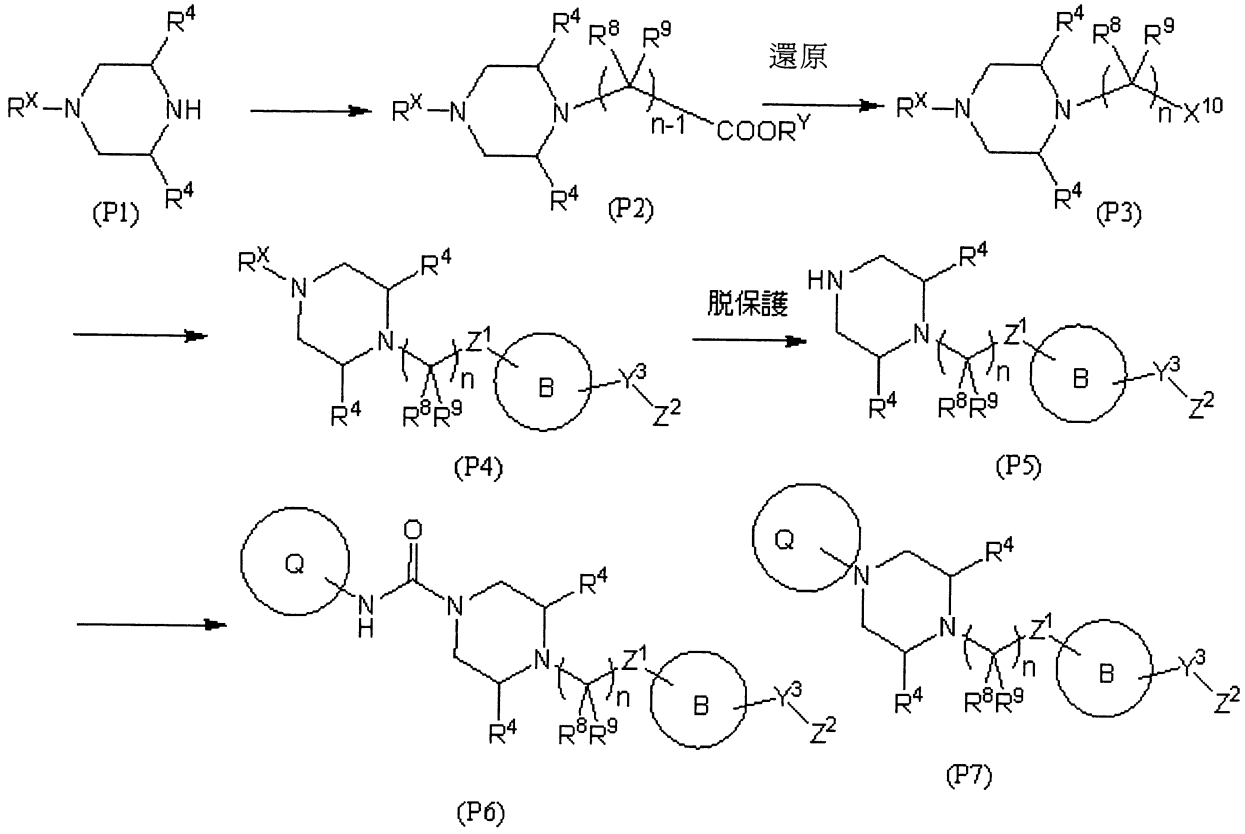
工程 H



[式中、R^X為胺基保護基(例如苄基、第三丁氧羰基等)等、X^{10}為鹵素。其他各符號之定義如上]

化合物(O1)中，令環 Q 衍生物於鹼存在下反應，得化合物(O2)。所得化合物(O2)保護基移除，與化合物(O4)反應，得化合物(O5)。

工程 I



[式中、R^X為胺基保護基(例如苄基、第三丁氧羰基等)等、R^Y為低烷基等、X^{10}為羥基、Z^1為O、S、NR^9。其他各符號之定義如上]

化合物(P1)可在鹼(如碳酸鉀等)存在下，與式：X-$C(R^8R^9)_{n-1}$-$COOR^Y$之化合物反應，得化合物(P2)。溶劑使用二甲基甲醯胺等。

令所得化合物(P2)還原，得化合物(P3)。還原可用氫化鋁鋰等而進行。

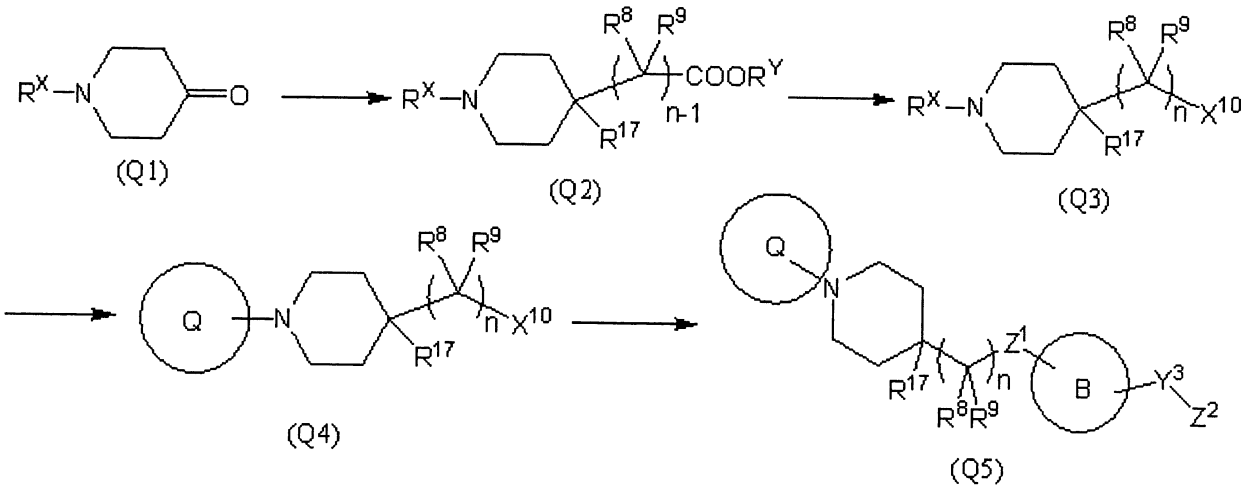
所得化合物(P3)與甲磺醯氯等反應，令X^{10}與脫離基轉換，與有環B之化合物偶合。

令R^X予以脫保護，得化合物(p5)，與異氰酸苯酯衍生物等反應，得化合物(P6)。

再者，與有環Q之化合物反應，導入化合物(P7)。

再者，令化合物(P3)之 X^{10} 與鹵素轉換，與有環 B 之化合物反應，得 Z^1 爲 -S-及 $-NR^9-$ 之化合物。

工程 J



[式中、R^X 爲胺基保護基(例如苄基、第三丁氧羰基等)等、R^Y 爲低烷基等、X^{10} 爲羥基或鹵素、Z^1 爲 -O-、-S-、$-NR^9-$。其他各符號之定義如上]

自化合物(Q1)可衍生化合物(Q2)，令 $COOR^Y$ 還原。還原可用氫化鋁鋰等進行。再令 R^X 予以脫保護，當保護基爲苄基時，可用接觸還原等而進行脫保護。脫保護後，令環 Q 化合物於鹼(如碳酸鉀)存在下反應，得化合物(Q4)。令所得化合物(Q4)與有環 B 之化合物反應，得化合物(O5)。再者，令化合物(Q4)之 X^{10} 與鹵素轉換，與有環 B 之化合物反應，得 Z^1 爲 -S-及 $-NR^9-$ 之化合物。

本發明 PPAR 激動劑用醫藥組成物對 PPAR 仲介疾病皆具有效作用，特可有效預防及/或治療高脂血症、異脂肪症、脂質代謝異常、低 HDL 症、高 LDL 症、高 VLDL 症、高 TG 症、糖尿病、高血糖、胰島素抗性、肥胖、神經性多食症、動脈硬化、粥樣性動脈硬化、高血壓、X 症、虛血性

疾患、炎症、過敏性疾病(炎症性大腸炎、風濕性慢性炎、慢性胰炎、多發性硬化症、腎小球硬化症、乾癬、濕疹等)、骨質疏鬆症、不孕、癌(乳癌、結腸癌、大腸癌、卵巢癌、肺癌等)、阿滋海默氏症、帕金森氏症、突眼性甲狀腺腫。特言之，具 PPAR 激動劑活性之本發明化合物中，因有 PPARδ 選擇性激動劑活性之化合物，期待可有提高 HDL 之作用，並產生較低副作用等理由，而得優異醫藥品。

本發明化合物爲有

a)CYP 酵素之抑制弱

b)水溶性高

c)高之生體利用率等良好藥物動態

d)貧血引發作用等毒性爲低

e)代謝安定性高

等優異特徵。

本發明化合物作爲 PPAR 激動劑用之醫藥組成物的投與時，可由經口的、非經口的方法來投與。經口投與時可用依常法調製之錠劑，顆粒劑，散劑，膠囊劑，丸劑，液劑，糖漿劑，口腔片劑或舌下劑等常用劑型來投與。非經口投與時宜以如肌肉內投與、靜脈內投與等注射劑，栓劑，經皮吸收劑，吸入劑等，習用劑型來投與。本發明化合物因經口吸收性高，宜使用經口劑。

本發明化合物可於有效量中，視需要地混合適當劑型之賦形劑，結合劑，濕潤劑，崩壞劑，潤滑劑，稀釋劑等各種醫藥用添加劑，而得醫藥製劑。注射劑之時中，可與適當

載體進行共滅菌處理而得製劑。

具體例如賦形劑爲如乳糖、白糖、葡萄糖糖、澱粉、碳酸鈣或結晶纖維素等、結合劑爲如甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、明膠或聚乙烯　咯啶酮等、崩壞劑爲如羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉或十二基硫酸鈉等、潤滑劑爲如滑石、硬脂酸鎂或聚葡萄糖等。栓劑之基劑爲如可可豆油、聚葡萄糖或甲基纖維素等。調製液劑或爲乳性、懸浮性之注射劑的時中，可將常用之助溶劑，懸浮劑，乳化劑，安定劑，保存劑，等張劑等適當添加，口服時可添加以矯味劑，香料等。

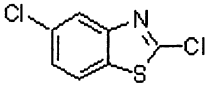
本發明化合物作爲 PPAR 激動劑用之醫藥組成物的投與量可視患者年齡、體重、疾病種類及程度、投與經路等而異，在成人經口投與之時，通常爲 0.05～100mg/kg/日，宜爲 0.1～10mg/kg/日之範圍內。非經口投與之時視投與途徑而不同，通常爲 0.005～10mg/kg/日，宜爲 0.01～1mg/kg/日之範圍內。每日可以 1 回～數回分別投與。

【實施例】

以下實施例詳細說明本發明，但本發明範圍不限於此。

使用美國專利出願公開第 2004/0224997 號說明書及國際公開第 95/22531 號公報記載方法等得参考例 1～6 記載化合物。

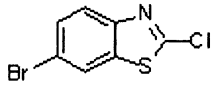
参考例 1



產率：88%，^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：　δ7.41 (1H，dd，J=8.5，

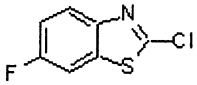
2.0Hz)，7.45 (1H，d，J=8.5Hz)，7.95 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 2



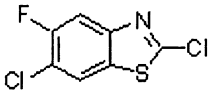
產率：90%，^{1}H-NMR ($CDCl_3$)： δ7.60 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.82 (1H，d，J=8.5Hz)，7.93 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 3



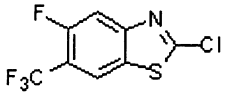
產率：76%，1H-NMR($CDCl_3$)： δ7.23 (1H，td，J=8.0，2.5Hz)，7.48 (1H，dd，J=8.0，2.5Hz)，7.91 (1H，dd，J=8.0，4.0Hz).

參考例 4



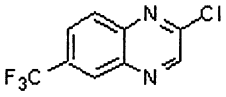
產率：65%，1H-NMR(CDCl3)： δ7.73 (1H，d，J=7.0Hz)，7.82 (1H，d，J=9.0Hz).

參考例 5



產率：89%，1H-NMR(CDCl3)： δ7.78 (1H，d，J=6.5Hz)，8.06 (1H，d，J=10.5Hz).

參考例 6



產率：66%，1H-NMR(CDCl3)： δ8.00 (1H，d，J=8.5Hz)

，8.17 (1H，d，J=8.5Hz)，8.45 (1H，s)，8.89 (1H，s).

參考例 7

2-氯-5-苯噻唑之製造

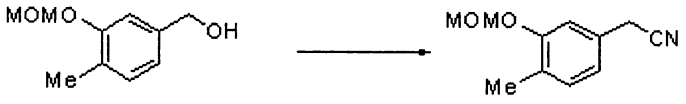


令 2-胺基-5-苯噻唑(於 Journal of Medicinal Chemistry、1983 年 26 卷(8) 1158-1163 記載)1.00g(5.67mmol)、氯化銅(II)二水合物 1.94g(11.3mmol)、濃鹽酸 8ml 及乙酸 8ml 混合物於冰冷却下，加亜硝酸鈉 0.47g(6.80mmol)，於 40℃下攪拌 1 小時。令反應液回溫至室温後，加水及氯仿以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以矽膠柱層析(二氯甲烷)精製，得 2-氯-5-苯噻唑之淡黄色結晶 0.68g(62%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ7.32-7.53 (5H，m)，7.71 (1H，s).

參考例 8

[3-(甲氧甲氧基)-4-甲苯基]乙腈之製造



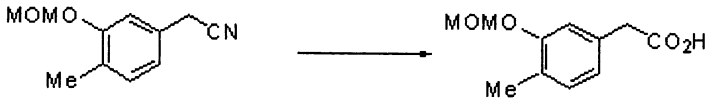
令 3-(甲氧甲氧基)-4-甲基苄醇(於國際公開第 2004/022551 號公報記載)9.80g(53.78mmol)、三乙胺 7.90ml(56.47mmol)、無水 THF50ml 之混合物，於冰冷却下滴加入甲磺醯氯 4.40ml(56.47mmol)後，於同温下攪拌 1.5 小時。濾集析出結晶、令濾液減壓濃縮後，残渣加氰化鈉 7.91g(0.161mol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 50ml，於室温下攪拌 3 日。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層

以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得[3-(甲氧甲氧基)-4-甲苯基]乙腈之褐色油狀物 7.87g(77%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.23 (3H，s)，3.49 (3H，s)，3.70 (2H，s)，5.21 (2H，s)，6.89 (1H，dd，J=7.5，1.5Hz)，6.98 (1H，d，J=1.5Hz)，7.14 (1H，d，J=7.5Hz).

參考例 9

3-(甲氧甲氧基)-4-甲苯基乙酸之製造

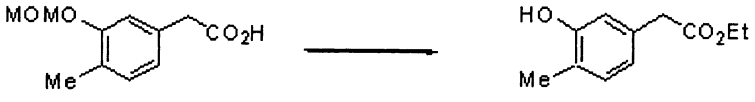


令[3-(甲氧甲氧基)-4-甲苯基]乙腈 7.87g(41.2mmol)、氫氧化鈉 8.30g(210mmol)、水 30ml 及乙醇 70ml 之混合物加熱回流 5 小時。令反應液於減壓下濃縮，加水及乙酸乙酯以逆萃取後，水層加 2N-鹽酸水溶液調至 PH=7。加乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，得 3-(甲氧甲氧基)-4-甲苯基乙酸之淡褐色油狀物 5.52g(64%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.22 (3H，s)，3.48 (3H，s)，3.59 (2H，s)，5.19 (2H，s)，6.83 (1H，dd，J=7.5，1.5Hz)，6.95 (1H，d，J=1.5Hz)，7.13 (1H，d，J=7.5Hz)，9.83 (1H，brs).

參考例 10

[3-羥基-4-甲苯基]乙酸乙酯之製造

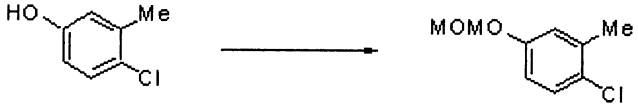


令乙酸[3-(甲氧甲氧基)-4-甲基]苯酯 5.52g(26.3mmol)、濃鹽酸 2ml 及乙醇 20ml 混合物加熱攪拌 3 小時。冷却後，令反應液於減壓下濃縮、残渣中加飽和碳酸氫鈉水溶液調至 PH=7 後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得 3-羥基-4-甲苯基乙酸乙酯之淡黃色油狀物 2.40g(47%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.21 (3H，s)，3.53 (2H，s)，4.14 (2H，q，J=7Hz)，5.13 (1H，s)，6.72 (1H，s)，6.74 (1H，d，J=7.5Hz)，7.05 (1H，d，J=7.5Hz).

參考例 11

2-氯-5-(甲氧乙氧基)甲苯之製造

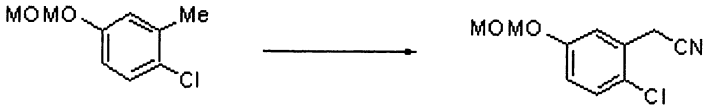


令 4-氯-3-甲苯酚 15.0g(0.105mol)、N，N-二異丙基乙胺 23.3ml(0.137mol)及 THF150ml 混合物於室温下滴加入氯甲基甲醚 9.50ml(0.126mol)，於 60℃下攪拌 27.5 小時。反應液注至冰水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得 2-氯-5-(甲氧乙氧基)甲苯之赤褐色油狀物 17.7g(90%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.34 (3H，s)，3.47 (3H，s)，5.13 (2H，s)，6.81 (1H，dd，J=8.5，3.0Hz)，6.92 (1H，d，J=3.0Hz)，7.22 (1H，d，J=8.5Hz).

參考例 12

[2-氯-5-(甲氧甲氧基)苯基]乙腈之製造

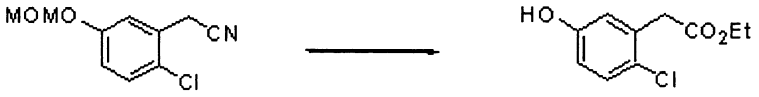


2-氯-5-(甲氧乙氧基)甲苯 5.00g(26.8mmol)、N-溴丁二醯亞胺 4.77g(26.8mmol)、2，2-疊氮雙(異丁腈)0.09g(0.53mmol)及四氯化碳 25ml 混合物加熱回流 2 小時。冷却後，濾除沈澱後，令濾液減壓濃縮。殘渣加氰化鈉 2.77g(80.4mol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 30ml，於室温下攪拌 2 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=6：1→4：1)精製，得[2-氯-5-(甲氧甲氧基)苯基]乙腈之無色油狀物 2.64g(47%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ3.48 (3H，s)，3.80 (2H，s)，5.17 (2H，s)，6.99 (1H，dd，J=9.0，3.0Hz)，7.19 (1H，d，J=3.0Hz)，7.32 (1H，d，J=9.0Hz).

參考例 13

[2-氯-5-羥苯基]乙酸乙酯之製造



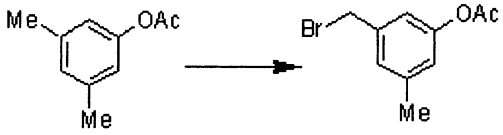
令[2-氯-5-(甲氧甲氧基)苯基]乙腈 2.60g(12.3mmol)、氫氧化鈉 2.46g(61.5mmol)、水 10.4ml 及乙醇 33.8ml 混合，於 80℃下攪拌 3 小時。冷却後，減壓蒸除溶劑，殘渣加水及 2N-鹽酸水溶液以酸性化後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑

。残渣加濃鹽酸 0.65ml 及乙醇 15ml，於 80℃下攪拌 8 小時。冷却後，令反應液於減壓下濃縮、残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得[2-氯-5-羥苯基]乙酸乙酯之無色油狀物 0.69g(26%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.28 (3H，t，J=7.0Hz)，3.70 (2H，s)，4.20 (2H，q，J=7.0Hz)，5.66 (1H，s)，6.64 (1H，dd，J=8.5，3.0Hz)，6.73 (1H，d，J=3.0Hz)，7.18 (1H，d，J=8.5Hz).

参考例 14

[3-溴甲基-5-甲基]苯氧乙酸之製造

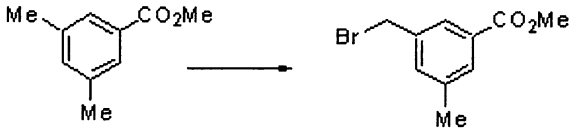


依國際公開第 2004/022551 號公報中参考例 77 記載方法而合成。

^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.29 (3H，s)，2.35 (3H，s)，4.44 (2H，s)，6.85 (1H，s)，6.94 (1H，s)，7.08 (1H，s).

参考例 15

3-溴甲基-5-甲基苯甲酸甲酯之製造



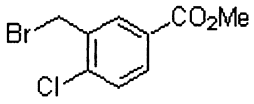
令 3，5-二甲基苯甲酸甲酯 5.00g(30.5mmol)、N-溴丁二醯亞胺 5.69g(32.0mmol)、2，2-疊氮雙(異丁腈)0.10g(0.61mmol)之四氯化碳 25ml 混合物加熱回流 1 小時。冷却後，濾除沈澱後，令濾液減壓濃縮。残渣以矽膠柱

層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製，得3-溴甲基-5-甲基苯甲酸甲酯之無色油狀物3.78g(51%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.40 (3H，s)，3.92 (3H，s)，4.49 (2H，s)，7.40 (1H，s)，7.79 (1H，s)，7.89 (1H，s).

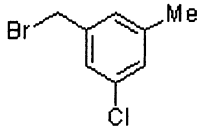
以下依參考例15之方法，得參考例16、17記載化合物。

參考例16



產率：56%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ3.93 (3H，s)，4.61 (2H，s)，7.47 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，8.11 (1H，d，J=2Hz).

參考例17



產率：75%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.33 (3H，s)，4.40 (2H，s)，7.08 (1H，s)，7.10 (1H，s)，7.18 (1H，s).

參考例18

[(3-氯-5-甲基)苯基]乙腈之製造



令(3-溴甲基-5-氯)甲苯1.67g(7.62mmol)、氰化鈉0.42g(8.51mmol)及無水N，N-二甲基甲醯胺15ml之混合物，於40℃下攪拌2小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。殘渣以矽膠柱層析(二氯甲烷)精製，得[(3-氯-

5-甲基)苯基]乙腈之淡黃色油狀物質 0.75g(59%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.35 (3H，s)，3.69 (2H，s)，7.04 (1H，s)，7.12 (1H，s)，7.14 (1H，s).

參考例 19

(3-氯-5-甲基)苯乙酸乙酯之製造



在[(3-氯-5-甲苯基)]乙腈 0.38g(2.29mmol)中加 2N 氫氧化鈉水溶液 2.1ml 及乙醇 5ml，於 80℃下攪拌 1 小時。令反應液於減壓下濃縮、殘渣加水及 2N-HCl 水溶液以中和後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑，得無色結晶。加濃硫酸 0.02ml、乙醇 2ml，加熱回流攪拌 5 小時。令反應液於減壓下濃縮、殘渣加水及 2N-氫氧化鈉水溶液以中和後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=6：1)精製，得 3-氯-5-甲苯基乙酸乙酯之無色油狀物質 0.31g(63%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J = 7.2 Hz)，2.32 (3H，s)，3.53 (2H，s)，4.16 (2H，q，J = 7.2 Hz)，6.97 (1H，s)，7.08 (2H，s).

參考例 20

[3-溴甲基-5-氯]苯乙酸乙酯之製造

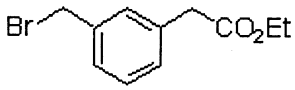


令 3-氯-5-甲苯基乙酸乙酯 0.20g(0.958mol)、N-溴丁二醯亞胺 0.21g(1.21mmol)、2，2-疊氮雙(異丁腈)0.01g(0.037mmol)之四氯化碳 2ml 之混合物，加熱回流 2 小時。冷却後，濾除沈澱後，令濾液減壓濃縮。残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=20：1)精製，得 3-溴甲基-5-氯苯乙酸乙酯之無色油狀物 0.16g(57%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.27 (3H，t，J = 7.2 Hz)，3.58 (2H，s)，4.17 (2H，t，J = 7.2 Hz)，4.42 (2H，s)，7.20 (1H，s)，7.22 (1H，s)，7.30 (1H，s).

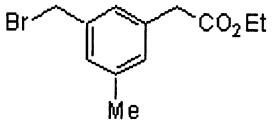
依此法可合成參考例 21、22 記載化合物。

參考例 21



產率：56%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，3.61 (2H，s)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，4.48 (2H，s)，7.18-7.38 (4H，m).

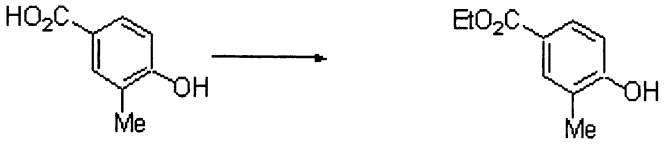
參考例 22



產率：70%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.28 (3H，t，J=7Hz)，3.51 (3H，s)，3.59 (2H，s)，4.17 (2H，q，J=7Hz)，4.45 (2H，s)，7.04 (1H，s)，7.12 (2H，s).

參考例 23

4-羥基-3-甲基苯甲酸乙酯之製造



令 4-羥基-3-甲基苯甲酸 3.01g (19.78mmol)、濃硫酸 0.20ml 及乙醇 40ml 之混合物，加熱回流 6 小時。令反應液於減壓下濃縮、殘渣加水及 2N-氫氧化鈉水溶液以中和後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑，得 4-羥基-3-甲基苯甲酸乙酯之黃色結晶 3.40g (95%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.38 (3H，t，J = 7.2 Hz)，2.28 (3H，s)，4.35 (2H，q，J = 7.2Hz)，5.75 (1H，s)，6.81 (1H，d，J = 8.1 Hz)，8.40 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.84 (1H，s).

參考例 24

4-(甲氧甲氧基)-3-甲基苯甲酸乙酯之製造

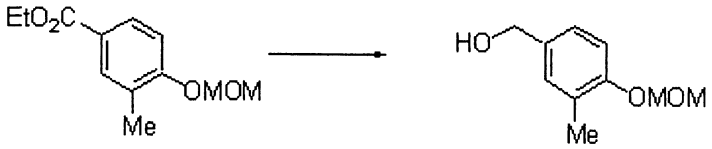


令-羥基-3-甲基苯甲酸乙酯 2.15g (11.93mmol)、甲氧甲氧氯 1.60ml(21.2mmol)、 二異丙基乙胺 4.10ml(23.9mmol)及 THF40ml 之混合物，於 60℃加熱攪拌 9 小時。冷却後，反應液加水及乙酸乙酯以萃取，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=20：1)精製，得 4-(甲氧甲氧基)-3-甲基苯甲酸乙酯之無色油狀物 1.94g(73%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.38 (3H，t，J = 7.2 Hz)，2.27 (3H，s)，3.49 (3H，s)，4.34 (2H，q，J = 7.2 Hz)，5.26 (2H，s)，7.05 (1H，d，J = 9.3 Hz)，7.84-7.86 (2H，m).

參考例 25

[4-(甲氧甲氧基)-3-甲基]苄醇之製造

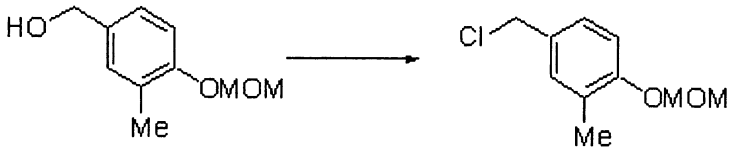


含鋁氫化鋰 0.26g (6.76mmol)之無水 THF 5ml 懸浮液，於℃下滴加入 4-(甲氧甲氧基)-3-甲基苯甲酸乙酯 1.02g (4.55mmol)及無水 THF 10ml 之混合物。於同温下攪拌 1 小時後，反應液滴加入 2N-氫氧化鈉水溶液，濾除残渣。濾液加乙酸乙酯及飽和食鹽水以分層後，含有機層於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得[4-(甲氧甲氧基)-3-甲基]苄醇之無色油狀物 0.80g(97%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.63 (1H，brs)，2.25 (3H，s)，3.48 (3H，s)，4.59 (2H，d，J = 3.9 Hz)，5.20 (2H，s)，7.01-7.17 (3H，m)

參考例 26

5-氯甲基-2-(甲氧甲氧基)甲苯之製造



含[4-(甲氧甲氧基)-3-甲基] 苄醇 0.49g(2.69 mmol)、三乙胺 0.42ml(3.01mmol)、二氯甲烷 14ml 之混合物，於冰冷

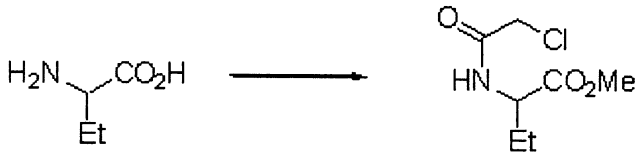
却下，滴加入甲磺醯氯 0.23ml(2.97mmol)後，攪拌 4.5 小時。令反應液於減壓下濃縮，残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=6：1)精製，得 5-氯甲基-2-(甲氧甲氧基)甲苯之淡褐色油狀物 0.53g(99%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.25 (3H，s)，3.48 (3H，s)，4.54 (2H，s)，5.20 (2H，s)，7.02 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.14-7.18 (2H，m).

参考例 27

参考 Synthetic Communications 2004 年 34 卷 4111-4118 可合成以下化合物。

2-(N-氯乙醯胺)丁酸甲酯之合成



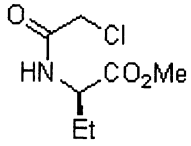
令含 2-胺丁酸 10.0g(96.97mmmol)之甲醇 65ml 溶液，於冰冷却下滴加入亞磺醯氯 30ml(411.28mmol)後，於室温下攪拌 18 小時。令反應液於減壓下濃縮，残渣加二異丙醚 20ml，減壓共沸後，得無色結晶。

令上述結晶 5.00g 加水 15ml 及碳酸氫鈉 6.66g(79.28mmol)，於冰冷却下滴加入乙醯氯 2.6ml(32.64mmol)之甲苯 10ml 溶液後，於室温下攪拌 18 小時。令反應液分層後，有機層於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得 2-(N-氯乙醯胺)丁酸甲酯之無色油狀物 4.75g(75%)。

1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.74-1.86 (1 H，m)，1.8-2.02 (1 H，m)，3.78 (3 H，s)，4.08 (2 H，s)，4.59 (1 H，q，J = 6.6 Hz)，7.07 (1 H，s).

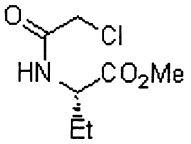
同法得參考例 28～37 記載化合物。

參考例 28



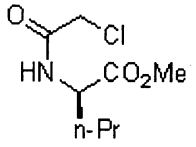
產率：74%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，t，J=7.5Hz)，1.70-2.00 (2H，m)，3.78 (3H，s)，4.09 (2H，s)，4.54-4.63 (1H，m)，7.10 (1H，brs).

參考例 29



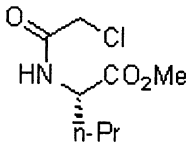
產率：70%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，t，J=7.5Hz)，1.65-2.00 (2H，m)，3.78 (3H，s)，4.11 (2H，s) 4.50-4.65 (1H，m)，7.09 (1H，brs).

參考例 30



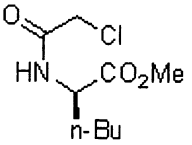
產率：97%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.26-1.41 (2 H，m)，1.66-1.78 (1 H，m)，1.81-1.89 (1 H，m)，3.77 (3 H，s)，4.08 (2 H，s)，4.62 (1 H，dt，J = 7.8 Hz)，7.03 (1 H，s)

參考例 31



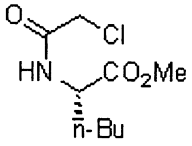
產率：91%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.24-1.43 (2 H，m)，1.66-1.78 (1 H，m)，1.81-1.93 (1 H，m)，3.77(3H，s)，4.08 (2 H，s)，4.62 (1 H，q，J = 7.5 Hz)，7.02 (1 H，s)

參考例 32



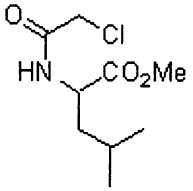
產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，t，J=7Hz)，1.23-1.40 (4H，m)，1.67-1.80 (1H，m)，1.81-1.96 (1H，m)，3.77 (3H，s)，4.08 (2H，s)，4.57-4.65 (1H，m)，7.03 (1H，brs).

參考例 33



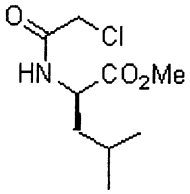
產率：86%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，t，J=7Hz)，1.23-1.40 (4H，m)，1.65-1.80 (1H，m)，1.82-1.95 (1H，m)，3.77 (3H，s)，4.08 (2H，s)，4.55-4.65 (1H，m)，7.02 (1H，brs).

參考例 34



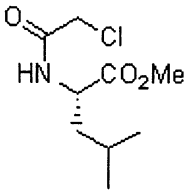
產率：93%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (6 H，d，J = 6.0 Hz)，1.58-1.74 (3H，m)，3.76 (3 H，s)，4.08 (2 H，s)，4.66 (1 H，t，J = 8.4 Hz)，6.90 (1 H，br)

參考例 35



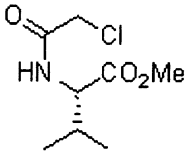
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (6H，d，J=6.0Hz)，1.54-1.78 (3H，m)，3.76 (3H，s)，4.08 (2H，s)，4.60-4.70 (1H，m)，6.83-6.95 (1H，m).

參考例 36



產率：93%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (6H，d，J=6Hz)，1.56-1.75 (3H，m)，3.76 (3H，s)，4.08 (2H，s)，4.60-4.70 (1H，m)，6.93 (1H，brs).

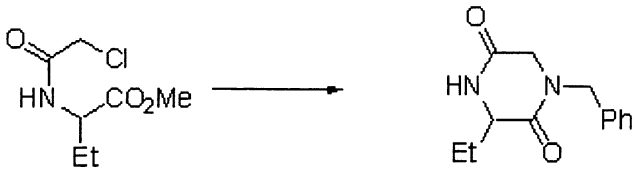
參考例 37



產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (6H，t，J=6.5Hz)，2.16-2.30 (1H，m)，3.77 (3H，s)，4.10 (2H，s)，4.51-4.60 (1H，m)，7.04 (1H，brs).

參考例 38

1-苄基-3-乙哌啡-2，5-二酮之合成

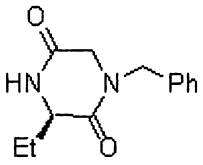


令 2-(N-氯乙醯胺)丁酸甲酯 4.00g(20.71mmol)、三乙胺 8.8ml(63.14mmol)、苄胺 2.8ml(25.64mmol)及甲醇 45ml 之混合物，加熱回流攪拌 16 小時。令反應液於減壓下濃縮、殘渣加水及乙酸乙酯以萃取後，有機層加 1N 鹽酸水溶液以分層後，有機層加碳酸氫鈉水溶液以中和後，令有機層以飽和食鹽水洗淨後，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以二異丙醚洗淨，得 1-苄基-3-乙哌啡-2，5-二酮之無色結晶 1.58g(33%)。

1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.71-2.02 (2 H，m)，3.84 (2 H，dd，J = 0.9，5.1 Hz)，4.03-4.08 (1 H，m)，4.51 (1 H，d，J = 14.4 Hz)，4.71 (1 H，d，J = 14.4 Hz)，7.25-7.36 (5 H，m)

同法得參考例 39～48 化合物。

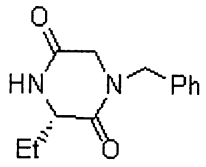
參考例 39



產率：44%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3H，t，J=7.5Hz)，1.83-2.03 (2H，m)，3.83 (2H，d，J=5.5Hz)，4.00-4.10 (1H，m)，4.50 (1H，d，J=14.5Hz)，4.71 (1H，d，

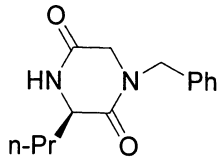
J=14.5Hz)，7.05 (1H，brs)，7.23-7.40 (5H，m).

參考例 40



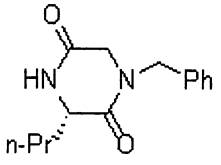
產率：32%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3H，t，J=7.5Hz)，1.85-2.05 (2H，m)，3.83 (2H，dd，J=6，1Hz)，4.02-4.10 (1H，m)，4.50 (1H，d，J=14.5Hz)，4.71 (1H，d，J=14.5Hz)，6.95 (1H，brs)，7.20-7.40 (5H，m).

參考例 41



產率：41%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.97 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.36-1.48 (2 H，m)，1.82-1.90 (2 H，m)，3.83 (2 H，dd，J = 0.9，5.4 Hz)，4.07 (1 H，td，J = 2.6，5.7 Hz)，4.60 (2 H，dd，J = 14.1，39.9 Hz)，7.24-7.38 (5 H，m)

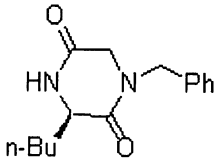
參考例 42



產率：45%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.97 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.36-1.48 (2 H，m)，1.82-1.90 (2 H，m)，3.83 (2 H，dd，J = 0.9，5.4 Hz)，4.04-4.09 (1 H，m)，4.53 (1 H，d，J = 14.4 Hz)，4.67 (1 H，d，J = 14.4 Hz)，7.24-7.39

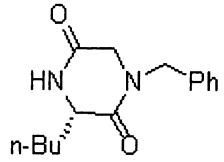
(5 H，m)

參考例 43



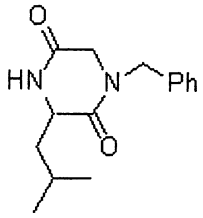
產率：49%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.85-1.00 (3H，m)，1.24-1.45 (4H，m)，1.80-1.96 (2H，m)， 3.83 (2H，d，J=6Hz)，4.02-4.12 (1H，m)，4.53 (1H，d，J=14.5Hz)，4.67 (1H，d，J=14.5Hz)，6.68 (1H，brs)，7.21-7.40 (5H，m).

參考例 44



產率：43%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.85-0.95 (3H，m)，1.30-1.50 (4H，m)，1.80-1.98 (2H，m)，3.72-3.91 (2H，m)，4.04-4.10 (1H，m)，4.53 (1H，d，J=14.5Hz)，4.67 (1H，d，J=14.5Hz)，6.45 (1H，brs)，7.23-7.40 (5H，m).

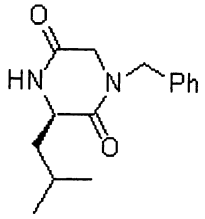
參考例 45



產率：34%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.97 (6 H，dd，J = 6.0，8.1 Hz)，1.61-1.73 (2 H，m)，1.76-1.88 (1 H，m)，3.83 (2 H，d，J = 6.3 Hz)，4.02-4.07 (1 H，m)，4.59 (2 H，q

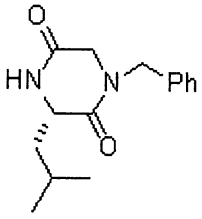
，J = 14.7 Hz)，6.65 (1 H，s)，7.23-7.35 (5 H，m)

參考例 46



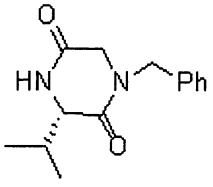
產率：55%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (3H，d，J=6.5Hz)，0.98 (3H，d，J=6.5Hz)，1.58-1.89 (3H，m)，3.80 (1H，d，J=17.5Hz)， 3.83(1H，d，J=17.5Hz)，4.01-4.10 (1H，m)，4.55 (1H，d，J=14.5Hz)，4.65 (1H，d，J=14.5Hz)，6.66 (1H，s)，7.21-7.40 (5H，m).

參考例 47



產率：50%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90-1.05 (6H，m)，1.58-1.90 (3H，m)，3.83 (2H，d，J=6.5Hz)，4.02-4.10 (1H，m)，4.54 (1H，d，J=14.5Hz)，4.65 (1H，d，J=14.5Hz)，6.75 (1H，brs)，7.20-7.40 (5H，m).

參考例 48

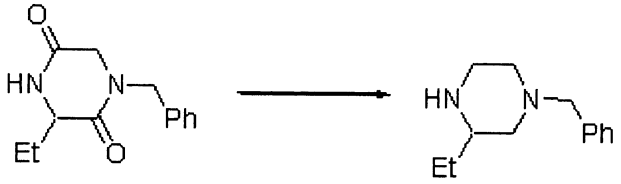


產率：12%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，d，J=6.5Hz)，1.02 (3H，d，J=6.5Hz)，2.42-2.55 (1H，m)，3.83 (2H，

d，J=11Hz)，3.90-3.96 (1H，m)，4.45 (1H，d，J=14Hz)，4.77 (1H，d，J=14Hz)，6.43 (1H，brs)，7.21-7.45 (5H，m).

參考例 49

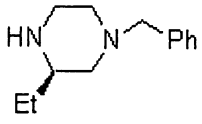
1-苄基-3-乙哌啡之合成



令氫化鋁鋰 0.87g(22.9mmol)之無水 THF 20ml 懸浮液，於冰冷却下滴加入 1-苄基-3-乙哌啡-2，5-二酮 1.50g(6.46mmol)之無水 THF(10ml)溶液。於室温下攪拌 18 小時後，於冰冷却下依次滴加入水 0.25ml 及 THF5ml 混合液及 2N-氫氧化鈉水溶液 0.5ml 後，於室温下攪拌 1 小時。濾去氫氧化鋁後，令濾液減壓濃縮。残渣加乙酸乙酯及飽和食鹽水以分層後，有機層於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，得 1-苄基-3-乙哌啡之淡黄色油狀物 1.29g(98%)。1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.30-1.40 (2 H，m)，1.70 (1 H，t，J = 10.8 Hz)，2.01 (1 H，dt，J = 3.6，10.8 Hz) ，2.61-2.70 (1 H，m)，2.73-2.89 (2 H，m)，2.92-3.00 (1 H，m)，3.49 (2 H，dt，J = 6.9 Hz)，3.68 (1 H，t，J = 5.7 Hz)，7.23-7.31 (5 H，m)

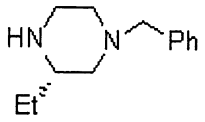
同法得參考例 50～60 記載化合物。

參考例 50



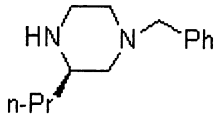
產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，t，J=7.5Hz)，1.29-1.36(2H，m)，1.70 (1H，t，J=10.5Hz)，2.01 (1H，td，J=11，3.5Hz)，2.60-3.00 (5H，m)，3.46 (1H，d，J=13Hz)，3.53 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

參考例 51



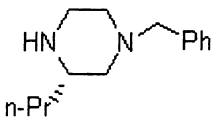
產率：89%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，t，J=7.5Hz)，1.35 (2H，quant，J=7.5Hz)，1.70 (1H，t，J=10.5Hz)，2.01 (1H，td，J=11，3.5Hz)，2.60-3.00 (5H，m)，3.46 (1H，d，J=13Hz)，3.53 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

參考例 52



產率：73%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.89 (3 H，t，J = 6.9 Hz)，1.29-1.40 (4 H，m)，1.69 (1 H，t，J = 9.9 Hz)，2.00 (1 H，td，J = 3.6，10.5 Hz)，2.73-2.99 (5 H，m)，3.49 (2 H，d，J = 5.4 Hz)，7.21-7.35 (5 H，m)

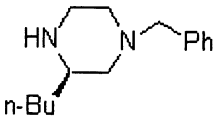
參考例 53



產率：68%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.89 (3 H，t，J = 6.8 Hz)，1.26-1.40 (4 H，m)，1.69 (1 H，t，J = 9.9 Hz)，

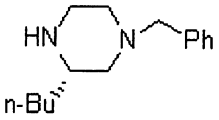
2.00 (1 H，td，J = 3.6，10.8 Hz)，2.72-2.95 (5 H，m)，3.49 (2 H，d，J = 5.1 Hz)，7.23-7.32 (5 H，m)

參考例 54



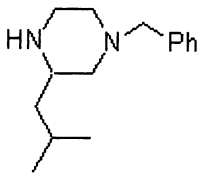
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=6.5Hz)，1.20-1.40 (6H，m)，1.50 (1H，brs)，1.70 (1H，t，J=10Hz)， 2.00 (1H，td，J=11，4Hz)，2.65-3.00 (5H，m)，3.46 (1H，d，J=13Hz)，3.52 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

參考例 55



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，d，J=6.5Hz)，1.20-1.39 (6H，m)，1.70 (1H，t，J=10Hz)，2.00 (1H，td，J=11，4Hz)，2.65-3.00 (5H，m)，3.46 (1H，d，J=13Hz)，3.52 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

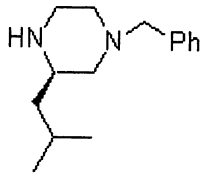
參考例 56



產率：88%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (6 H，dd，J = 5.1，6.6 Hz)，1.09-1.26 (2 H，m)，1.59-1.72 (3 H，m)，2.00 (1 H，dt，J = 3.9，10.8 Hz)，2.74-2.84 (3 H，m)，2.88-

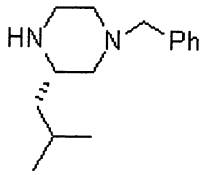
2.94 (2 H，m)，3.49 (2 H，d，J = 7.5 Hz)，7.31 (3 H，s)，7.32 (2 H，s)

參考例 57



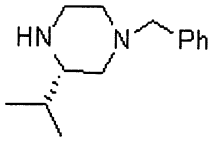
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，d，J=6.5Hz)，0.89 (3H，d，J=6.5Hz)，1.05-1.29 (2H，m)，1.57-1.74 (2H，m)，2.00 (1H，td，J=10.5，4.0Hz)，2.70-2.99 (5H，m)，3.43 (1H，d，J=13.0Hz)，3.50 (1H，d，J=13.0Hz)，7.20-7.38 (5H，m).

參考例 58



產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，d，J=5Hz)，0.89 (3H，d，J=5Hz)，1.16-1.30 (2H，m)，1.58-1.74 (2H，m)，2.00 (1H，td，J=11，4Hz)，2.70-3.00 (5H，m)，3.45 (1H，d，J=13Hz)，3.52 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

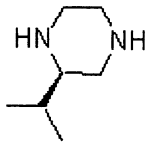
參考例 59



產率：92%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，d，J=6.5Hz)，0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，1.55 (1H，sextet，J=6.5Hz)，

1.78 (1H，t，J=10.5Hz)， 1.97 (1H，td，J=11，3.5Hz)，2.67-3.03 (5H，m)，3.44 (1H，d，J=13Hz)，3.56 (1H，d，J=13Hz)，7.20-7.40 (5H，m).

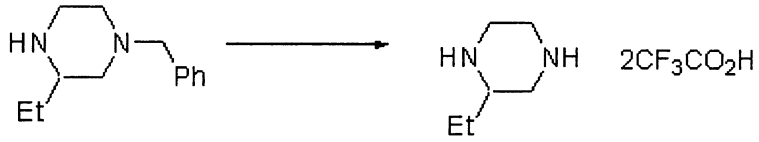
參考例 60



產率：80%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=7.0Hz)，0.94 (3H，d，J=7.0Hz)，1.43-1.60 (1H，m)，2.27-2.37 (1H，m)，2.38-2.48 (1H，m)，2.65-2.85 (2H，m)，2.86-2.94 (1H，m)，2.96-3.06 (2H，m).

參考例 61

3-乙哌啡·2 三氟乙酸鹽之合成

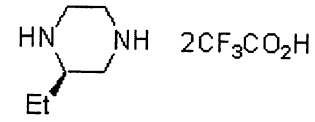


令 1-苄基-3-乙哌啡1.16g(5.68 mmol)、5%鈀-碳 0.11g、三氟乙酸 1.1ml(14.8mmol)及甲醇 30ml 混合物，於室温及氫氣存在下攪拌 17 小時。過濾反應液後，令濾液減壓濃縮。残渣以二異丙醚洗淨後，得 3-乙哌啡·2 三氟乙酸鹽之無色結晶 1.65g(85%)。

1H-NMR(D2O)： δ0.74 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.44-1.54 (2 H，m)，2.90 (1 H，dd，J = 12.0 Hz)，3.07-3.15 (2 H，m)，3.20-3.34 (1 H，m)，3.43-3.51 (3 H，m)

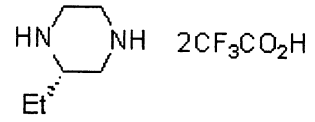
同法得參考例 62～71 記載化合物。

參考例 62



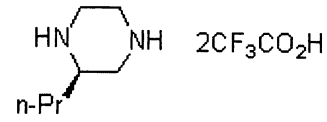
產率：88%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.94 (3H，t，J=7.5Hz)，1.60 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.93 (1H，t，J=12.5Hz)，3.00-3.65 (6H，m)，9.24 (2H，brs).

參考例 63



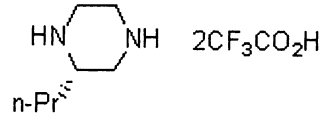
產率：80%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.94 (3H，t，J=7.5Hz)，1.61 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.93 (1H，t，J=12.5Hz)，3.00-3.60 (6H，m)，9.27 (2H，brs).

參考例 64



產率：59%，1H-NMR(D2O)： δ0.76 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.25 (2 H，m)，1.53 (2 H，q，J = 7.5 Hz)，3.00 (1 H，t，J = 12.9 Hz)，3.13-3.29 (2 H，m)，3.39-3.48 (1 H，m)，3.52-3.59 (3 H，m)

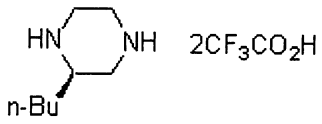
參考例 65



產率：61%，1H-NMR(D2O)： δ0.79 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.22-1.35 (2 H，m)，1.52-1.60 (2 H，m)，3.03 (1 H，dd，J = 12.2 Hz)，3.16-3.32 (2 H，m)，3.40-3.51 (1 H，m)

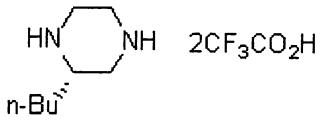
，3.55-3.63 (3 H，m)

參考例 66



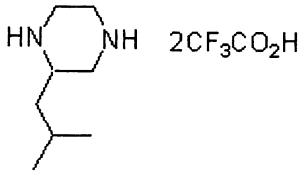
產率：76%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.88 (3H，t，J=7Hz)，1.20-1.40 (4H，m)，1.48-1.70 (2H，m)，2.96 (1H，t，J=12.5Hz)，3.05-3.28 (2H，m)，3.30-3.44 (1H，m)，3.45-3.60 (3H，m)，9.39 (2H，brs).

參考例 67



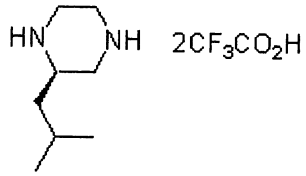
產率：74%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.20-1.40 (4H，m)，1.45-1.67 (2H，m)，2.94 (1H，t，J=7Hz)，3.16 (2H，quant，J=12.5Hz)，3.29-2.65 (4H，m)，9.35 (2H，brs).

參考例 68



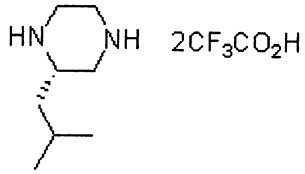
產率：78%，1H-NMR(D2O)： δ0.82 (6 H，dd，J = 1.8，6.0 Hz)，1.49 (2 H，t，J = 6.9 Hz)，1.54-1.65(1 H，m)，3.06 (1 H，dd，J = 11.7 Hz)，3.20-3.37 (2 H，m)，3.48-3.55 (1 H，m)，3.57-3.66 (3 H，m)

參考例 69



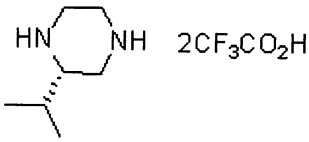
1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，d，J=6.5Hz)，0.89 (3H，d，J=6.5Hz)，1.44 (2H，t，J=7.0Hz)，1.61-1.78 (1H，m)，2.85-3.00 (1H，m)，3.03-3.32 (2H，m)，3.35-3.59 (4H，m)，9.34 (2H，brs).

參考例 70



產率：82%，1H-NMR(DMSO-d6)： 0.88 (6H，t，J=6.5Hz)，1.43 (2H，t，J=6.5Hz)，1.70 (1H，quant，J=6.5Hz)，2.90 (1H，t，J=13Hz)，3.00-3.28 (2H，m)，3.35-3.55 (4H，m)，9.17 (2H，brs).

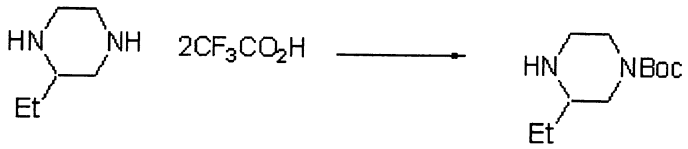
參考例 71



產率：49%，1H-NMR(DMSO-d6)： 0.94 (3H，d，J=7Hz)，0.98 (3H，d，J=7Hz)，1.84-1.98 (1H，m)，2.94 (1H，t，J=12.5Hz)，3.05-3.25 (3H，m)，3.47 (2H，d，J=10.5Hz)，3.52 (1H，d，J=15Hz)，9.12 (2H，brs).

參考例 72

3-乙哌啡·2三氟乙酸鹽之合成

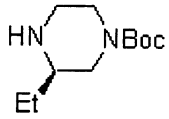


令 3-乙哌啡·2 三氟乙酸鹽 0.51g(1.47 mmol)及乙腈 10ml 之混合物，於冷却下加三乙胺 0.62ml(4.45mmol)及二碳酸二第三丁酯 0.35g(1.59mmol)，於室温下攪拌 17 小時。令反應液減壓濃縮後，残渣加乙酸乙酯及水以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，残渣以矽膠柱層析(氯仿：甲醇=20：1)精製，得 1-第三丁氧羰基-3-乙哌啡之無色結晶 0.27g(85%)。

1H-NMR(CDCl3)： δ 1.03 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.47 (9 H，s)，1.60-1.81 (2 H，m)，2.96 (3 H，br)，3.26 (2 H，d，J = 12.6 Hz)，4.08 (2 H，d，J = 14.1 Hz)

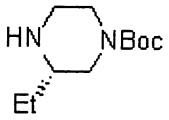
同法得參考例 73～83 記載化合物。

參考例 73



產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： 0.95 (3H，t，J=7.5Hz)，1.30-1.45 (2H，m)，1.46 (9H，s)，1.67 (1H，brs)，2.30-2.55 (2H，m)，2.68-2.90 (2H，m)，2.91-3.01 (1H，m)，3.80-4.05 (2H，m).

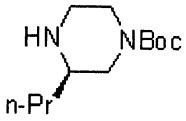
參考例 74



產率：80%，1H-NMR(CDCl3)： 0.95 (3H，t，J=7.5Hz)，

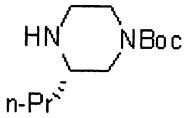
1.30-1.45 (2H，m)，1.46 (9H，s)，1.69 (1H，brs)，2.30-2.55 (2H，m)，2.68-2.88 (2H，m)，2.90-3.00 (1H，m)，3.85-4.02 (2H，m).

參考例 75



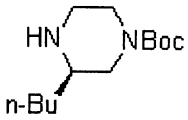
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3，328 K)： 0.94 (3 H，t，J = 6.9 Hz)，1.29-1.46 (4 H，m)，1.46 (9 H，s)，2.64-2.86 (3 H，m)，2.96-3.14 (2 H，m)，3.64-4.04 (2 H，m)

參考例 76



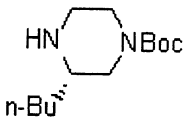
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3，328 K)： 0.94 (3 H，t，J = 6.9 Hz)，1.36-1.60 (4 H，m)，1.47 (9 H，s)，2.82-2.93 (3 H，m)，3.12-3.21 (2 H，m)，3.99-4.10 (2 H，m)

參考例 77



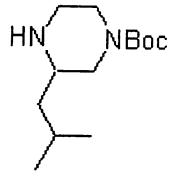
產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： 0.90 (3H，t，J=6Hz)，1.25-1.40 (6H，m)，1.46 (9H，s)，1.54 (1H，brs)，2.30-2.60 (2H，m)，2.67-2.86 (2H，m)，2.90-2.99 (1H，m)，3.80-4.05 (2H，m).

參考例 78



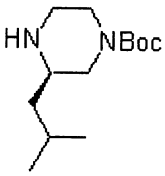
產率：94%，1H-NMR(CDCl3)： 0.85-0.95 (3H，m)，1.25-1.40 (6H，m)，1.46 (9H，s)，1.56 (1H，brs)，2.30-3.00 (5H，m)，3.80-4.05 (2H，m).

參考例 79



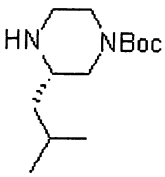
產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： 0.94 (6 H，dd，J = 3.3，6.3 Hz)，1.47 (9 H，s)，1.43-1.54 (2 H，m)，1.68-1.79 (1 H，m)，2.97 (2 H，dt，J = 3.3，12.3 Hz)，3.08 (1 H，br)，3.22-3.28 (2 H，m)，4.08 (2 H，d，J = 13.8 Hz)

參考例 80



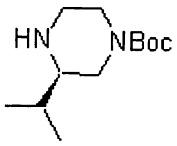
產率：74%，1H-NMR(CDCl3)： 0.90 (3H，d，J=6.5Hz)，0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，1.11-1.30 (2H，m)，1.47 (9H，s)，1.60-1.78 (1H，m)，2.41 (1H，brs)，2.56-2.87 (3H，m)，2.90-3.00 (1H，m)，3.82-4.03 (2H，m).

參考例 81



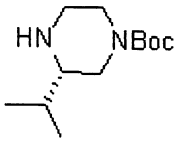
產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： 0.92 (6H，t，J=7Hz)，1.15-1.30 (2H，m)，1.46 (9H，s)，1.47 (1H，brs)，1.62-1.76 (1H，m)，2.30-2.52 (1H，m)，2.58-3.00 (4H，m)，3.82-4.04 (2H，m).

參考例 82



產率：59%，1H-NMR(CDCl3)： 0.95 (3H，d，J=13.5Hz)，0.96 (3H，d，J=13.5Hz)，1.46 (9H，s)，1.47-1.69 (1H，m)，2.22-2.35 (1H，m)，2.38-2.63 (1H，brs)，2.65-2.86 (2H，m)，2.93-3.04 (1H，m)，3.80-4.17 (2H，m).

參考例 83



產率：75%，1H-NMR(CDCl3)： 0.94 (3H，d，J=2.5Hz)，0.96 (3H，d，J=2.5Hz)，1.46 (9H，s)，1.53-1.70 (2H，m)，2.24-2.35 (1H，m)，2.36-2.65 (1H，m)，2.66-2.86 (2H，m)，2.93-3.04 (1H，m)，3.80-4.16 (2H，m).

參考例 84

4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯之製造



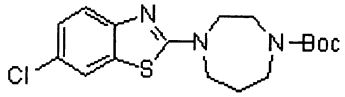
令 2，6-二氯苯并噻唑 1.00g(4.90mmol)、1-哌啡第三丁酯 0.96g(5.15mmol)、碳酸鉀 0.71g(5.15mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 10ml 之混合物，於室温下攪拌 14 小時後

，於 50℃下攪拌 3 小時。反應液加水，濾取析出結晶後，以二異丙醚洗淨，得 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯之淡褐色結晶 1.50g(87%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.43 (9H，s)，3.44-3.53 (4H，m)，3.55-3.60 (4H，m)，7.30 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8Hz)，7.93 (1H，d，J=2Hz).

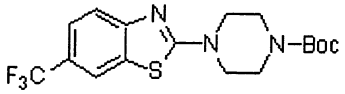
以下依參考例 84 同樣方法得參考例 85～154 記載化合物。

參考例 85



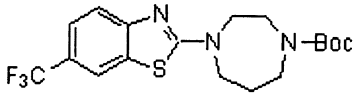
產率：97%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.42 (9H，d，J=8.4Hz)，2.01-2.07 (2H，m)，3.36 (1H，t，J=6.0Hz)，3.44 (1H，t，J = 5.7Hz)　3.63-3.76(6H，m) 7.24 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.43(1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

參考例 86



產率：51%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.43 (9H，s)，3.44-3.53 (4H，m)，3.55-3.65 (4H，m)，7.58 (2H，s)，8.27 (1H，s)

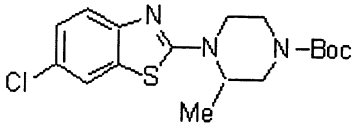
參考例 87



產率：47%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.44 (9H，s)，2.06 (2H，quant，J=6Hz)，3.35-3.50 (2H，m)，3.60-3.85 (6H，m)

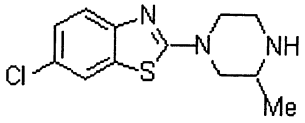
，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

參考例 88



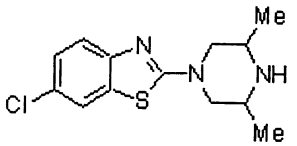
產率：43%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.29 (3H，d，J=7Hz)，1.49 (9H，s)，2.85-3.10 (1H，m)，3.10-3.30 (1H，m)，3.40 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.75-4.25 (4H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz).

參考例 89



產率：69%，^{1}H-NMR ($CDCl_3$)： δ1.16 (3H，d，J=6 Hz)，1.76 (1H，brs)，2.80 (1H，dd，J=12，12 Hz)，2.90-2.95 (1H，m)，3.00 (1H，dd，J=12，3 Hz)，3.15 (1H，td，J=12，3 Hz)，3.21 (1H，dd，J=12，3 Hz)，3.84-4.00 (2H，m)，7.24 (1H，dd，J= 8.5，2.5Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5 Hz)，7.56 (1H，d，J=2.5Hz).

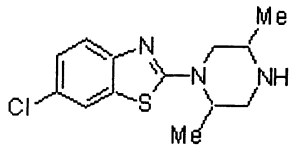
參考例 90



產率：90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.15 (6H，d，J=6 Hz)，1.61 (1H，brs)，2.73 (2H，dd，J=12.5，10 Hz)，2.95-3.10 (2H，m)，3.94 (2H，dd，J=12.5，2.5Hz)，7.23 (1H

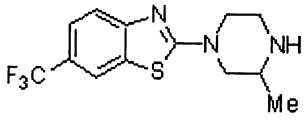
，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=2Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz).

參考例 91



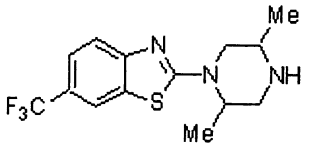
產率：40%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ1.27 (3H，d，J=7Hz)，1.37 (3H，d，J=7Hz)，2.64 (1H，dd，J=12，2.5Hz)，3.20-3.35 (1H，m)，3.42 (1H，dd，J=12，4.5Hz)，3.50-3.65 (2H，m)，4.10-4.25 (1H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

參考例 92



產率：87%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.16 (3H，d，J=6Hz)，1.62 (1H，brs)，2.84 (1H，t，J=10.5Hz)，2.90-3.00 (1H，m)，3.01 (1H，dd，J=12，3Hz)，3.14 (1H，dt，J=12，2.5Hz)，3.25 (1H，td，J=12，3.5Hz)，4.01 (2H，t，J=12Hz)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

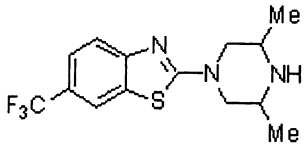
參考例 93



產率：8%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.27 (3H，d，J=6.5Hz)，1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，1.65 (1H，brs)，2.66 (1H，dd，

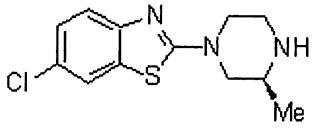
J=13，2Hz)，3.25-3.40 (1H，m)，3.43 (1H，dd，J=13，4.5Hz)，3.61 (2H，d，J=3Hz)，4.20-4.28 (1H，m)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

參考例 94



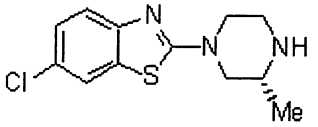
產率：38%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.16 (6H，d，J=6.5Hz)，1.54 (1H，brs)，2.76 (1H，d，J=12.5Hz)，2.80 (1H，d，J=12.5Hz)，2.95-3.08 (2H，m)，3.95-4.03 (2H，m)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 95



產率：71%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.15 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.80 (1 H，dd，J = 12.3 Hz)，2.88-3.02 (2 H，m)，3.08-3.23 (2 H，m)，3.94 (2 H，dd，J = 12.3 Hz)，7.24 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.56 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

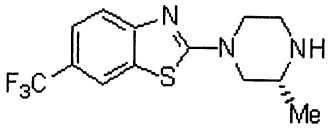
參考例 96



產率：77%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.15 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.80 (1 H，dd，J = 12.3 Hz)，2.89-3.02 (2 H，m)，

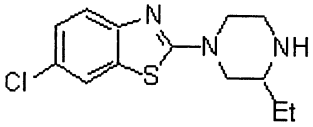
3.10-3.23 (2 H，m)，3.95 (2 H，t，J = 12.3 Hz)，7.24 (1 H，dd，J = 2.4，8.4 Hz)，7.44 (1 H，d，J = 8.4Hz)，7.56 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

參考例 97



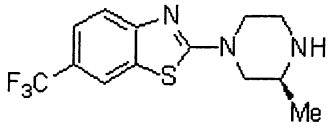
產率：48%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.16 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.86 (1 H，d，J = 12.0 Hz)，2.88-3.03 (2 H，m)，3.11-3.16 (1 H，m)，3.23 (1 H，dt，J = 3.3，12.0 Hz)，4.01 (2 H，t，J = 12.6 Hz)，7.51-7.59 (2 H，m)，7.85 (1 H，s)

參考例 98



產率：63%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.44-1.53 (2 H，m)，2.67-2.76 (1 H，m)，2.80-2.88 (1 H，m)，2.91-3.00 (1 H，m)，3.10-3.20 (2 H，m)，3.91-4.01 (2 H，m)，7.24 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.55 (1 H，d，J = 2.1 Hz)，8.02 (1 H，s)

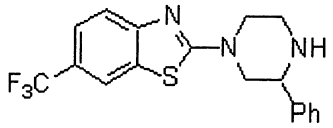
參考例 99



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.16 (3H，d，

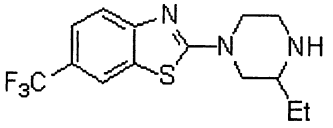
J=6Hz)，1.75 (1H，brs)，2.80-3.05 (3H，m)，3.08-3.18 (1H，m)，3.25 (1H，dd，J=12，3.5Hz)，4.00 (2H，t，J=12Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 100



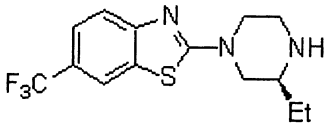
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.98 (1H，brs)，3.06-3.30 (3H，m)，3.38 (1H，dd，J=12，3.5Hz)，3.93 (1H，dd，J=10.5，3Hz)，4.05-4.18 (2H，m)，7.30-7.60 (7H，m)，7.86 (1H，s).

參考例 101



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.38-1.60 (2H，m)，1.75 (1H，brs)，2.65-2.80 (1H，m)，2.85-3.00 (2H，m)，3.10-3.20 (1H，m)，3.25 (1H，td，J=12，3.5Hz)，3.95-4.10 (2H，m)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=1.5Hz).

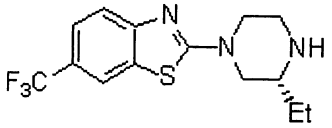
參考例 102



產率：93%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)

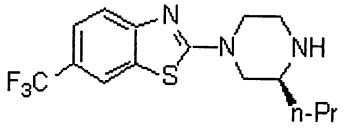
，1.38-1.60 (2H，m)，1.78 (1H，brs)， 2.67-2.78 (1H，m)，2.82-3.03 (2H，m)，3.09-3.32 (2H，m)， 3.95-4.10 (2H，m)，7.52 (1H，d，J= 8.5 Hz)，7.70 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 103



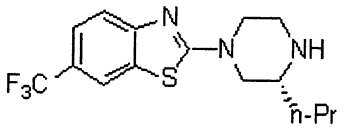
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.38-1.60 (2H，m)，1.83 (1H，brs)， 2.65-2.78 (1H，m)，2.85-3.03 (2H，m)，3.10-3.18 (1H，m)，3.24 (1H，td，J=12，3.5Hz)，3.93-4.10 (2H，m)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 104



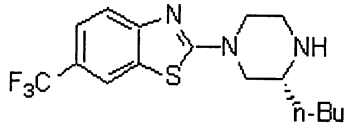
產率：84%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90-1.05 (3H，m)，1.35-1.54 (4H，m)， 1.55-1.66 (2H，m)，2.75-3.02 (3H，m)，3.14 (1H，dt，J=12，2Hz)，3.25 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，4.01 (1H，t，J=11.5Hz)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 105



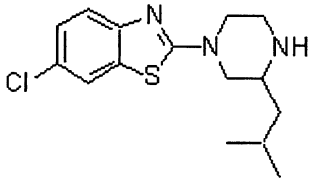
產率：87%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96-0.99 (3 H，m)，1.42-1.50 (4 H，m)，2.83-3.01 (3 H，m)，3.12-3.29 (2 H，m)，4.01 (2 H，t，J = 9.9 Hz)，7.51-7.59 (2 H，m)，7.85 (1 H，s)，8.02 (1 H，s)

參考例 106



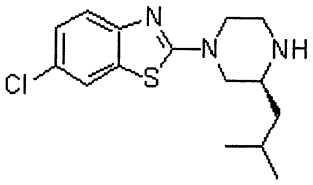
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，t，J=7.5Hz)，1.29-1.54 (6H，m)， 1.56-1.70 (2H，m)，2.73-3.05 (3H，m)，3.13 (1H，dt，J=12，2Hz)，3.25 (1H，td，J=12，3.5Hz)，4.01 (1H，t，J=10Hz)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 107



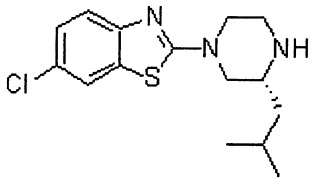
產率：56%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (6 H，dd，J = 6.6，8.4 Hz)，1.25-1.33 (2 H，m)，1.71-1.80 (1 H，m)，2.77-2.92 (2 H，m)，2.96-3.00 (1 H，m)，3.10-3.24 (2 H，m)，3.95 (2 H，d，J = 10.5 Hz)，7.24 (1 H，dd，J = 2.1，8.4 Hz)，7.44 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.56 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

參考例 108



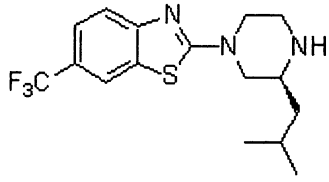
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，0.96 (3H，d，J=6.5Hz)，1.26-1.35 (2H，m)，1.68 (1H，brs)，1.69-1.83 (1H，m)，2.73-3.03 (3H，m)，3.07-3.25 (2H，m)，3.90-4.00 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

參考例 109



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，0.96 (3H，d，J=6.5Hz)，1.20-1.38 (2H，m)，1.60-1.84 (2H，m)，2.72-3.03 (2H，m)，3.05-3.26 (2H，m)，3.87-4.02 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

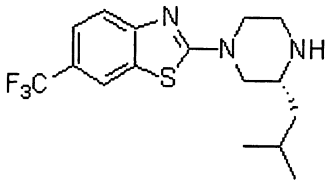
參考例 110



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，d，J=6.5Hz)，0.97 (3H，d J=6.5Hz)，1.27-1.37 (2H，m)，1.66 (1H，brs)，1.70-1.83 (1H，m)，2.80-3.03 (3H，m)，

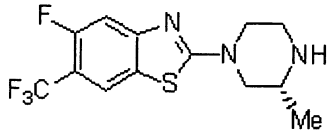
3.09-3.30 (2H，m)，3.95-4.05 (2H，m)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 111



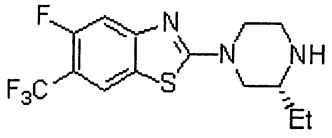
產率：91 %，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，d，J=6.5Hz)，0.97 (3H，d，J=6.5Hz)，1.27-1.36 (2H，m)，1.62-1.84 (2H，m)，2.81-3.03 (2H，m)，3.09-3.30 (2H，m)，3.94-4.07 (2H，m)，7.52 (1H，d，J=8.5 Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 112



產率：91 %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.16 (3H，d，J=6Hz)，1.58 (1H，brs)，2.80-3.03 (3H，m)，3.07-3.17 (1H，m)，3.24 (1H，td，J=12，3.5Hz)，3.99 (2H，t，J=11Hz)，7.26 (1H，d，J=12Hz)，7.75 (1H，d，J=6.5Hz).

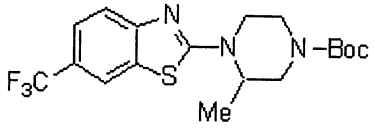
參考例 113



產率：91 %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.37-1.62 (2H，m)，1.90 (1H，brs)，2.64-2.78 (1H，m)，2.84-3.03 (2H，m)，3.10-3.20 (1H，m)，3.21-3.32 (1H，m)，3.92-4.09 (2H，m)，7.27 (1H，d，J=12.5Hz)，7.76

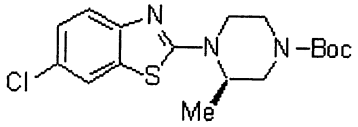
(1H，d，J=6.5Hz).

參考例 114



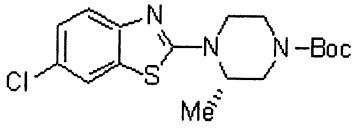
產率：75%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (3H，d，J=6.5Hz)，1.50 (9H，s)，2.90-3.30 (2H，m)，3.44 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.80-4.40 (4H，m)，7.53 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.86 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 115



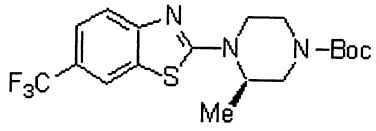
產率：61%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.29 (3H，d，J=6Hz)，1.49 (9H，s)，2.90-3.30 (2H，m)，3.34-3.48 (1H，m)，3.80-4.30 (4H，m)，7.25 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=2Hz).

參考例 116



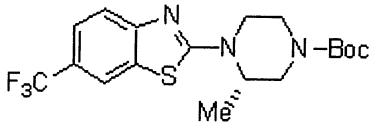
產率：31%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.30 (3H，d，J=6.5Hz)，1.49 (9H，s)，2.91-3.29 (2H，m)，3.33-3.47 (1H，m)，3.76-4.34 (4H，m)，7.25 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 117



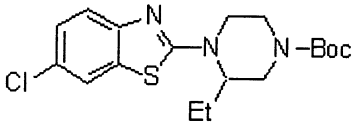
產率：65%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.31 (3H，d，J=6.5Hz)，1.50 (9H，s)，2.90-3.30 (2H，m)，3.44 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.85-4.35 (4H，m)，7.53 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.58 (1H，d，J=8.5Hz)，7.86 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 118



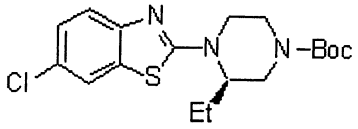
產率：50%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (3H，d，J=6.5Hz)，1.50 (9H，s)，2.85-3.27 (2H，m)，3.32-3.52 (1H，m)，3.82-4.38 (4H，m)，7.54 (1H，d，J=8.5Hz)，7.58(1H，d，J=8.5 Hz)，7.86 (1H，s).

參考例 119



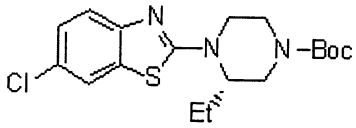
產率：22%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.00 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.63-1.78 (2H，m)，2.83-3.17 (2H，m)，3.26-3.41 (1H，m)，3.82-4.31 (4H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 120



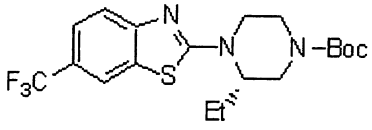
產率：41%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.00 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.72 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.90-3.20 (3H，m)，3.26-3.42 (1H，m)，3.85-4.00 (2H，m)，4.10-4.30 (1H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

參考例 121



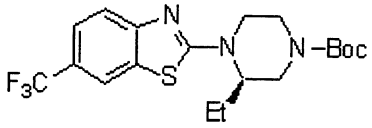
產率：25%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.00 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.63-1.78 (2H，m)，2.82-3.19 (2H，m)，3.26-3.43 (1H，m)，3.80-4.30 (4H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 122



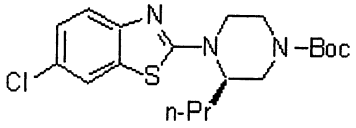
產率：67%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.68-1.80 (2H，m)，2.90-3.20 (2H，m)，3.32-3.46 (1H，m)，3.90-4.32 (4H，m)，7.54 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

參考例 123



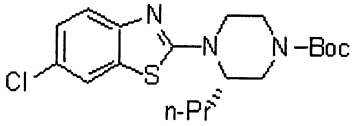
產率：60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.74 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.90-3.20 (2H，m)，3.33-3.46 (1H，m)，3.92-4.31 (4H，m)，7.50-7.58 (2H，m)，7.85 (1H，s).

參考例 124



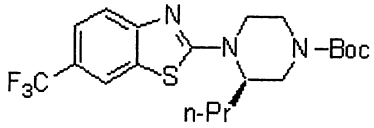
產率：43%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (3H，t，J=7.0Hz)，1.25-1.75 (4H，m)，1.49 (9H，s)，2.84-3.18 (2H，m)，3.36 (1H，td，J=12.5，3.0Hz)，3.85-4.32 (4H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 125



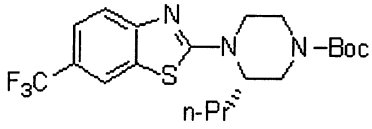
產率：33%，1H-NMR(CDCl3，328 K)： δ0.96 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.36-1.49 (2 H，m)，1.49 (9 H，s)，1.59-1.71(2 H，m)，2.98 (1 H，t，J = 11.1 Hz)，3.10 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，3.36 (1 H，dt，J = 3.3，13.2 Hz)，3.93-4.12 (4 H，m)，7.22 (1 H，s)，7.41 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.54 (1 H，s)

參考例 126



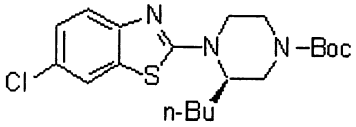
產率：40%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.97 (3H，t，J=7.0Hz)，1.20-1.55 (2H，m)，1.50 (9H，s)，1.56-1.77 (2H，m)，2.83-3.21 (2H，m)，3.40 (1H，td，J=13.0，3.0Hz)，3.88-4.35 (4H，m)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

參考例 127



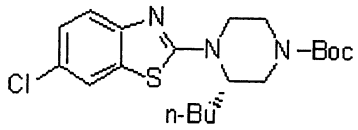
產率：64%，1H-NMR(CDCl3，328 K)： δ0.97 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.27-1.49 (2 H，m)，1.49 (9 H，s)，1.69 (2 H，br)，2.99 (1 H，t，J = 11.7 Hz)，3.11 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，3.39 (1 H，td，J = 12.6 Hz)，3.97-4.14 (4 H，m)，7.53 (2 H，s，J = Hz)，7.83 (1 H，s)

參考例 128



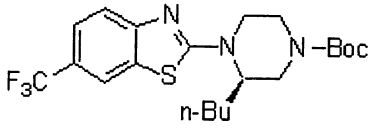
產率：18%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.85-0.97 (3H，m)，1.30-1.45 (4H，m)，1.49 (9H，s)，1.59-1.75 (2H，m)，2.86-3.19 (2H，m)，3.30-3.43 (1H，m)，3.90-4.30 (4H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

參考例 129



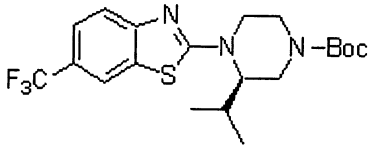
產率：50%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.84-0.98 (3H，m)，1.25-1.75 (15H，m)，2.85-3.20 (2H，m)，3.30-3.45 (1H，m)，3.90-4.30 (4H，m)，7.24 (1H，dd，J=9，2Hz)，7.42 (1H，d，J=9Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

參考例 130



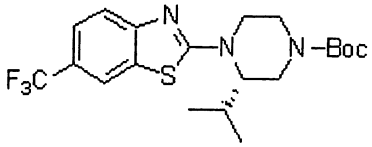
產率：58%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.85-0.97 (3H，m)，1.30-1.45 (4H，m)，1.50 (9H，s)，1.63-1.78 (2H，m)，2.85-3.20 (2H，m)，3.33-3.43 (1H，m)，3.95-4.35 (4H，m)，7.50-7.58 (2H，m)，7.85 (1H，s).

參考例 131



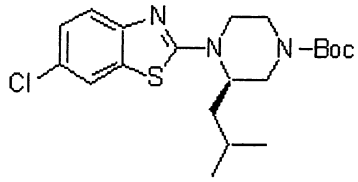
產率：11%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.92 (3H，d，J=6.5Hz)，1.13 (3H，d，J=6.5Hz)，1.49 (9H，s)，2.07-2.27 (1H，m)，2.70-3.15 (2H，m)，3.25-3.44 (1H，m)，3.59-3.75 (1H，m)，3.95-4.46 (3H，m)，7.52 (1H，s)，7.53 (1H，s)，7.83 (1H，s).

參考例 132



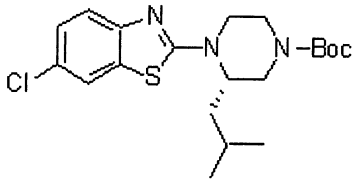
產率：31%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.91(3H，d，J=6.5Hz)，1.13 (3H，d，J=6.5Hz)，1.49 (9H，s)，2.12-2.24 (1H，m)，2.84-3.13 (2H，m)，3.27-3.43 (1H，m)，3.60-3.75 (1H，m)，4.02-4.40 (3H，m)，7.53 (2H，s)，7.83 (1H，s).

參考例 133



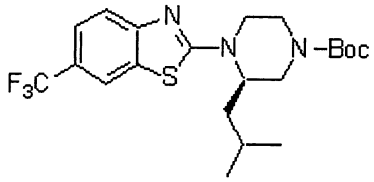
產率：26%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.98 (3H，d，J=6.5Hz)，1.00 (3H，d，J=6.5Hz)，1.33-1.75 (3H，m)，1.49 (9H，s)，2.84-3.22 (2H，m)，3.37 (1H，td，J=13.0，3.5Hz)，3.88-4.32 (4H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 134



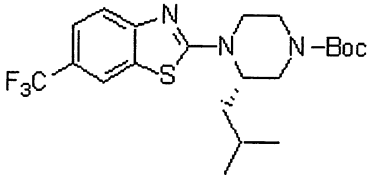
產率：54%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.90-1.05 (6H，m)，1.35-1.48 (2H，m)，1.49 (9H，s)，1.58-1.73 (1H，m)，2.85-3.20 (2H，m)，3.30-3.43 (1H，m)，3.90-4.30 (4H，m)，7.35 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=2Hz).

參考例 135



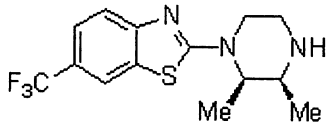
產率：43%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.99 (3H，d，J=6.5Hz)，1.00 (3H，d，J=6.5Hz)，1.37-1.52 (1H，m)，1.49 (9H，s)，1.57-1.75 (2H，m)，2.84-3.23 (2H，m)，3.40 (1H，td，J=13.0，3.5.Hz)，3.94-4.35 (4H，m)，7.48-7.58 (2H，m)，7.85 (1H，s).

參考例 136



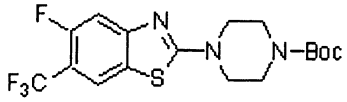
產率：57%，1H-NMR(CDCl3，328 K)： δ1.00 (6 H，t，J = 6.0 Hz)，1.40-1.52 (1 H，m)，1.49 (9 H，s)，1.60-1.69 (2 H，m)，2.99 (1 H，t，J = 10.8 Hz)，3.12 (1 H，d，J = 10.8 Hz)，3.40 (1 H，dt，J = 3.6，12.9 Hz)，3.98-4.13 (4 H，m)，7.49-7.56 (2 H，m)，7.84 (1 H，s)

參考例 137



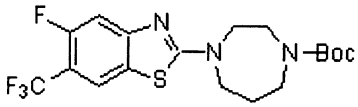
產率：46%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.10 (3H，d，J=7.0Hz)，1.26 (3H，d，J=7.0Hz)，2.98 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.06-3.17 (2H，m)，3.35 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.75-3.93 (1H，m)，4.00-4.18 (1H，m)，7.46-7.62 (2H，m)，7.85(1H，s).

參考例 138



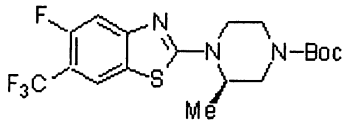
產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.49 (9H，s)，3.54-3.70 (8H，m)，7.29 (1H，d，J=7.0Hz)，7.78 (1H，d，J=11.5Hz).

參考例 139



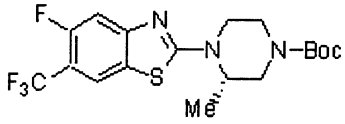
產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.43 (9H，s)，2.00-2.13 (2H，m)，3.32-3.54 (2H，m)，3.62-3.89 (6H，m)，7.28 (1H，d，J=7.0Hz)，7.75 (1H，d，J=11.5Hz).

參考例 140



產率：64%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (3H，d，J=7.0Hz)，1.50 (9H，s)，2.94-3.15 (2H，m)，3.44 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.77-4.42 (4H，m)，7.28 (1H，d，J=12.0Hz)，7.77 (1H，d，J=7.0Hz).

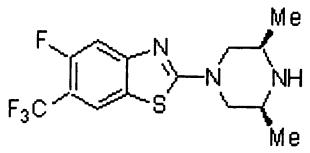
參考例 141



產率：57%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (3H，d，J=7.0Hz)，1.50 (9H，s)，2.88-3.32 (2H，m)，3.45 (1H，td，

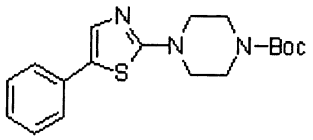
J=12.5，3.5Hz)，3.75-4.36 (4H，m)，7.29 (1H，d，J=12.0Hz)，7.77 (1H，d，J=7.0Hz).

參考例 142



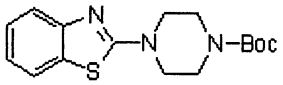
產率：93%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.17 (6H，d，J=6.0Hz)，2.76 (1H，d，J=12.5Hz)，2.81 (1H，d，J=12.5Hz)，2.94-3.08 (2H，m)，3.97 (2H，d，J=12.5Hz)，7.27 (1H，d，J= 11.5 Hz)，7.75 (1H，d，J=7.0Hz).

參考例 143



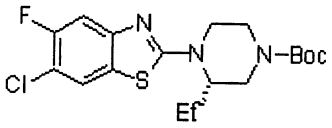
產率：55%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.49 (9H，s)，3.43-3.66 (8H，m)，7.22 (1H，t，J=7.5Hz)，7.33 (2H，t，J=7.5Hz)，7.41 (1H，s)，7.43 (2H，d，J=7.5Hz).

參考例 144



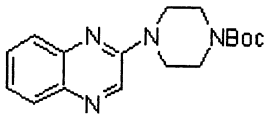
產率：78%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.49 (9H，s)，3.55-3.67 (8H，m)，7.10 (1H，td，J=8.0，1.0Hz)，7.31 (1H，td，J=8.0，1.0Hz)，7.57 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.61 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz).

參考例 145



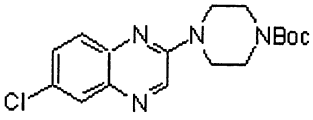
產率：42%，H-NMR(CDCl3)： δ1.00 (3H，t，J=7.5Hz)，1.49 (9H，s)，1.64-1.79 (2H，m)，2.85-3.19 (2H，m)，3.28-3.44 (1H，m)，3.83-4.33 (4H，m)，7.27 (1H，d，J=10.0Hz)，7.55 (1H，d，J=7.0Hz).

參考例 146



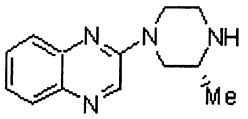
產率：60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.50 (9H，s)，3.55-3.68 (4H，m)，3.73-3.85 (4H，m)，7.37-7.47 (1H，m)，7.59 (1H，td，J=8.0，1.0Hz)，7.69 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.89 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，8.58 (1H，s).

參考例 147



產率：60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.50 (9H，s)，3.56-3.67 (4H，m)，3.73-3.84 (4H，m)，7.53 (1H，dd，J=9.0，2.0Hz)，7.62 (1H，d，J=9.0Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz)，8.57 (1H，s).

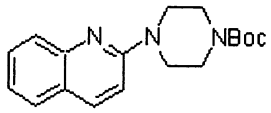
參考例 148



產率：70%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.20 (3H，d，J=6.5Hz)

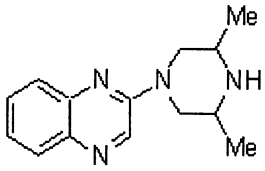
，2.68 (1H，dd，J=13.0，10.5Hz)，2.86-3.22 (4H，m)，4.37-4.48 (2H，m)，7.35-7.44 (1H，m)，7.53-7.62 (1H，m)，7.68 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.88 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，8.58 (1H，s).

參考例 149



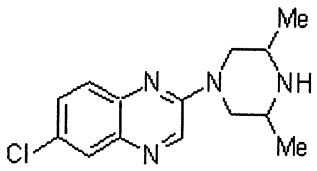
產率：27%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.50 (9H，s)，3.53-3.64 (4H，m)，3.68-3.78 (4H，m)，6.98 (1H，d，J=9.0Hz)，7.25 (1H，td，J=8.0，1.5Hz)，7.55 (1H，td，J=8.0，1.5Hz)，7.61 (1H，d，J=8.0Hz)，7.71 (1H，d，J=8.0Hz)，7.92 (1H，d，J=9.0Hz)

參考例 150



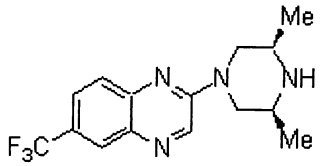
產率：51%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.20 (6H，d，J=6.0Hz)，2.58 (1H，d，J=12.5Hz)，2.62 (1H，d，J=12.5Hz)，2.93-3.07 (2H，m)，4.43 (2H，dd，J=12.5，2.0Hz)，7.38 (1H，td，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，td，J=8.5，1.5Hz)，7.68 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.87 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，8.58 (1H，s).

參考例 151



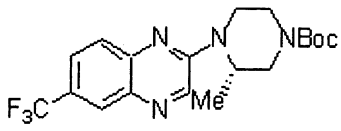
產率：88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.20 (6H，d，J=6.5Hz)，2.58 (1H，d，J=13.0Hz)，2.62 (1H，d，J=13.0Hz)，2.92-3.07 (2H，m)，4.42 (2H，dd，J=13.0，2.0Hz)，7.50 (1H，dd，J=9.0，2.0Hz)，7.60 (1H，d，J=9.0Hz)，7.85 (1H，d，J=2.0Hz)，8.57 (1H，s).

參考例 152



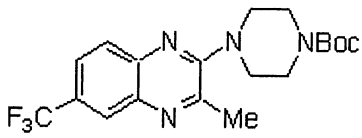
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (6H，d，J=6.0Hz)，2.62 (1H，d，J=12.5Hz)，2.66 (1H，d，J=12.5Hz)，2.92-3.06 (2H，m)，4.49 (2H，dd，J=12.5，2.0Hz)，7.71-7.75 (2H，m)，8.14 (1H，s)，8.63 (1H，s).

參考例 153



產率：52%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.31 (3H，d，J=6.5Hz)，1.51 (9H，s)，2.95-3.19 (1H，m)，3.21-3.31 (1H，m)，3.32-3.45 (1H，m)，3.92-4.41 (3H，m)，4.68-4.82 (1H，m)，7.72 (1H，s)，7.73 (1H，s)，8.17 (1H，s)，8.60 (1H，s).

參考例 154



產率：72%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.50 (9H，s)，2.73 (3H，s)，3.37-3.46 (4H，m)，3.62-3.70 (4H，m)，7.76 (1H，d，J=9.0Hz)，7.89 (1H，d，J=9.0Hz)，8.19 (1H，s).

參考例 155

4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡 2 鹽酸鹽之製造

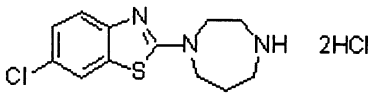


於 4N-鹽酸-二噁烷溶液中，加 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯 1.50g(4.239mmol)，於 60℃下攪拌 1 小時。令反應液於減壓下濃縮後，殘渣以乙酸乙酯洗淨，得 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡2 鹽酸鹽之無色結晶 1.40g(100%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ3.15-3.25 (4H，m)，3.84 (4H，t，J=5Hz)，6.88 (1H，brs)，7.34 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.99 (1H，d，J=2Hz)，9.71 (2H，brs).

以下依參考例 155 同樣方法，得參考例 156～194 記載化合物。

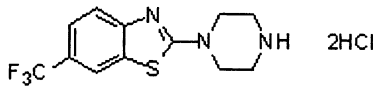
參考例 156



產率：100%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ2.13-2.20 (2H，m)，3.20-3.22，(2H，m)，3.33-3.35 (2H，m)，3.68-3.72 (2H，

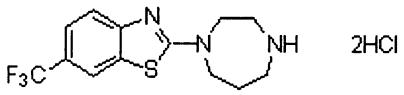
m)，3.98-4.00 (2H，m)，7.33 (1H，dd，J =8.7Hz，2.4Hz)，7.47 (1H，d，J = 9.0Hz)，7.97 (1H，d，J=2.1Hz)，9.35 (2H，br-s).

參考例 157



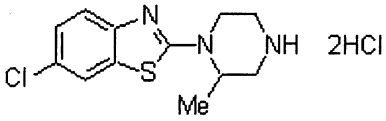
產率：99%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ3.26 (4H，t，J=5Hz)，3.90 (4H，t，J=5Hz)，7.64 (2H，s)，8.34 (1H，s)，8.65 (1H，brs)，9.77 (2H，s).

參考例 158



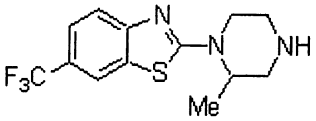
產率：99%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ2.10-2.25 (2H，m)，3.20-3.30 (2H，m)，3.30-3.40 (2H，m)，3.70-3.80 (2H，m)，4.00-4.10 (2H，m)，6.64 (1H，brs)，7.60 (2H，s)，8.30 (1H，s)，9.47 (2H，s).

參考例 159



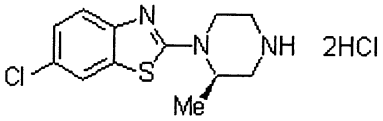
產率：91%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.39 (3H，d，J=7Hz)，3.03-3.18 (1H，m)，3.25-3.40 (4H，m)，3.95-4.05 (1H，m)，4.44-4.55 (1H，m)，7.34 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.96 (1H，d，J=2Hz)，9.09 (1H，brs)，9.55 (2H，brs).

參考例 160



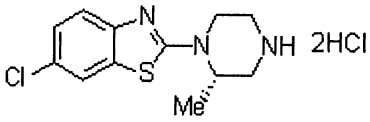
產率：82%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，1.67 (1H，brs)，2.77-2.95 (2H，m)，3.05-3.15 (2H，m)，3.40 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.87 (1H，dd，J=12.5，3.5Hz)，4.15-4.30 (1H，m)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1Hz).

參考例 161



產率：quant. %，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.42 (3H，d，J=7Hz)，2.95-3.15 (1H，m)，3.15-3.40 (3H，m)，3.48-3.65 (1H，m)，3.95 (1H，m)，4.40-4.55 (1H，m)，7.33 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.48 (1H，d，J=8.5Hz)，7.98 (1H，d，J=2Hz)，8.16 (1H，brs)，9.51 (1H，brs)，9.94 (1H，brs).

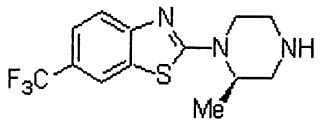
參考例 162



產率：94%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.42 (3H，d，J=7.0Hz)，2.98-3.15 (1H，m)，3.16-3.38 (3H，m)，3.47-3.63 (1H，m)，3.96-4.08 (1H，m)，4.40-4.53 (1H，m)，5.10 (1H，s)，7.33 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.97 (1H，d，J=2.0Hz)，9.35-9.53 (1H，br)

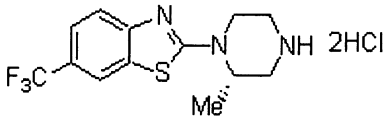
，9.82-9.98 (1H，br).

參考例 163



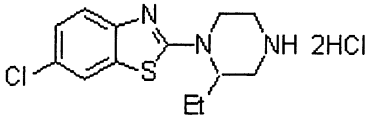
產率：100%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.40 (3H，d，J=7Hz)，2.84-2.96 (2H，m)，3.05-3.15 (2H，m)，3.39 (1H，dt，J=12.5，3.5Hz)，3.88 (1H，dd，J=12.5，2.5Hz)，4.15-4.25 (1H，m)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=1.5Hz).

參考例 164



產率：80%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.41 (3H，d，J=7.0Hz)，3.00-3.17 (1H，m)，3.18-3.38 (3H，m)，3.49-3.64 (1H，m)，4.05-4.14 (1H，m)，4.45-4.58 (1H，m)，6.03 (1H，brs) 7.61 (2H，m)，8.31 (1H，s)，9.25-9.50 (1H，m)，9.73-9.92 (1H，m).

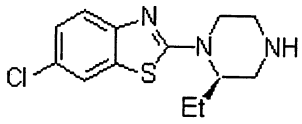
參考例 165



產率：71%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.91 (3H，t，J=7.5Hz)，1.80-1.96 (2H，m)，3.01-3.16 (1H，m)，3.17-3.42 (3H，m)，3.43-3.59 (1H，m)，4.08-4.27 (2H，m)，4.43 (1H，s)，7.33 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.46 (1H，d

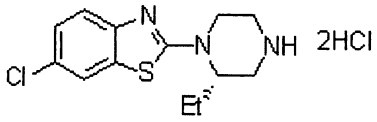
，J=8.5Hz)，7.94 (1H，d，J=2.0Hz)，9.22-9.44 (1H，m)，9.60-9.75 (1H，m).

參考例 166



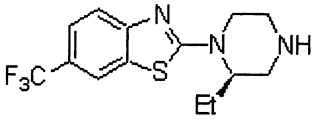
產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3H，t，J=7.5Hz)，1.63 (1H，brs)，1.88 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.88 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.95-3.10 (3H，m)，3.34 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.77-3.86 (1H，m)，3.90-4.00 (1H，m)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

參考例 167



產率：quant.%1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.90 (3H，t，J=7.5Hz)，1.84-2.05 (2H，m)，2.94-3.62 (5H，m)，4.07-4.26 (2H，m)，6.71 (1H，brs)，7.32 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.46 (1H，d，J=8.5Hz)，7.96 (1H，d，J=2.0Hz)，9.35-9.58 (1H，m)，9.73-9.95 (1H，m).

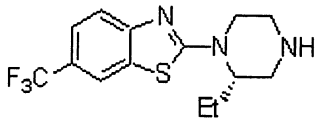
參考例 168



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3H，t，J=7.5Hz)，1.61 (1H，brs)，1.90 (2H，quant，J=7.5Hz)，

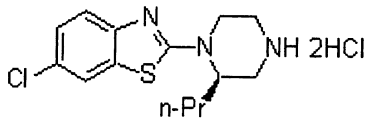
2.89 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.95-3.13 (3H，m)，3.37 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.83-3.94 (1H，m)，3.95-4.06 (1H，m)，7.45-7.56 (2H，m)，7.83 (1H，s).

參考例 169



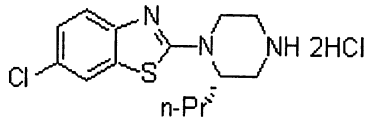
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.98 (3H，t，J=7.5Hz)，1.72 (1H，brs)，1.91 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.89 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，2.95-3.13 (3H，m)，3.38 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.84-3.95 (1H，m)，3.95-4.08 (1H，m)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

參考例 170



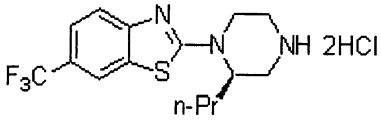
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.92 (3H，t，J=7.0Hz)，1.20-1.45 (2H，m)，1.78-1.92 (2H，q，J=7.5Hz)，2.97-3.38 (4H，m)，3.42-3.59 (1H，m)，4.04-4.17 (1H，m)，4.22-4.34 (1H，m)，5.64 (1H，br)，7.31 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.45 (1H，d，J=8.5Hz)，7.96 (1H，d，J=2.5Hz)，9.04-9.20 (1H，m)，9.50-9.64 (1H，m).

參考例 171



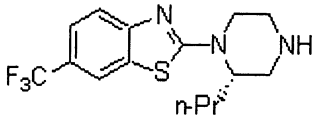
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.99 (3 H，t，J = 6.6 Hz)，1.26-1.49 (4 H，m)，2.11 (2 H，br)，3.63-3.83 (3 H，m)，4.10 (1 H，br)，4.51 (1 H，br)，4.64 (1 H，br)，7.22 (1 H，s)，7.56-7.63 (2 H，m)

參考例 172



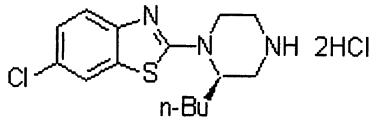
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.93 (3H，t，J=7.5Hz)，1.18-1.46 (2H，m)，1.80-1.95 (2H，m)，3.00-3.40 (4H，m)，3.45-3.62 (1H，m)，4.12-4.24 (1H，m)，4.29-4.42 (1H，m)，7.54-7.65 (2H，m)，8.31 (1H，s)，9.14-9.32 (1H，m)，9.60-9.72 (1H，m).

參考例 173



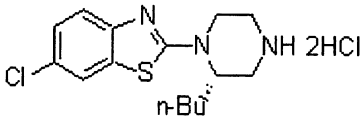
產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.00 (3 H，t，J = 6.0 Hz)，1.26-1.54 (4 H，m)，2.17 (2 H，br)，3.63-3.86 (3 H，m)，4.11 (1 H，br)，4.54 (1 H，br)，4.70 (1 H，br)，7.50 (1 H，d，J = 7.5 Hz)，7.72 (1 H，d，J = 7.5 Hz)，7.91 (1 H，s)

參考例 174



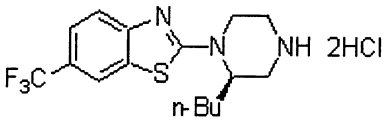
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.87 (3H，t，J=7Hz)，1.20-1.39 (4H，m)，1.78-1.95 (2H，m)，3.00-3.15 (1H，m)，3.15-3.40 (3H，m)，3.42-3.55 (1H，m)，4.07-4.20 (1H，m)，4.20-4.30 (1H，m)，4.55 (1H，brs)，7.31 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.95 (1H，d，J=2Hz)，9.00 (1H，brs)，9.48 (1H，brs).

參考例 175



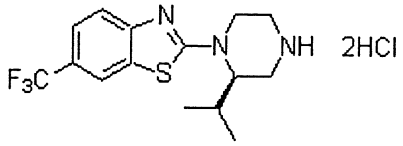
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.87 (3H，t，J=7Hz)，1.18-1.40 (4H，m)，1.77-1.98 (2H，m)，2.95-3.14 (1H，m)，3.14-3.37 (3H，m)，3.40-3.51 (1H，m)，4.08-4.20 (1H，m)，4.20-4.31 (1H，m)，6.89 (1H，brs)，7.31 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.95 (1H，d，J=2Hz)，9.25 (1H，brs)，9.62 (1H，brs).

參考例 176



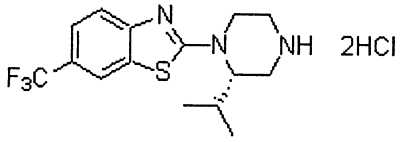
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.85-0.90 (3H，m)，1.20-1.40 (4H，m)，1.85-2.00 (2H，m)，3.00-3.59 (5H，m)，4.15-4.23 (1H，m)，4.24-4.35 (1H，m)，7.60 (2H，s)，8.29 (1H，s)，9.36 (2H，brs)，9.75 (1H，s).

參考例 177



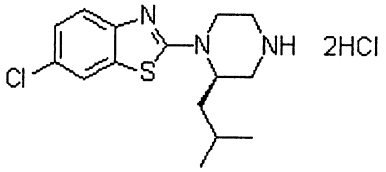
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.86 (3H，d，J=6.5Hz)，1.04 (3H，d，J=6.5Hz)，3.00-3.35 (4H，m)，3.38-3.60 (2H，m)，3.87-4.02 (1H，m)，4.16-4.31 (1H，m)，5.20 (1H，br)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.61 (1H，d，J=8.5Hz)，8.29 (1H，s)，9.05-9.22 (1H，m)，9.37-9.50 (1H，m).

參考例 178



產率：93%，H-NMR(DMSO-d6)： δ0.86 (3H，d，J=6.5Hz)，1.00 (3H，d，J=6.5Hz)，2.50-2.60 (1H，m)，3.03-3.31 (3H，m)，3.44-3.60 (2H，m)，3.90-4.00 (1H，m)，4.20-4.30 (1H，m)，7.54-7.63 (2H，m)，8.29 (1H，s)，9.23 (1H，brs)，9.48 (2H，brs).

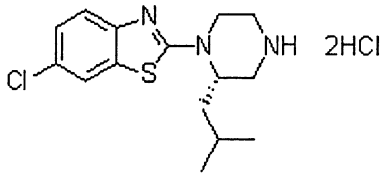
參考例 179



產率：96%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.95 (6H，d，J=6.5Hz)，1.50-1.90 (3H，m)，2.96-3.37 (4H，m)，3.40-3.60 (1H，m)，4.03-4.16 (1H，m)，4.27-4.40 (1H，m)，6.30 (1H，br)，7.32 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.45 (1H，

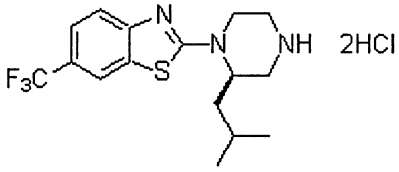
d，J=8.5Hz)，7.97 (1H，d，J=2.0Hz)，9.10-9.32 (1H，m)，9.52-9.75 (1H，m).

參考例 180



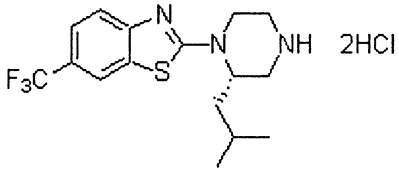
產率：quant. %，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.94 (6H，d，J=6.5Hz)，1.52-1.94 (3H，m)，2.95-3.35 (4H，m)，3.45-3.57 (1H，m)，4.04-4.16 (1H，m)，4.29-4.40 (1H，m)，7.32 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.45 (1H，d，J=8.5Hz)，7.97 (1H，d，J=2Hz)，9.45 (1H，brs)，9.81 (1H，brs)，9.84 (1H，brs).

參考例 181



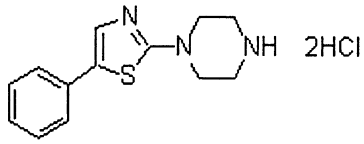
產率：quant. %，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.96 (6H，d，J=6.5Hz)，1.50-1.90 (3H，m)，2.99-3.39 (4H，m)，3.46-3.63 (1H，m)，4.08-4.22 (1H，m)，4.35-4.48 (1H，m)，6.11(1H，brs)，7.60 (2H，s)，8.31 (1H，s)，9.10-9.29 (1H，m)，9.54-9.67 (1H，m).

參考例 182



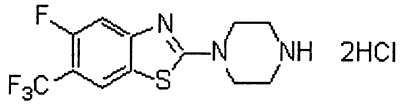
產率：97%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.04 (6 H，s)，1.68 (1 H，br)，1.98 (1 H，br)，2.07 (1 H，br)，3.54 (3 H，br)，3.71 (1 H，br)，3.98 (1 H，s)，4.46 (2 H，br)，7.52 (1 H，d，J = 7.5 Hz)，7.65 (1 H，d，J = 7.5 Hz)，7.90 (1 H，s)

參考例 183



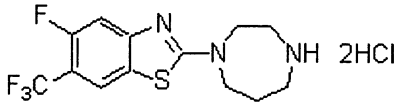
產率：94%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ3.24 (4H，t，J=5.0Hz)，3.74 (4H，t，J=5.0Hz)，5.12 (1H，s)，7.26 (1H，t，J=7.5Hz)，7.39 (2H，t，J=7.5Hz)，7.51 (2H，d，J=7.5Hz)，7.71 (1H，s)，9.58 (2H，s).

參考例 184



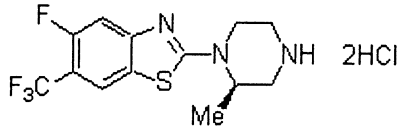
產率：96%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ3.17-3.34 (4H，m)，3.83-3.96 (4H，m)，5.12 (1H，brs)，7.55 (1H，d，J=12.5Hz)，8.36 (1H，d，J=7.5Hz)， 9.69(2H，brs).

參考例 185



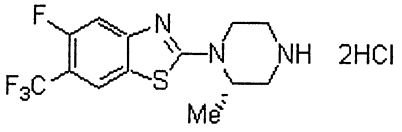
產率：92%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ2.14-2.27 (2H，m)，3.16-3.30 (2H，m)，3.31-3.43 (2H，m)，3.66-3.84 (2H，m)，3.97-4.13 (2H，m)，4.78 (1H，brs)，7.53 (1H，d，J=12.5Hz)，8.32 (1H，d，J=7.5Hz)，9.53 (2H，brs).

參考例 186



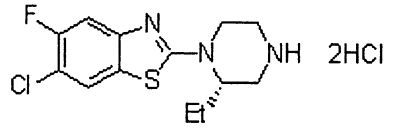
產率：89%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.44 (3H，d，J=7.0Hz)，3.00-3.13 (1H，m)，3.14-3.40 (3H，m)，3.53-3.69 (1H，m)，4.02-4.15 (1H，m)，4.46-4.60 (1H，m)，6.90 (1H，brs)，7.55 (1H，d，J=12.5Hz)，8.35 (1H，d，J=7.0Hz)，9.50 (1H，br)，9.94 (1H，br).

參考例 187



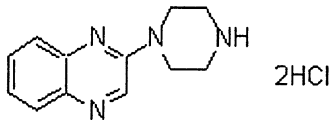
產率：83%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.44 (3H，d，J=7.0Hz)，3.01-3.19 (1H，m)，3.20-3.45 (3H，m)，3.51-3.70 (1H，m)，4.01-4.16 (1H，m)，4.45-4.62 (1H，m)，5.95 (1H，brs)，7.55 (1H，d，J=12.5Hz)，8.35 (1H，d，J=7.5Hz)，9.49 (1H，br)，9.89 (1H，br).

參考例 188



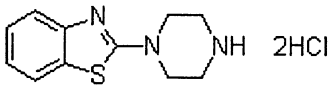
產率：83%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.90 (3H，t，J=7.5Hz)，1.80-2.00 (2H，m)，2.97-3.40 (4H，m)，3.41-3.56 (1H，m)，4.06-4.26 (2H，m)，7.49 (1H，d，J=10.5Hz)，8.10 (1H，d，J=7.5Hz)，9.02-9.25 (1H，m)，9.43-9.65 (1H，m).

參考例 189



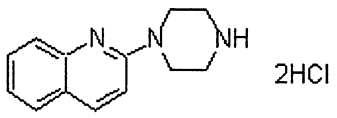
產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ3.16-3.32 (4H，m)，3.98-4.12 (4H，m)，7.42-7.51 (1H，m)，7.60-7.72 (2H，m)，7.88 (1H，d，J=8.0Hz)，8.90 (1H，s)，9.54 (2H，s).

參考例 190



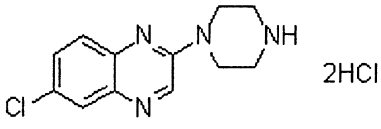
產率：92%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ2.19-3.32 (4H，m)，3.80-3.90 (4H，m)，7.15 (1H，td，J=8.0，1.0Hz)，7.34 (1H，td，J=8.0，1.0Hz)，7.54 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.85 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，9.65 (2H，s).

參考例 191



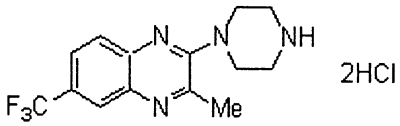
產率：91%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ3.30 (4H，s)，3.80 (1H，br)，4.16 (4H，s)，7.38-7.60 (2H，m)，7.68-7.81 (1H，m)，7.84-7.97 (1H，m)，8.16 (1H，br)，8.32-8.52 (1H，m)，9.57 (2H，brs).

參考例 192



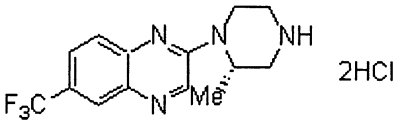
產率：63%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ3.24 (4H，s)，3.87 (1H，brs)，4.03 (4H，s)，7.66 (2H，s)，7.93 (1H，s)，8.92 (1H，s)，9.38 (2H，brs).

參考例 193



產率：82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ2.71 (3H，s)，3.24-3.35 (4H，m)，3.62-3.73 (4H，m)，7.91 (1H，d，J=9.0Hz)，7.97 (1H，d，J=9.0Hz)，8.23 (1H，s)，9.32 (2H，brs).

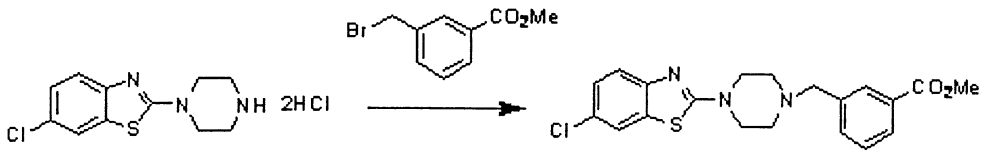
參考例 194



產率：80%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.39 (3H，d，J=7.0Hz)，3.00-3.16 (1H，m)，3.18-3.54 (5H，m)，4.68 (1H，d，J=14.0Hz)，5.05-5.17 (1H，m)，7.79 (1H，d，J=8.5Hz)，7.89 (1H，d，J=8.5Hz)，8.20 (1H，s)，8.97 (1H，s)，9.19 (1H，brs)，9.53 (1H，brs).

實施例 1

3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苯甲酸甲酯之製造



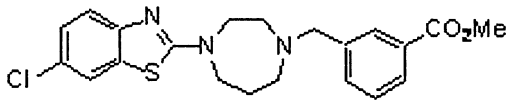
令 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡2鹽酸鹽 3.00g(9.18mmol)

、3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 2.31g(10.1mmol)、碳酸鉀 3.81g(27.6mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 30ml 之混合物，於室温下攪拌 14 小時。反應液加水，濾取析出結晶後，以二異丙醚洗淨，得 3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苯甲酸甲酯之無色結晶 3.06g(83%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.61 (2H，s)，3.64 (4H，t，J=5Hz)，3.93 (3H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.35-7.45 (1H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.55-7.60 (1H，m)，7.96 (1H，d，J=7.5Hz)，8.01 (1H，s).

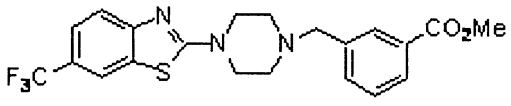
以下依實施例 1 同樣方法，得實施例 2～127 記載化合物。

實施例 2



產率：88%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.01-2.05(2H，m)，2.69 (2H，t，J=5.4Hz)，2.80-2.83 (2H，m)，3.67(2H，s) 3.72-3.78 (4H，m)，3.92 (3H，s)，7.23 (1H，dd，J= 8.7Hz，2.1Hz)，7.37-7.44 (2H，m)，7.53(1H，s)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz)，7.94 (1H，d，J = 7.5Hz)，7.99 (1H，s).

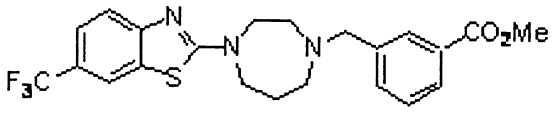
實施例 3



產率：73%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.60 (4 H，t，J=5 Hz)，3.62 (2H，s)，3.67 (4H，t，J=5 Hz)，3.97 (3H，s)，7.43

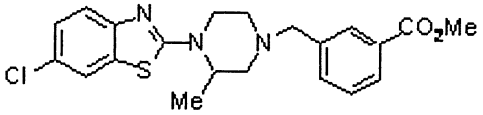
(1H，t，J= 7.5 Hz)，7.50-7.60 (3 H，m)，7.85 (1H，s)，7.97 (1H，d，J= 7.5 Hz)，8.02 (1H，s).

實施例 4



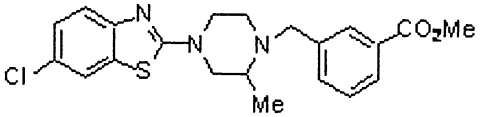
產率：q.y，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.00-2.20 (2H，m)，2.70 (2H，t，J=5.5 Hz)，2.83 (2H，t，J= 5.5 Hz)，3.69 (2H，s)，3.70-3.85 (4H，m)，3.92 (3H，s)，7.40 (1H，t，J=7.5Hz)，7.50-7.60 (3H，m)，7.84 (1H，s)，7.94 (1H，d，J=7.5Hz)，7.99 (1H，s).

實施例 5



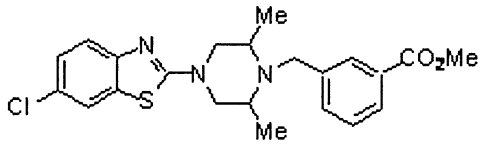
產率：97%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.41 (3H，d，J= 6 Hz)，2.28 (1H，td，J= 11.5，3.5 Hz)，2.36 (1H，dd，J=11.5，3.5 Hz)，2.69 (1H，d，J= 11.5 Hz)，2.90 (1H，d，J= 11.5 Hz)，3.40-3.55 (2H，m)，3.63 (1H，d，J=12.5Hz)，3.80-3.90 (1H，m)，3.93 (3H，s)，4.10-4.25 (1H，m)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2 Hz)，7.42 (1H，d，J= 8.5 Hz)，7.43 (1H，t，J= 7.5 Hz)，7.54 (1H，d，J= 2 Hz)，7.58 (1H，d，J= 7.5 Hz)，7.95 (1H，d，J= 7.5 Hz)，8.02 (1H，s).

實施例 6



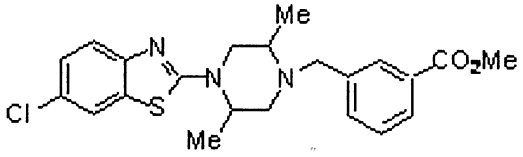
產率：q.y，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.23 (3H，d，J= 6 Hz)，2.25-2.35 (1H，m)，2.60-2.73 (1H，m)，2.73-2.82 (1H，m)，3.17 (1H，dd，J= 12.5，9 Hz)，3.33 (1H，d，J= 13.5 Hz)，3.35-3.45 (1H，m)，3.65-3.75 (1H，m)，3.85-3.90 (1H，m)，3.93 (3H，s)，4.08 (1H，d，J=13.5 Hz)，7.22 (1H，dd，J= 8.5，2 Hz)，7.41 (1H，t，J= 7.5 Hz)，7.43 (1H，d，J= 8.5 Hz)，7.54 (1H，d，J= 2 Hz)，7.56 (1H，d，J= 7.5 Hz)，7.94 (1H，d，J= 7.5 Hz)，8.01 (1H，s).

實施例 7



產率：83%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.15 (6H，d，J=6Hz)，2.75-2.85 (2H，m)，3.06 (2H，dd，J=13，12.5Hz)，3.80-3.92 (4H，m)，3.92(3H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.37 (1H，d，J= 7.5Hz)，7.43 (1H，d，J= 8.5 Hz)，7.55 (1H，d，J= 2 Hz)，7.62 (1H，d，J= 7.5 Hz)，7.89 (1H，d，J= 7.5 Hz)，8.04 (1H，s).

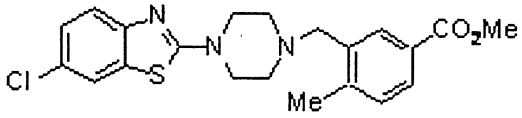
實施例 8



產率：79%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.10 (3H，d，J=6.5Hz)，1.38 (3H，d，J=6.5Hz)，2.31 (1H，d，J= 12 Hz)，2.91 (1H，dd，J= 12，4 Hz)，3.10-3.20 (1H，m)，3.59 (2H，t，J= 14 Hz)，3.71 (2H，t，J=14 Hz)，3.93 (3H，s)，4.16-

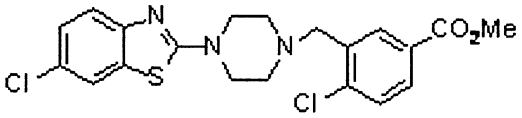
4.28 (1H，m)，7.22 (1H，dd，J= 8.5，2 Hz)，7.42 (1H，d，J= 8.5 Hz)，7.43 (1H，d，J= 7.5 Hz)，7.53 (1H，d，J= 2 Hz)，7.61 (1H，d，J= 7.5 Hz)，7.95 (1H，d，J= 7.5 Hz)，8.06 (1H，s).

實施例 9



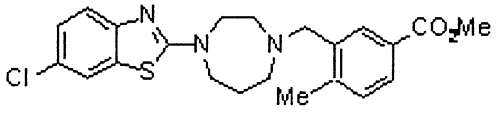
產率 92%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.45 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.55 (2H，s)，3.61 (4H，t，J=5Hz)，3.91 (3H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2 Hz)，7.24 (1H，d，J=8 Hz)，7.43 (1H，d，J= 8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2 Hz)，7.87 (1H，dd，J=8，1.5Hz)，7.92 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 10



產率 93%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.66 (4H，t，J= 5 Hz)，3.66 (4H，t，J=5 Hz)，3.71 (2H，s)，3.96 (3H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2 Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5 Hz)，7.45 (1H，d，J=8 Hz)，7.55 (1H，d，J=2 Hz)，7.88 (1H，dd，J= 8，2 Hz)，8.15 (1H，d，J=2 Hz).

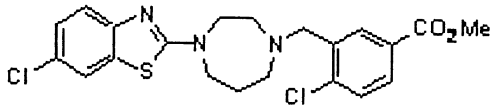
實施例 11



產率 79%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.99-2.05 (2H，m)，2.40 (3H，s)，2.69 (2H，t，J =5.1Hz)，2.79-2.82 (2H，m)，

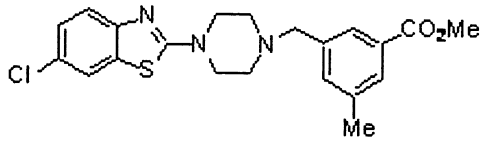
3.61 (2H，s)，3.71-3.75 (4H，m)，3.90 (3H，s)，7.21-7.25 (2H，m)，7.42 (1H，d，J =8.4Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.4Hz)，7.38-7.87 (1H，m)，7.92 (1H，s).

實施例 12



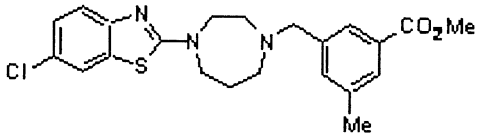
產率 79%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.03-2.10 (2H，m)，2.75 (2H，t，J=5.4Hz)，2.87-2.90 (2H，m)，3.73-3.80 (6H，m)，3.92 (3H，s)，7.22-7.26 (1H，m)，7.41(1H，s)，7.44 (1H，s)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz)，7.87 (1H，dd，J =8.4Hz，2.1Hz)，8.15 (1H，d，J = 2.1Hz).

實施例 13



產率 90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.38 (3H，s)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.51 (2H，s)，3.64 (4H，t，J=5Hz)，3.92 (3H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.37(1H，s)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.78 (1H，s)，7.80 (1H，s).

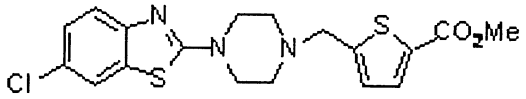
實施例 14



產率 90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.59 (3H，s)，2.00-2.06 (2H，m)，2.39 (3H，s)，2.69 (2H，t，J= 5.4 Hz)，2.79-2.82 (2H，m)，3.64 (2H，s) 3.74-3.77 (4H，m)，7.23 (1H

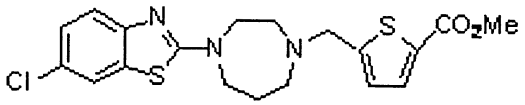
，dd，J=8.4 Hz，1.8 Hz)，7.35 (1H，s)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=1.8Hz)，7.75 (1H，s)，7.78 (1H，s).

實施例 15



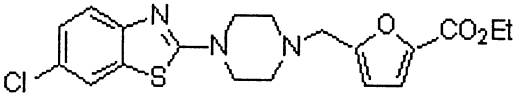
^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.65 (4H，t，J=5.1Hz)，3.64-3.67 (4H，m)，3.78 (2H，s)，3.88 (3H，s)，6.93 (1H，d，J=3.3Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.44 (1H，d，J=8.7Hz)，7.56 (1H，d，J=2.1Hz)，7.67 (1H，d，J=3.3Hz).

實施例 16



產率 65%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.01-2.08 (2H，m)，2.71-2.75 (2H，m)，2.85-2.89 (2H，m)，3.72-3.76 (2H，m)，3.79-3.82 (2H，m)，3.86 (2H，s)，3.87 (3H，s)，6.89 (1H，d，J= 3.9 Hz)，7.23 (1H，dd，J= 8.7 Hz，2.1 Hz)，7.42 (1H，d，J=8.7Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz)，7.65 (1H，d，J=3.9Hz).

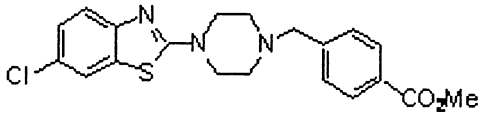
實施例 17



^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.37 (3H，t，J= 7 Hz)，2.65 (4H，t，J= 5 Hz)，3.65 (4H，t，J= 5 Hz)，3.69 (2H，s)，4.36 (2H，q，J= 7 Hz)，6.37 (1H，d，J= 3.5 Hz)，7.13 (1H，d，

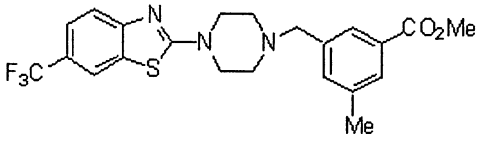
J=3.5Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 18



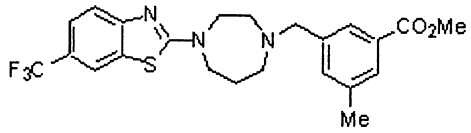
^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.56-2.60 (4H，m)，3.62-3.66 (6H，m)，3.92 (3H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.42-7.44 (3H，m)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz)，8.01 (2H，d，J=8.4Hz).

實施例 19



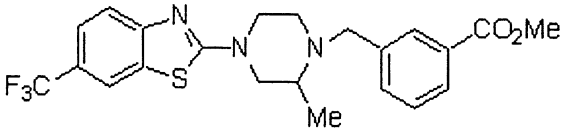
產率 76%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.41(3H，s)，2.59 (4H，t，J= 5 Hz)，3.58 (2H，s)，3.69(4 H，t，J=5 Hz)，3.96 (3H，s)，7.37 (1H，s)，7.50-7.60 (2H，m)，7.79 (1H，s)，7.80 (1H，s)，7.85 (1H，s).

實施例 20



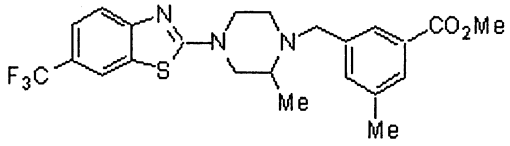
產率 74%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.00-2.10 (2H，m)，2.38 (3H，s)，2.70 (2H，t，J=5Hz)，2.82 (2H，t，J=5Hz)，3.65 (2H，s)，3.70-3.90 (4H，m)，3.91 (3H，s)，7.34 (1H，s)，7.50-7.60 (2H，m)，7.75 (1H，s)，7.79 (1H，s)，7.85 (1H，s).

實施例 21



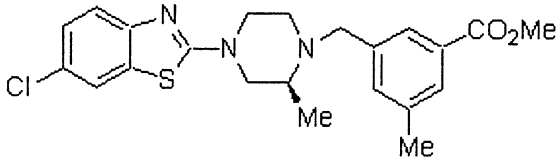
產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25-2.37 (1H，m)，2.64-2.75 (1H，m)，2.75-2.83 (1H，m)，3.23 (1H，dd，J=13，9Hz)，3.29 (1H，d，J=13.5Hz)，3.40-3.50 (1H，m)，3.70-3.80 (1H，m)，3.87-3.95 (1H，m)，3.93 (3H，s)，4.08 (1H，d，J=13.5Hz)，7.42 (1H，t，J=7.5Hz)，7.50-7.60 (3H，m)，7.84 (1H，s)，7.95 (1H，d，J=8Hz)，8.01 (1H，s).

實施例 22



產率 85%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23-2.35 (1H，m)， 2.41 (3H，s)， 2.60-2.73 (1H，m)，2.80 (1H，dt，J=12，3.5 Hz)，3.21 (1H，d，J=13 Hz)，3.24 (1H，d，J=13.5Hz)，3.39-3.50 (1H，m)，3.70-3.80 (1H，m)，3.91 (3H，s)，3.91-3.95 (1H，m)，4.05 (1H，d，J=13.5Hz)，7.36 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.77 (1H，s)，7.80 (1H，s)，7.84 (1H，s).

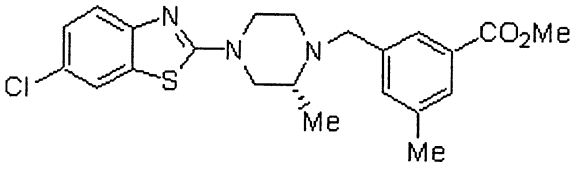
實施例 23



產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3 H，d，J = 6.3 Hz)

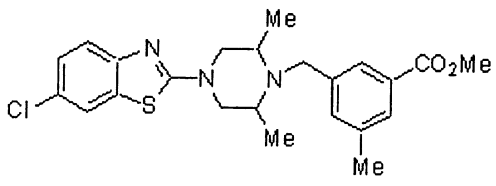
，2.24-2.32 (1 H，m)，2.40 (3 H，s)，2.63-2.68 (1 H，m)，2.78 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.17 (1 H，dd，J = 9.0 Hz)，3.22 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.35-3.43 (1 H，m)，3.71 (1 H，dt，J = 3.3，12.6 Hz)，3.88 (1 H，dd，J = 3.0，15.0 Hz)，3.91 (3 H，s)，4.05 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.23 (1 H，dd，J = 2.4，8.4 Hz)，7.36 (1 H，s)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.4 Hz，7.76 (1 H，s)，7.79 (1 H，s)

實施例 24



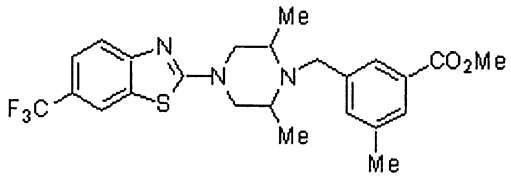
產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.28 (1H，ddd，J = 3.3，8.7，9.6 Hz)，2.40 (3 H，s)，2.62-2.68 (1 H，m)，2.78 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.17 (1 H，dd，J = 8.7，12.6 Hz)，3.22 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，3.39 (1 H，m)，3.71 (1 H，d，12.3 Hz)，3.88 (1 H，dd，3.3，13.2 Hz)，3.92 (3 H，s)，4.05 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.4 Hz)，7.36 (1 H，s)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.54(1 H，d，J = 2.1 Hz)，7.76 (1 H，s)，7.79 (1 H，s)

實施例 25



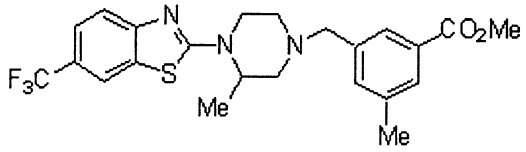
產率 86%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.11 (6H，d，J=6Hz)，2.40 (3H，s)，2.70-2.85 (2H，m)，3.00-3.15 (2H，m)，3.83 (2H，s)，3.83-3.90 (2H，m)，3.91 (3H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，s)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.72 (1H，s)，7.84 (1H，s).

實施例 26



產率 67%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.13 (6H，d，J=6.5Hz)，2.40 (3H，s)，2.75-2.88 (2H，m)，3.05-3.18 (2H，m)，3.84 (2H，s)，3.91 (3H，s)，3.91-3.95 (2H，m)，7.40 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.72 (1H，s)，7.84 (2H，s).

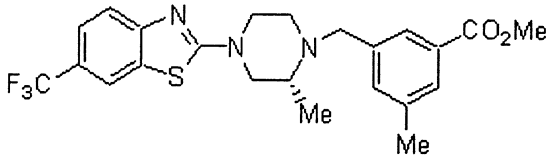
實施例 27



產率 75%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.36 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.41 (3H，s)，2.65-2.75 (1H，m)，2.85-2.95 (1H，m)，3.47 (1H，d，J=13.5Hz)，3.48-3.55 (1H，m)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80-3.90 (1H，m)，3.91 (3H，s)，4.20-4.30 (1H，m)，7.38 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.77 (1H，s)，7.83

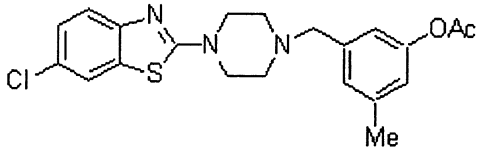
(1H，d，J=2Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 28



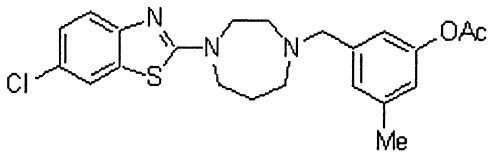
產率 78%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，t，J=6.0Hz)，2.24-2.36 (1H，m)，2.41 (3H，s)，2.61-2.73 (1H，m)，2.75-2.84 (1H，m)，3.21 (1H，d，J=13.0Hz)，3.24 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.51 (1H，m)，3.71-3.82 (1H，m)，3.88-3.98 (1H，m)，3.92 (3H，s)，4.05 (1H，d，J=13.0Hz)，7.36 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.77 (1H，s)，7.80 (1H，s)，7.84 (1H，s).

實施例 29



產率 58%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.25 (3H，s)，2.31 (3H，s)，2.51 (4H，t，J= 5 Hz)，3.51 (2H，s)，3.57 (4H，t，J= 5 Hz)，6.85 (1H，s)，6.89 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2.5Hz).

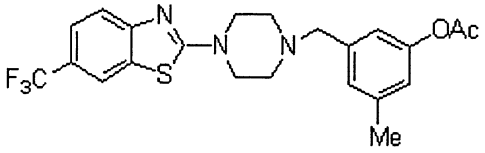
實施例 30



產率 89%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.99-2.06 (2H，m)，2.29

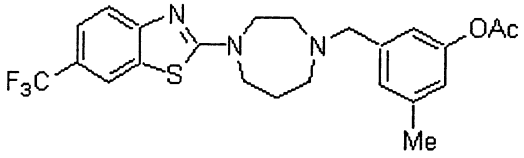
(3H，s)，2.34 (3H，s)，2.68 (2H，t，J=5.7Hz)，2.78-2.82 (2H，m)，3.61 (2H，s)，3.72-3.78 (4H，m)，6.79 (1H，s)，6.88 (1H，s)，6.98 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J =7.5Hz，3.3Hz)，7.42(1H，d，J =6.3Hz)，7.54 (1H，d，J =2.1Hz).

實施例 31



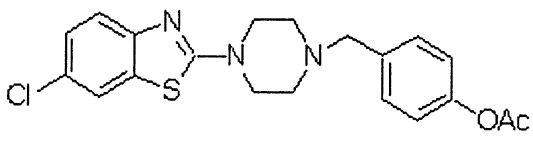
產率 71%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.30 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.53 (2H，s)，3.68 (4H，t，J=5Hz)，6.83 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 32



產率 65%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.95-2.10 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.69 (2H，t，J=5Hz)，2.83 (2H，t，J=5Hz)，3.61 (2H，s)，3.70-3.85 (4H，m)，6.80 (1H，s)，6.89 (1H，s)，6.99 (1H，s)，7.48-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

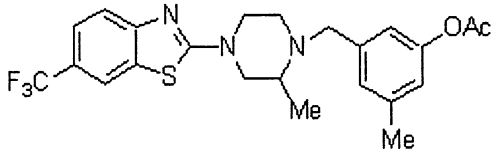
實施例 33



產率 69%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.31 (3H，s)，2.57 (4H，t

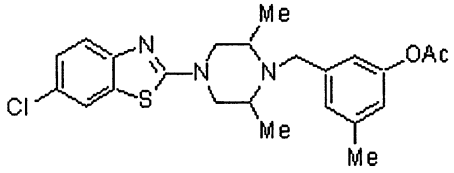
，J = 5.1 Hz)，3.55 (2H，s)，3.63 (4H，t，J = 5.1Hz)，7.06 (2H，d，J =8.1 Hz)，7.24 (1H，dd，J =8.4，2.1Hz)，7.35 (2H，d，J = 8.1Hz)，7.43 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.1 Hz).

實施例 34



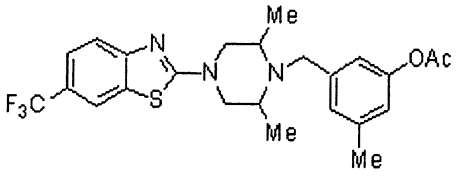
產率 56%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3H，d，J=6Hz)，2.24-2.35 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.62-2.72 (1H，m)，2.83 (1H，dt，J=12，4Hz)，3.15-3.25 (2H，m)，3.40-3.50 (1H，m)，3.70-3.80 (1H，m)，3.87-3.95 (1H，m)，4.03 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 35



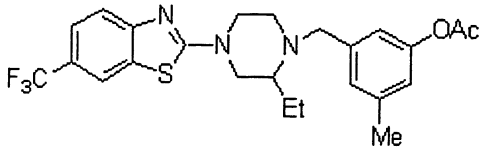
產率 41%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.10 (6H，d，J=6Hz)，2.29 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.70-2.85 (2H，m)，3.00-3.10 (2H，m)，3.79 (2H，s)，3.80-3.90 (2H，m)，6.76 (1H，s)，6.95 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 36



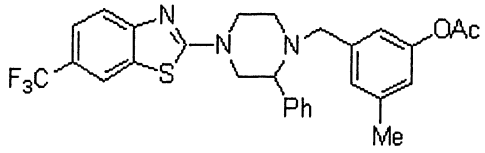
產率 63%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.11 (6H，d，J=6Hz)，2.30 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.70-2.86 (2H，m)，3.00-3.15 (2H，m)，3.80 (2H，s)，3.85-3.95 (2H，m)，6.77 (1H，s)，6.95 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

實施例 37



產率 53%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.55-1.78 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.30-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.49-2.60 (1H，m)，2.78-2.90 (1H，m)，3.26 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.46 (1H，m)，3.46-3.58 (1H，m)，3.63-3.72 (1H，m)，3.85 (1H，dd，J=13，3.5Hz)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.91 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 3(1H，d，J=1.5Hz)

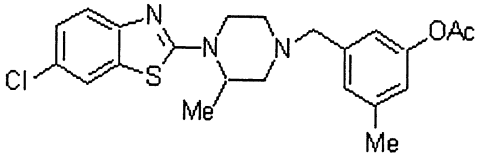
實施例 38



產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.25-2.35 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.86 (1H，d，J=13.5Hz)，3.02 (1H，d，J=11.5Hz)，3.25-3.50 (3H，m)，3.82 (1H，d，

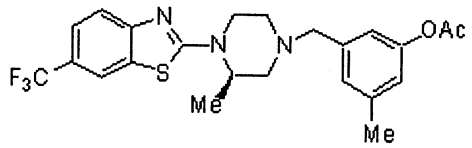
J=13.5Hz)，4.00-4.10 (2H，m)，6.79 (1H，s)，6.82 (1H，s)，6.93 (1H，s)，7.30-7.45 (3H，m)，7.48-7.55 (4H，m)，7.84 (1H，d，J=0.5Hz).

實施例 39



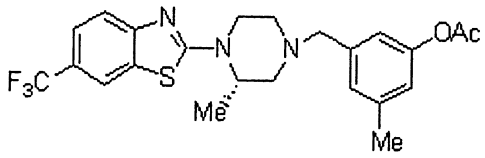
產率 48%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，2.15-2.30 (2H，m)，2.31 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.68-2.75 (1H，m)， 2.85-2.95 (1H，m)，3.38-3.60 (3H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，4.15-4.25 (1H，m)，6.81 (1H，s)，6.92 (1H，s)，7.02 (1H，s)， 7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 40



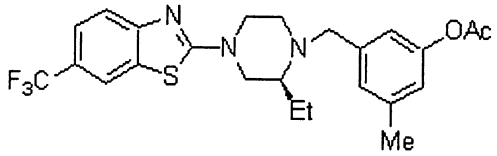
產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.18-2.29 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.30-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.75 (1H，d，J=11.5Hz)，2.92 (1H，d，J=11.5Hz)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.52 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)， 3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.91 (1H，d，J=12.5Hz)，4.17-4.30 (1H，m)，6.81 (1H，s)，6.92 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 41



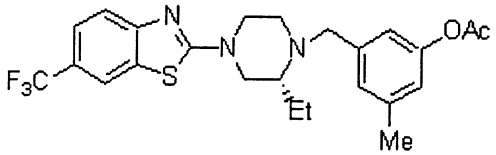
產率 57%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.18-2.38 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.70-2.80 (1H，m)，2.86-2.97 (1H，m)，3.38-3.61 (3H，m)，3.85-3.97 (1H，m)，4.17-4.30 (1H，m)，6.82 (1H，s)，6.92 (1H，s)，7.03 (1H，s)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 42



產率 63%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.60-1.75 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.30-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.48-2.58 (1H，m)，2.79-2.90 (1H，m)，3.26 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.58 (2H，m)，3.63-3.73 (1H，m)，3.80-3.90 (1H，m)， 3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.91 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

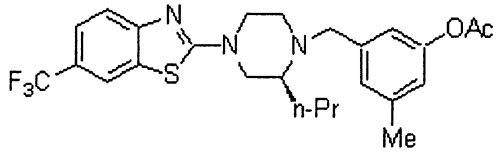
實施例 43



產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.57-1.80 (2H，m)，2.21 (3H，s)，2.21-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.50-2.60 (1H，m)，2.80-2.90 (1H，m)，

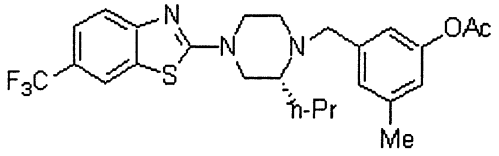
3.26 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.60 (2H，m)，3.63-3.74 (1H，m)，3.85 (1H，dd，J=12.5，3.5Hz)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.91 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 44



產率 63%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.20 (3H，t，J=7.5Hz)，1.30-1.70 (4H，m)，2.29 (3H，s)，2.29-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.55-2.65 (1H，m)，2.79-2.89 (1H，m)，3.28 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41 (1H，dd，J=13，7.5Hz)，3.50-3.60 (1H，m)，3.60-3.70 (1H，m)，3.84 (1H，dd，J=13，3Hz)，3.97 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，d，J=1.5Hz).

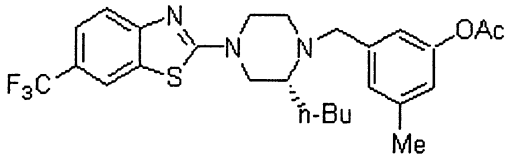
實施例 45



產率 62%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.36-1.43 (2 H，m)，1.50-1.66 (2 H，m)，2.30 (3 H，s)，2.35 (3 H，s)，2.32-2.39 (1H，m)，2.58-2.63 (1 H，m)，2.80-2.87 (1 H，m)，3.28 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.41 (1 H，dd，J = 7.5，12.6 Hz)，3.50-3.59 (1 H，m)，3.62-

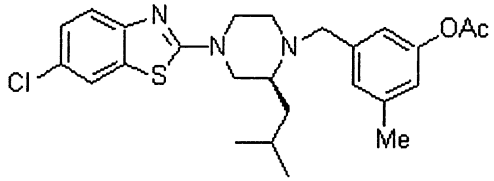
3.68 (1 H，m)，3.84 (1 H，dd，J = 3.0，12.6 Hz)，3.97 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，6.81 (1 H，s)，6.90 (1 H，s)，7.01 (1 H，s)，7.53-7.55 (2 H，m)，7.83 (1 H，s)

實施例 46



產率 70%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，t，J=7.5Hz)，1.23-1.75 (6H，m)，2.30 (3H，s)，2.30-2.34 (1H，m)，2.35 (3H，s)，2.54-2.64 (1H，m)，2.79-2.89 (1H，m)，3.27 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41 (1H，dd，J=12.5，7.5Hz)，3.49-3.60 (1H，m)，3.61-3.71 (1H，m)，3.84 (1H，dd，J=12.5，2.5Hz)，3.97 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

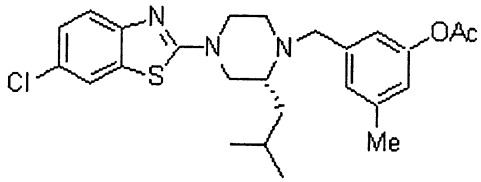
實施例 47



產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.33-1.45 (1H，m)，1.45-1.58 (1H，m)，1.62-1.77 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.36-2.45 (1H，m)，2.62-2.73 (1H，m)，2.77-2.88 (1H，m)，3.33 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35 (1H，dd，J=13，7Hz)，3.58 (2H，t，J=5.5Hz)，3.75 (1H，dd，J=13，3.5Hz)，3.90 (1H，d，J=13.5Hz)，6.80 (1H，s)，6.90 (1H

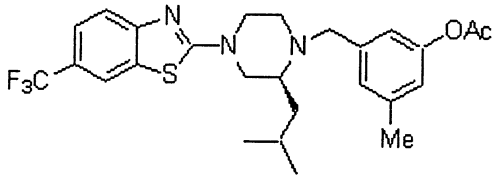
，s)，7.02 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 48



產率 49%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.32-1.60 (2H，m)，1.62-1.78 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.31-2.46 (1H，m)，2.35 (3H，s)，2.62-2.72 (1H，m)，2.75-2.88 (1H，m)，3.29-3.42 (2H，m)，3.58 (2H，t，J=5.0Hz)，3.75 (1H，dd，J=13.0，3.5Hz)，3.90 (1H，d，J=13.5Hz)，6.80 (1H，s)，6.91 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

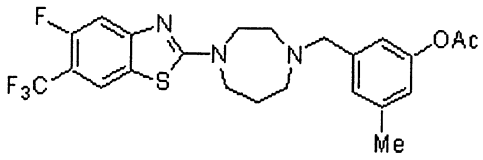
實施例 49



產率 72%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，d，J=7.5Hz)，0.95 (3H，d，J=7.5Hz)，1.33-1.45 (1H，m)，1.46-1.60 (1H，m)，1.64-1.78 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.36-2.46 (1H，m)，2.63-2.75 (1H，m)，2.77-2.88 (1H，m)，3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.40 (1H，dd，J=13，6.5Hz)，3.55-3.70 (2H，m)，3.79 (1H，dd，J=12，3Hz)，3.90 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.91 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.55 (1H，d

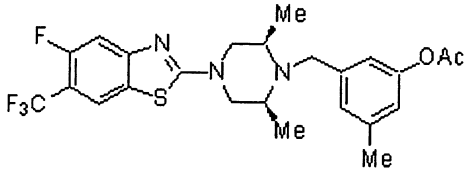
，J=8.5Hz)，7.83 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 50



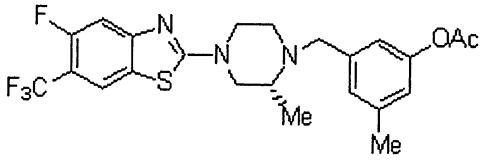
產率 65%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.98-2.08 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.65-2.74 (2H，m)，2.78-2.85 (2H，m)，3.61 (2H，s)，3.65-3.88 (4H，m)，6.80 (1H，s)，6.88 (1H，s)，6.99 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=12.0Hz)，7.75 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 51



產率 57%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.11 (6H，d，J=6.0Hz)，2.29 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.71-2.86 (2H，m)，3.07 (1H，d，J=13.0Hz)，3.10 (1H，d，J=13.0Hz)，3.79 (2H，s)，3.88 (2H，d，J=13.0Hz)，6.77 (1H，s)，6.96 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.73 (1H，d，J=7.0Hz).

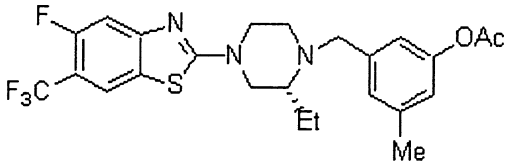
實施例 52



產率 57%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，2.24-2.29 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.60-2.72 (1H，m)，2.83 (1H，dt，J=12，3.5Hz)， 3.18 (1H，

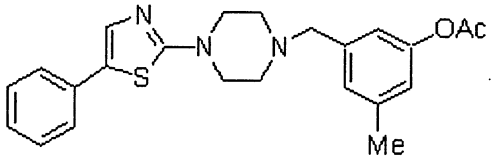
d，J=13.5Hz)，3.18-3.25 (1H，m)，3.48-3.51 (1H，m)，3.67-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，4.02 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=12Hz)，7.73 (1H，d，J=7Hz).

實施例 53



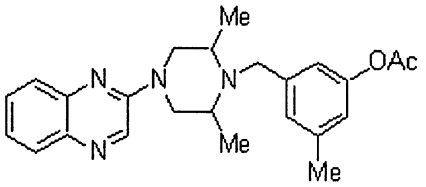
產率 65%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.50-1.78 (2H，m)，2.26-2.42 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.48-2.59 (1H，m)，2.78-2.89 (1H，m)，3.27 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.58 (2H，m)，3.61-3.72 (1H，m)，3.78-3.89 (1H，m)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，6.81 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=12.0Hz)，7.74 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 54



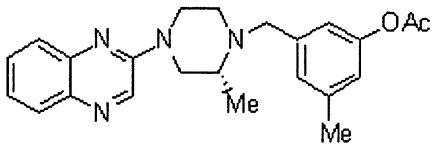
產率 61%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.29 (3H，s)，2.36 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5.0Hz)，3.52 (2H，s)，3.53 (4H，t，J=5.0Hz)，6.82 (1H，s)，6.90 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.17-7.24 (1H，m)，7.27-7.37 (2H，m)，7.38-7.47 (3H，m).

實施例 55



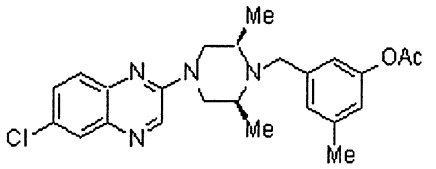
產率 49%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.15 (6H，d，J=6.0Hz)，2.30 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.68-2.83 (2H，m)，2.94 (1H，d，J=13.0Hz)，2.97 (1H，d，J=13.0Hz)，3.80 (2H，s)，4.33 (2H，d，J=14.0Hz)，6.76 (1H，s)，6.97 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.34-7.43 (1H，m)，7.52-7.61 (1H，m)，7.67 (1H，d，J=8.0，1.5Hz)，7.87 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，8.56 (1H，s)

實施例 56



產率 56%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6.0Hz)，1.18-2.30 (1H，m)，2.28 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.52-2.65 (1H，m)，2.78-2.89 (1H，m)，3.05-3.20 (2H，m)，3.27-3.41 (1H，m)，3.97-4.12 (2H，m)，4.15-4.25 (1H，m)，6.80 (1H，s)，6.92 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.32-7.40 (1H，m)，7.50-7.59 (1H，m)，7.67 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，7.87 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，8.53 (1H，s).

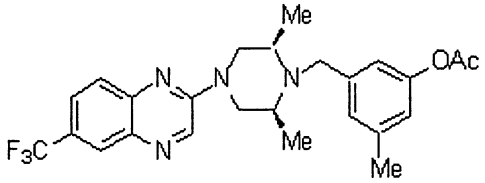
實施例 57



產率 55%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.14 (6H，d，J=6.0Hz)，2.29 (3H，s)，2.35 (3H，s)，2.68-2.82 (2H，m)，2.94 (1H

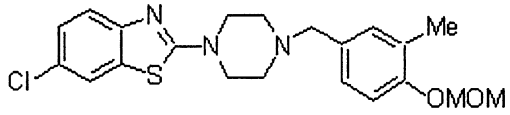
，d，J=13.0Hz)，2.98 (1H，d，J=13.0Hz)，3.80 (2H，s)，4.30 (2H，d，J=13.0Hz)，6.76 (1H，s)，6.97 (1H，s)，7.03 (1H，s)，7.50 (1H，dd，J=9.0，2.5Hz)，7.59 (1H，d，J=9.0Hz)，7.85 (1H，d，J=2.5Hz)，8.54 (1H，s).

實施例 58



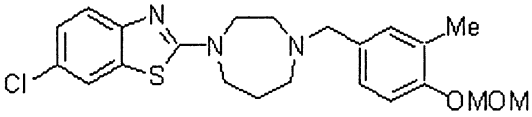
產率 34%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.13 (6H，d，J=6.0Hz)，2.28 (3H，s)，2.34 (3H，s)，2.65-2.79 (2H，m)，2.95 (1H，d，J=13.0Hz)，2.98 (1H，d，J=13.0Hz)，3.78 (2H，s)，4.34 (2H，d，J=13.0Hz)，6.77 (1H，s)，6.98 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.67-7.73 (2H，m)，8.13 (1H，s)，8.58 (1H，s).

實施例 59



產率 92%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.25 (3H，s)，2.56 (4H，t，J = 5.1 Hz)，3.48 (2H，s)，3.50 (3H，s)，3.63 (4H，t，J = 5.1 Hz)，5.20 (2H，s)，7.00 (1H，d)，7.08 (1H，d，8.1 Hz)，7.12 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J = 8.7，2.1 Hz)，7.43 (1H，d，J = 8.7 Hz)，7.53 (1H，d，2.1 Hz).

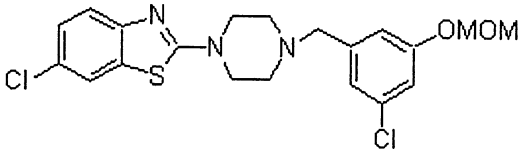
實施例 60



產率 90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.98-2.05 (2H，m)，2.24

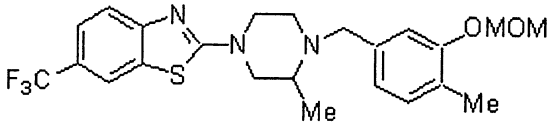
(3H，s)，2.68 (2H，t，J = 5.4 Hz)，2.79 (2H，t，J = 4.8 Hz)，3.49 (3H，s)，3.55 (2H，s)，3.71-3.78 (4H，m)，5.19 (2H，s)，6.98 (1H，s)，7.07(2H，m)，7.22 (1H，dd，8.7，2.1Hz)，7.42 (1H，d，J =8.7Hz)，7.54(1H，d，J = 2.1Hz).

實施例 61



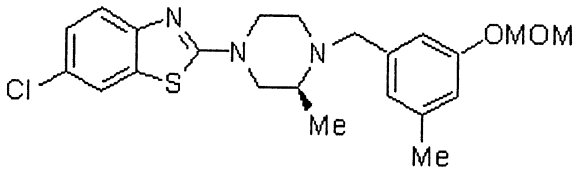
產率 60%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.57 (4H，t，J = 5.1 Hz)，3.48 (3H，s)，3.50 (2H，s)，3.64 (4H，t，J=5.1Hz)，5.17 (2H，s)，6.91 (1H，s)，6.97-7.01 (2H，m)，7.24 (1H，dd，8.7，2.1Hz)，7.44 (1H，d，J = 8.7 Hz)，7.56 (1H，d，J = 2.1Hz).

實施例 62



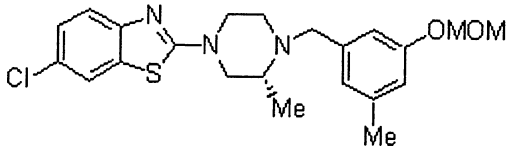
產率 70%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3H，d，J=6.5Hz)，2.24 (3H，s)，2.24-2.35 (1H，m)，2.60-2.70 (1H，m)，2.78-2.88 (1H，m)，3.19 (1H，dt，J=13，4.5Hz)，3.24 (1H，d，J=13Hz)，3.38-3.50 (1H，m)，3.50 (3H，s)，3.70-3.80 (1H，m)，3.85-3.93 (1H，m)，4.01 (1H，d，J=13Hz)，5.21 (2H，s)，6.89 (1H，d，J=7.5Hz)，7.02 (1H，s)，7.10 (1H，d，J=7.5Hz)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 63



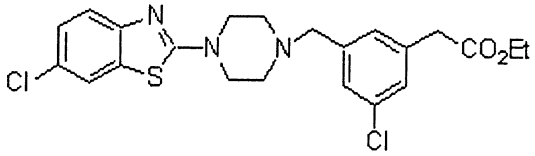
產率 92%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.23-2.33 (1 H，m)，2.33 (3 H，s)，2.60-2.67 (1 H，m)，2.83 (1 H，dt，J = 3.3，12.0 Hz)，3.16 (2 H，dd，J = 4.2，13.2 Hz)，3.44-3.35 (1 H，m)，3.49 (3 H，s)，3.71 (1 H，d，J = 12.0 Hz)，3.86 (1 H，dd，J = 2.1，12.6 Hz)，3.99 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，5.17 (2 H，s)，6.77 (1 H，s)，6.80 (1 H，s)，6.83 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 64



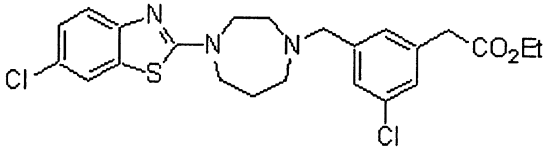
產率 95%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.25-2.31 (1 H，m)，2.33 (3 H，s)，2.60-2.67 (1 H，m)，2.83 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.16 (2 H，dt，J = 3.6，13.5 Hz)，3.44-3.35 (1 H，m)，3.49 (3 H，s)，3.71 (1 H，dt，J = 3.0，12.3 Hz)，3.86 (1 H，ddd，J = 1.5，3.6，12.6 Hz)，3.99 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，5.16 (2 H，s)，6.77 (1 H，s)，6.80 (1 H，s)，6.83 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)，

實施例 65



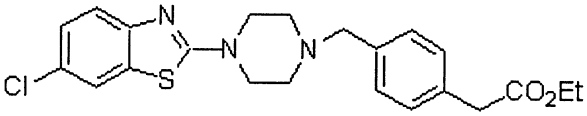
產率 38%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.27 (3H，t，J=7.2 Hz)，2.57 (4H，t，J=4.8Hz)，3.52 (2H，s)，3.59 (2H，s)，3.64 (4H，t，J = 4.8Hz)，4.17 (2H，q，J=7.2Hz)，7.14 (1H，s)，7.20 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=7.8，2.4Hz)，7.26 (1H，s)，7.43(1H，d，J= 7.8Hz)，7.56 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 66



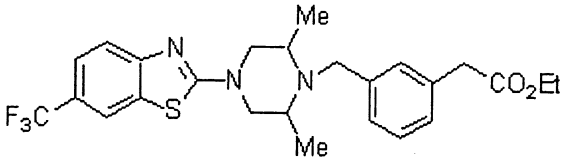
產率 60%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J = 7.2 Hz)，1.98-2.06 (2H，m)，2.68 (2H，t，J = 5.4Hz)，2.80 (2H，t，J = 5.4 Hz)，3.56 (2H，s)，3.60 (2H，s)，3.71-3.78 (4H，m)，4.16 (2H，q，J = 7.2Hz)，7.12 (1H，s)，7.18 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J= 8.4，2.1Hz)，7.25 (1H，s)，7.42 (1H，d，J = 8.4Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.1Hz)

實施例 67



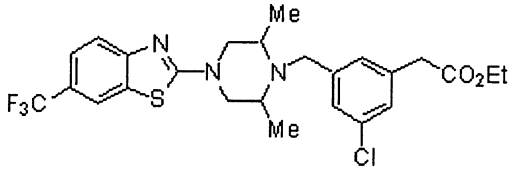
產率 89%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.57(4H，t，J=5Hz)，3.55(2H，s)，3.61 2H，s)，3.62(4H，t，J=5Hz)，4.15(2H，q，J=7Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.35 (4H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55(1H，d，J=2Hz).

實施例 68



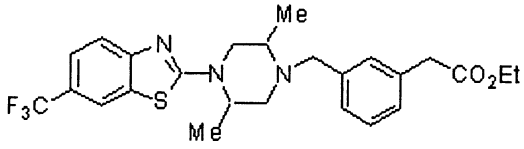
產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.13 (6H，d，J=6Hz)，1.25 (3H，t，J=7Hz)，2.73-2.90 (2H，m)，3.05-3.15 (2H，m)，3.61 (2H，s)，3.85 (2H，s)，3.85-3.95(2H，m)，4.14 (2H，q，J=7Hz)，7.10-7.35 (4H，m)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 69



產率 54%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.09 (6H，d，J=6.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)， 2.70-2.95 (2H，m)，3.10 (2H，dd，J=13，13Hz)，3.58 (2H，s)，3.78 (2H，s)，3.86-3.96 (2H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)， 7.14 (1H，s)，7.17 (1H，s)，7.33 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

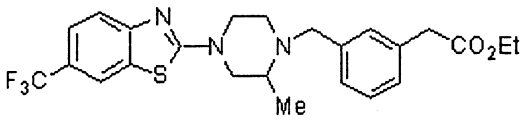
實施例 70



產率 71%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.08 (3H，d，J=6.5Hz)，1.25 (3H，t，J=7Hz)，1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25-2.35 (1H，m)，2.90 (1H，dd，J=12，4Hz)，3.10-3.20 (1H，m)，3.52 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.63-3.78 (3H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，4.20-4.35 (1H，m)，7.20-

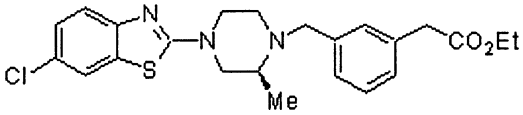
7.35 (4H，m)，7.45-7.56 (2H ，m)，7.82 (1H，s).

實施例 71



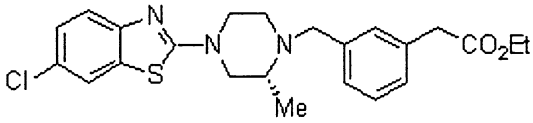
產率 92%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6Hz)，1.25 (3H，t，J=7Hz)，2.23-2.35 (1H，m)， 2.60-2.75 (1H，m)，2.83 (1H，dt，J=12，4Hz)，3.20 (1H，d，J=12.5Hz)，3.22 (1H，d，J=13Hz)，3.38-3.50 (1H，m)，3.62 (2H，s)，3.70-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，4.05 (1H，d，J=13Hz)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.35 (4H，m)，7.45-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 72



產率 88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.26 (3 H，t，J = 6.9 Hz)，2.27 (1 H，ddd，J = 3.3，8.7，9.9 Hz)，2.61-2.67 (1 H，m)，2.80 (1 H，dt，J = 3.3，11.7 Hz)，3.21 (2 H，d，J = 13.5 Hz)，3.34-3.43 (1 H，m)，3.62 (2 H，s)，3.71 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，3.87 (1 H，dd，J = 2.1，12.6 Hz)，4.05 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.18-7.32 (5 H，m)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

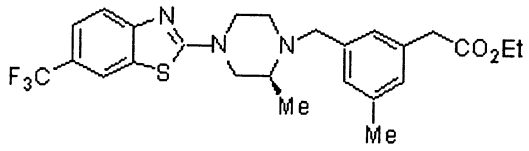
實施例 73



產率 93%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3 H，t，J = 6.0 Hz)

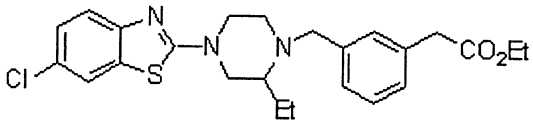
，1.26 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，2.27 (1 H，ddd，J = 3.3，8.7，9.9 Hz)，2.62-2.67 (1 H，m)，2.80 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.21 (2 H，d，J = 13.5 Hz)，3.39-3.42 (1 H，m)，3.62 (2 H，s)，3.71 (1 H，dt，J = 12.0 Hz)，3.87 (1 H，dd，J = 2.1，12.6 Hz)，4.06 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.18-7.32 (5 H，m)，7.42 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 74



產率 82%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.20-2.35 (1H，m)，2.34 (3H，s)，2.58-2.71 (1H，m)，2.82 (1H，dt，J=12，4Hz)，3.16 (1H，d，J=13.5Hz)，3.16-3.25 (1H，m)，3.38-3.50 (1H，m)，3.58 (2H，s)，3.70-3.80 (1H，m)，3.86-3.96 (1H，m)，4.03 (1H，d，J=13.5Hz)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

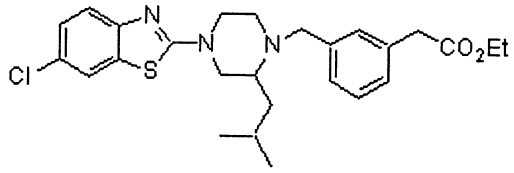
實施例 75



產率 92%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.02 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.26 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.61-1.74 (2 H，m)，2.29-2.37 (1 H，m)，2.50-2.55 (1 H，m)，2.79-2.84 (1 H，m)，3.29 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.37 (1 H，dd，J = 8.1，

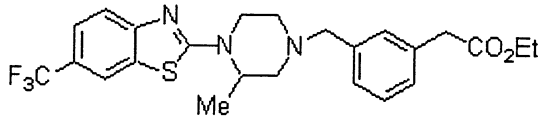
12.9 Hz)，3.40-3.50 (1 H，m)，3.62 (3 H，s)，3.80 (1 H，dd，J = 3.3，12.9 Hz)，4.01 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.16 (2 H，t，J = 7.2 Hz)，7.18 (5 H，m)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 76



產率 90%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (6 H，dd，J = 6.3，11.7 Hz)，1.26 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.35-1.44 (1 H，m)，1.50-1.56 (1 H，m)，1.65-1.76 (1 H，m)，2.37-2.44 (1 H，m)，2.67-2.72 (1 H，m)，2.78-2.85 (1 H，m)，3.36 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，3.39 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.58 (2 H，t，J = 4.8 Hz)，3.61 (2 H，s)，3.75 (1 H，dd，J = 3.3，12.9 Hz)，3.93 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.17-7.31 (5 H，m)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 1.8 Hz)

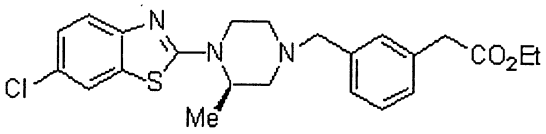
實施例 77



產率 68%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.32 (1H，dd，J=11.5，4Hz)，2.74 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，dt，J=11.5，2Hz)，3.46 (1H，d，J=13.5Hz)，3.52 (1H，td，J=11.5，4Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，

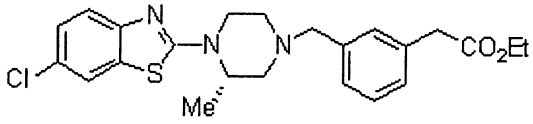
3.62 (2H，s)，3.85-4.00 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，4.20-4.30 (1H，m)，7.15-7.33 (4H，m)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 78



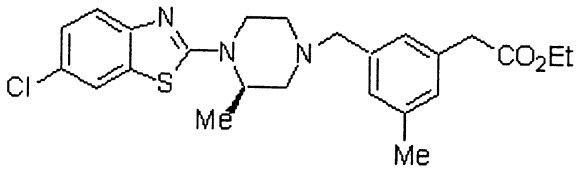
產率 86%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.25 (3H，t，J=7Hz)，1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，2.24 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.33 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.72 (1H，d，J=11Hz)，2.91 (1H，d，J=11Hz)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.80-3.90 (1H，m)，4.10-4.18 (1H，m)，4.19 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.35 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=7.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 79



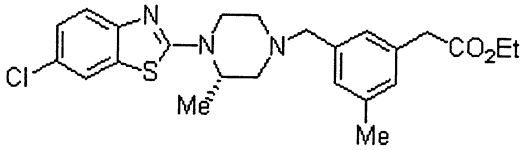
產率 71%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.40 (3H，d，J=7.0Hz)，2.17-2.38 (2H，m)，2.68-2.77 (1H，m)，2.88-2.96 (1H，m)，3.41-3.67 (5H，m)，3.82-3.92 (1H，m)， 4.07-4.23 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.16-7.34 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 80



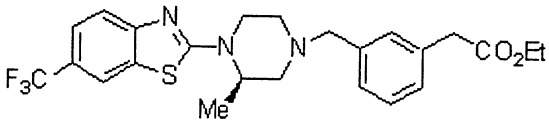
產率 85%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.27-2.33 (1H，m)， 2.34 (3H，s)，2.72 (1H，d，J=11.5Hz)，2.90 (1H，d，J=11.5Hz)，3.41 (1H，d，J=13.5Hz)，3.45-3.54 (1H，m)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.58 (2H，s)，3.85 (1H，d，J=12Hz)，4.10-4.15 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.07 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 81



產率 74%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.40 (3H，d，J=7.0Hz)，2.16-2.37 (5H，m)，2.68-2.77 (1H，m)，2.86-2.96 (1H，m)，3.36-3.62 (5H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，4.15 (3H，m)，7.01 (1H，s)，7.04-7.10 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

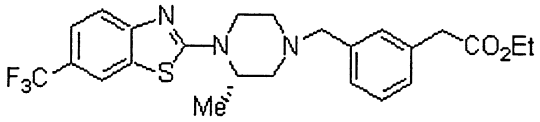
實施例 82



產率 83%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25 (1H，dt，J=12.5，3.5Hz)，

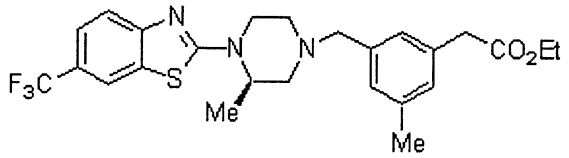
2.33 (1H，dd，J=11，3.5Hz)，2.73 (1H，d，J=11Hz)，2.93 (1H，d，J=11Hz)，3.42-3.60 (3H，m)，3.62 (2H，s)，3.85-3.97 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，4.18-4.28 (1H，m)，7.18-7.35 (4H，m)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 83



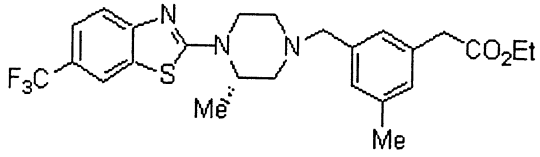
產率 72%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.34 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.74 (1H，d，J=11.5Hz)，2.93 (1H，d，J=11.5Hz)，3.42-3.66 (5H，m)，3.91 (1H，d，J=11.5Hz)，4.08-4.29 (3H，m)，7.16-7.35 (4H，m)，7.47-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 84



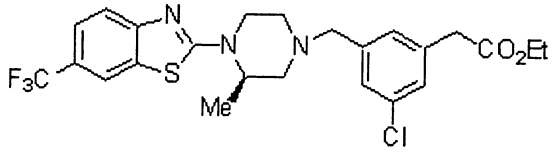
產率 74%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.42 (3H，d，J=6.5Hz)， 2.18-2.34 (2H，m)，2.35 (3H，s)，2.74 (1H，d，J=11Hz)，2.92 (1H，d，J=11.5Hz)，3.42 (1H，d，J=13.5Hz)，3.53 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，3.56 (1H，d，J=13.5Hz)，3.58 (2H，s)，3.91 (1H，d，J=12Hz)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，4.15-4.30 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.07 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 85



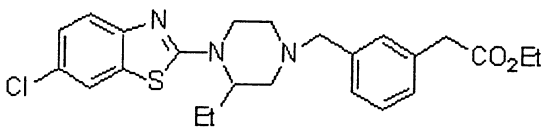
產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.17-2.39 (5H，m)，2.70-2.79 (1H，m)，2.87-2.97 (1H，m)，3.43 (1H，d，J=13.0Hz)，3.46-3.62 (4H，m)，3.85-3.97 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，4.17-4.29 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.05-7.11 (2H，m)，7.47-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 86



產率 86%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.27 (3H，t，J=7Hz)，1.43 (3H，d，J=6.5Hz)， 2.26 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.36 (1H，dd，J=11，3.5Hz)，2.72 (1H，d，J=11Hz)，2.91 (1H，d，J=11Hz)，3.44 (1H，d，J=13.5Hz)，3.52 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.59 (2H，s)，3.86-3.96 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，4.20-4.30 (1H，m)，7.17 (1H，s)，7.20 (1H，s)，7.29 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

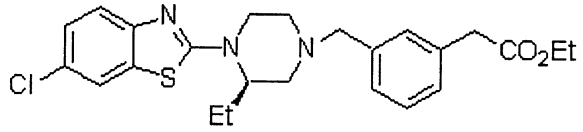
實施例 87



產率 41%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，

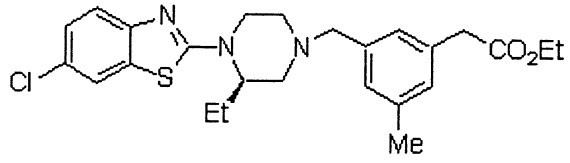
1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.80-2.02 (2H，m)，2.16-2.30 (2H，m)，2.79-2.94 (2H，m)，3.38-3.52 (2H，m)，3.54-3.65 (3H，m)，3.76-3.88 (1H，m)，3.94-4.06 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，7.15-7.34 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 88



產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.85-2.00 (2H，m)，2.18-2.29 (2H，m)，2.80-2.84 (2H，m)，3.42 (1H，d，J=13.5Hz)，3.44 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.70-3.86 (1H，m)， 3.95-4.05 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.33 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

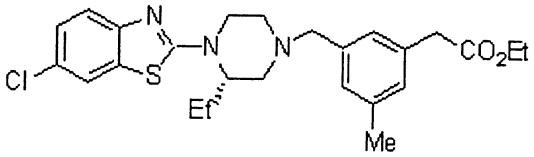
實施例 89



產率 25%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.83-2.03 (2H，m)，2.22 (2H，td，J=12.5，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.80-2.92 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.45 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.75-3.88 (1H，m)，3.95-4.03 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，

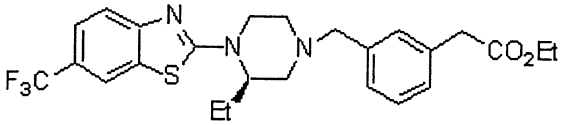
7.05 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

實施例 90



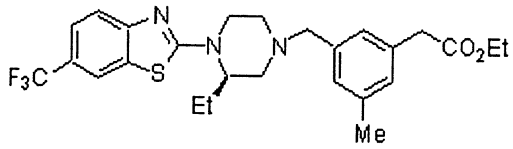
產率 67%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.80-2.03 (2H，m)，2.22 (2H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.80-2.93 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13.0Hz)，3.46 (1H，td，J=12.5，3.0Hz)，3.56 (1H，d，J=13.0Hz)，3.57 (2H，s)，3.76-3.87 (1H，m)，3.94-4.05 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.06 (2H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 91



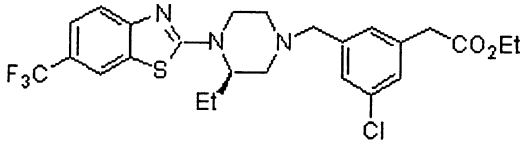
產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.96 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.19-2.30 (2H，m)，2.82-2.95 (2H，m)，3.44 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.73-3.83 (1H，m)， 4.00-4.10 (1H，m)，4.17 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.33 (4H，m)，7.48-7.55 (2H，m)，7.82 (1H，s).

實施例 92



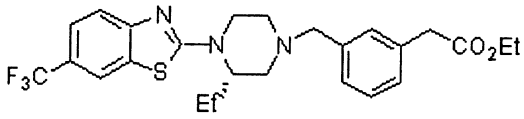
產率 53%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.89 (3H，t，J=7.5Hz)，1.20 (3H，t，J=7Hz)，1.87-2.03 (2H，m)，2.24 (2H，td，J=11，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.82-2.95 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13Hz)，3.49 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.56 (1H，d，J=13Hz)，3.57 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)，4.00-4.10 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.48-7.55 (2H，m)，7.82 (1H，s).

實施例 93



產率 74%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，t，J=7.5Hz)，1.27 (3H，t，J=7Hz)，1.94 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.20-2.32 (2H，m)，2.80-2.93 (2H，m)，3.41 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.59 (2H，s)，3.85-3.95 (1H，m)，4.00-4.10 (1H，m)，4.17 (2H，q，J=7Hz)，7.14 (1H，s)，7.20 (1H，s)，7.28 (1H，s)，7.45-7.56 (2H，m)，7.82 (1H，s).

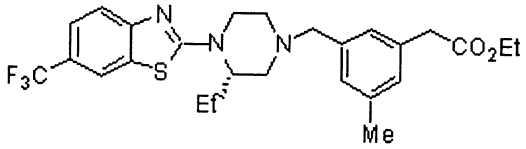
實施例 94



產率 85%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.20 (3H，t，J=7Hz)，1.94 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.19-2.30 (2H，m)，2.80-2.95 (2H，m)，3.43 (1H，d，

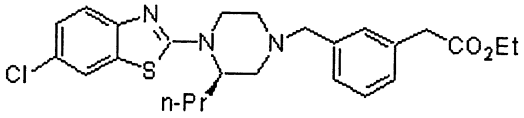
J=13.5Hz)，3.51 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)， 4.00-4.10 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.33 (4H，m)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.82 (1H，s).

實施例 95



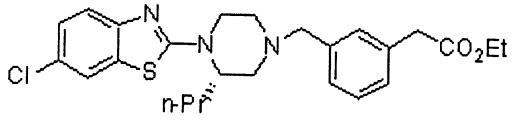
產率 73%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.95 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.15-2.28 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.82-2.93 (2H，m)，3.39 (1H，d，J=13.5Hz)，3.48 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)，3.98-4.10 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.06 (2H，s)，7.52(2H，s)，7.82 (1H，s).

實施例 96



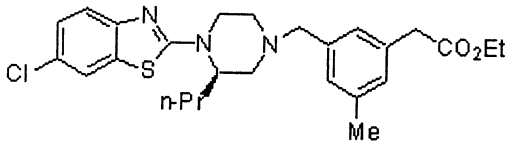
產率 67%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，t，J=7.5Hz)，1.19-1.35 (2H，m)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.73-2.00 (2H，m)，2.15-2.30 (2H，m)，2.81 (1H，d，J=11.5Hz)，2.88 (1H，d，J=11.0Hz)，3.42 (1H，d，J=13.5Hz)，3.46 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.84-4.05 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.14-7.34 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 97



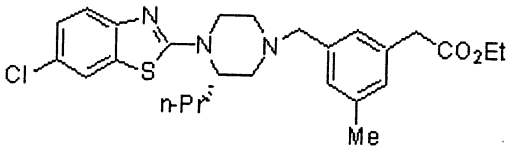
產率 64%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.21-1.31 (5 H，m)，1.78-1.96 (2 H，m)，2.19-2.28 (2 H，m)，2.81 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.88(1 H，d，J = 11.4 Hz)，3.42 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.47 (1 H，td，J = 3.3，12.6 Hz)，3.59 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.62 (2 H，s)，3.90 (1 H，s)，4.00 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.19-7.33 (5 H，m)，7.39 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.53 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 98



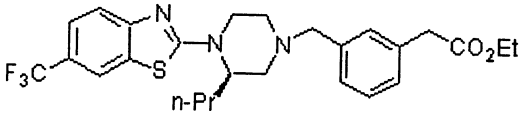
產率 58%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.34 (3H，t，J=7.0Hz)，1.19-1.35 (2H，m)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.72-2.02 (2H，m)，2.15-2.29 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.81 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.37 (1H，d，J=13.5Hz)，3.47 (1H，td，J=13.5，3.0Hz)，3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.83-3.93 (1H，m)，3.94-4.04 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52(1H，d，J=2.0Hz).

實施例 99



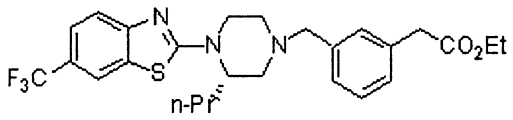
產率 68%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.24-1.31 (5 H，m)，1.73-1.85 (1 H，m)，1.89-2.01 (1 H，m)，2.17-2.27 (2 H，m)，2.34 (3 H，s)，2.81 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.88 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，3.37 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.47 (1 H，dt，J = 3.3，12.6 Hz)，3.57 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.57 (2 H，s)，3.89 (1 H，s)，3.99 (1 H，d，J = 12.0 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.01 (1 H，s)，7.06 (2 H，s)，7.22 (1 H，dd，J = 2.1，8.4 Hz)，7.39 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.52 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 100



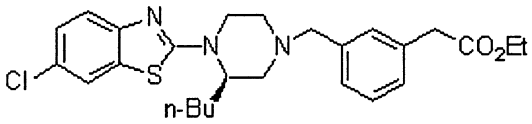
產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，t，J=7.0Hz)，1.18-1.35 (2H，m)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.76-1.99 (2H，m)，2.16-2.29 (2H，m)，2.82 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.42 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=13.0，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.90-4.09 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.15-7.34 (4H，m)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.81 (1H，s).

實施例 101



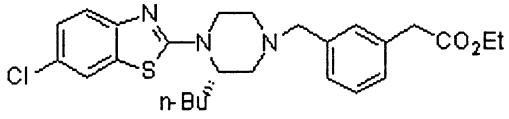
產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.24-1.31 (5 H，m)，1.83-1.91 (2 H，m)，2.20-2.29 (2 H，m)，2.83 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.90 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，3.34 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.50 (1 H，td，J = 3.6，12.6 Hz)，3.60 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.62 (2 H，s)，3.97 (1 H，s)，4.05 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.19-7.33 (4 H，m)，7.51 (2 H，s)，7.82 (1 H，s)

實施例 102



產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7Hz)，1.15-1.40 (7H，m)，1.74-2.00 (2H，m)，2.17-2.29 (2H，m)，2.77-2.94 (2H，m)，3.41 (1H，d，J=13.5Hz)，3.46 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.80-3.93 (1H，m)，3.95-4.08 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.32 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=9Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

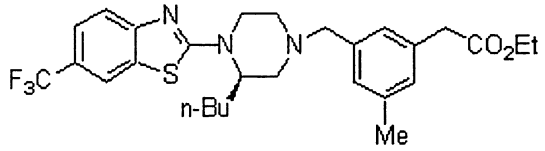
實施例 103



產率 75%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7Hz)，1.15-1.40 (7H，m)，1.76-2.01 (2H，m)，2.20-2.30 (2H，m)，2.77-2.93 (2H，m)，3.42 (1H，d，J=13.5Hz)，3.46

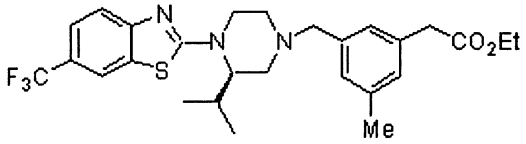
(1H，td，J=13，3.5Hz)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.80-3.92 (1H，m)，3.95-4.06 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.16-7.33 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=9Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

實施例 104



產率 75%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7Hz)，1.15-1.40 (7H，m)，1.75-2.03 (2H，m)，2.17-2.30 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.80-2.96 (2H，m)，3.37 (1H，d，J=13.5Hz)，3.50 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.85-4.00 (1H，m)，4.00-4.10 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.07 (1H，s)，7.45-7.55 (2H，m)，7.82 (1H，s).

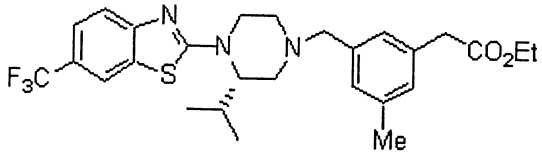
實施例 105



產率 44%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，d，J=6.5Hz)，0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.12 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.23 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.56-2.72 (1H，m)，2.88 (1H，d，J=11.5Hz)，2.98 (1H，d，J=11.5Hz)，3.34 (1H，d，J=13.0Hz)，3.40-3.65 (2H，m)，3.56 (1H，d，J=13.0Hz)，3.57 (2H，s)，4.08-4.22 (1H，m)，4.15 (2H，q，

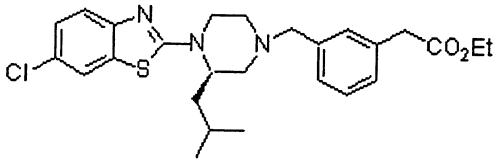
J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.49 (2H，s)，7.79 (1H，s).

實施例 106



產率 70%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，d，J=2.5Hz)，0.91 (3H，d，J=2.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.12 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.23 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.55-2.73 (1H，m)，2.88 (1H，d，J=9.5Hz)，2.98 (1H，d，=9.5Hz)，3.34 (1H，d，J=13Hz)，3.40-3.54 (1H，m)，3.56 (1H，d，J=13Hz)，3.57 (2H，s)，3.57-3.60 (1H，m)，4.11-4.15 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.49-7.50 (2H，m)，7.79 (1H，s).

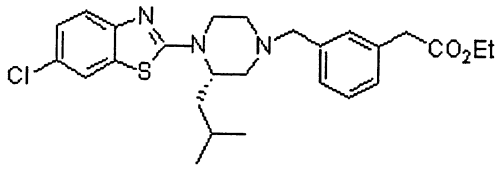
實施例 107



產率 73%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (6H，d，J=6.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.32-1.53 (1H，m)，1.54-1.67 (1H，m)，1.85-1.98 (1H，m)，2.24 (2H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.79 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.40 (1H，d，J=13.5Hz)，3.47 (1H，td，J=13.0，3.5Hz)，3.61 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.88-4.08 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.15-7.33

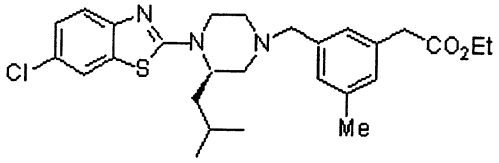
(5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 108



產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (6H，d，J=6.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.38-1.47 (1H，m)，1.55-1.67 (1H，m)，1.85-1.96 (1H，m)，2.19-2.30 (2H，m)，2.78 (1H，d，J=11.5Hz)，2.88 (1H，d，J=11.5Hz)， 3.40 (1H，d，J=13.5Hz)，3.47 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.90-4.08 (2H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.15-7.35 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

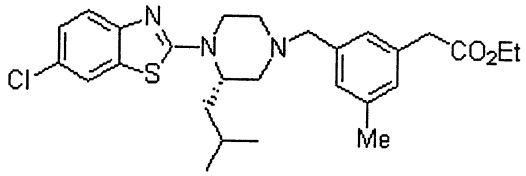
實施例 109



產率 63%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，0.94 (3H，d，J=6.5Hz)，1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.36-1.64 (2H，m)，1.88-2.02 (1H，m)，2.13-2.44 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.79 (1H，d，J=11.0Hz)，2.89 (1H，d，J=11.0Hz)，3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41-3.68 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.86-4.09 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，

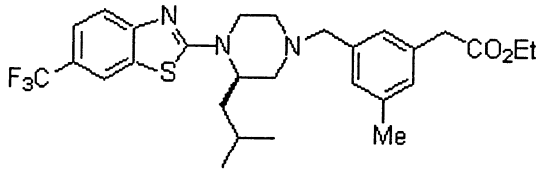
7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 110



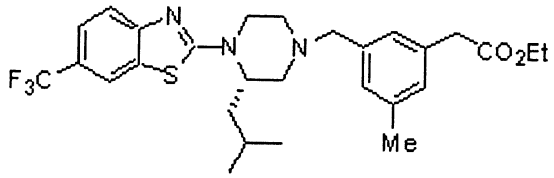
產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，d，J=3Hz)，0.95 (3H，d，J=3Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.39-1.65 (2H，m)，1.90-2.02 (1H，m)，2.15-2.32 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.78 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)， 3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.48 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.86-4.08 (2H，m)， 4.15 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

實施例 111



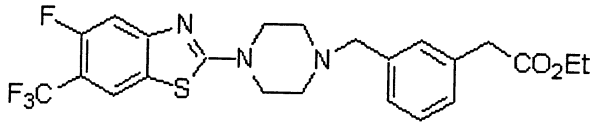
產率 47%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.27 (3H，t，J=7.0Hz)，1.38-1.67 (2H，m)，1.89-2.04 (1H，m)，2.14-2.38 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.80 (1H，d，J=11.5Hz)，2.90 (1H，d，J=11.5Hz)，3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.44-3.64 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.94-4.21 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.06 (2H，s)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.82 (1H，s).

實施例 112



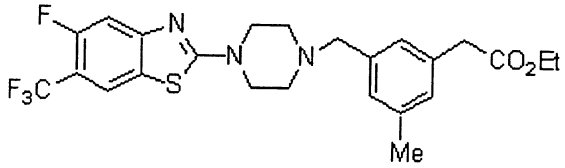
產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.94 (6 H，dd，J = 3.0，6.3 Hz)，1.26 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.44-1.48 (1 H，m)，1.56-1.62 (1 H，m)，1.91-2.00 (1 H，m)，2.18-2.26 (2 H，m)，2.34 (3 H，s)，2.80 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.91 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，3.36 (1H，d，J=13.2Hz)， 3.52 (1 H，dt，J = 3.6，12.6 Hz)，3.57 (2 H，s)，3.60 (1H，d，J=13.2Hz)，4.04 (2 H，br)，4.16 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，7.01 (1 H，s)，7.04 (1 H，s)，7.06 (1 H，s)，7.2 (2 H，s)，7.83 (1 H，s)

實施例 113



產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.59 (4H，t，J=5.0Hz)，3.57 (2H，s)，3.62 (2H，s)，3.68 (4H，t，J=5.0Hz)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.18-7.34 (5H，m)，7.75 (1H，d，J=7.0Hz).

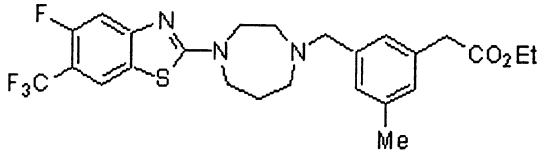
實施例 114



產率 72%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.34 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5.0Hz)，3.52 (2H，s)，3.58

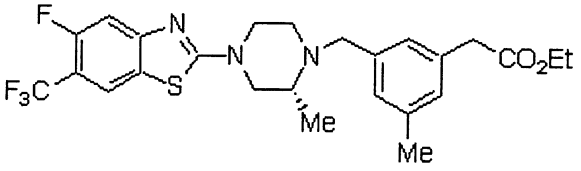
(2H，s)，3.68 (4H，t，J=5.0Hz)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.00-7.12 (3H，m)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.75 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 115



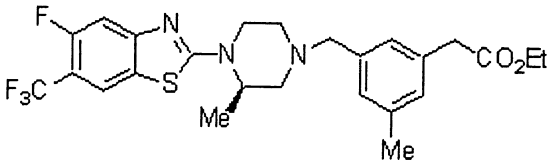
產率 41%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.25 (3H，t，J=7.0Hz)，1.96-2.08 (2H，m)，2.32 (3H，s)，2.69 (2H，t，J=5.0Hz)，2.75-2.85 (2H，m)，3.56 (2H，s)，3.60 (2H，s)，3.61-3.89 (4H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，6.50-7.07 (3H，m)，7.26 (1H，d，J=12.0Hz)，7.73 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 116



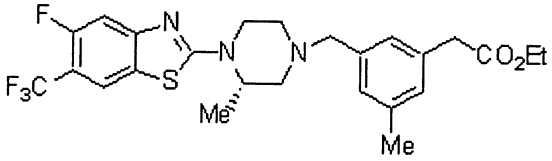
產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6Hz)，1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.23-2.33 (1H，m)，2.34 (3H，s)，2.69-2.70 (1H，m)，2.82 (1H，dt，J=12，4Hz)，3.17 (1H，d，J=13Hz)，3.18-3.26 (1H，m)，3.36-3.48 (1H，m)，3.58 (2H，s)，3.70-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，4.02 (1H，d，J=13Hz)，4.13 (2H，q，J=7Hz)，7.01 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=12Hz)，7.73 (1H，d，J=7Hz).

實施例 117



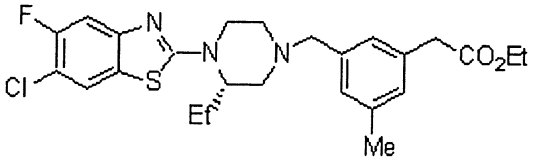
產率 63%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.43 (3H，d，J=7.0Hz)，2.17-2.37 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.71-2.79 (1H，m)，2.87-2.98 (1H，m)，3.43 (1H，d，J=13.0Hz)，3.46-3.60 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.83-3.94 (1H，m)，4.15-4.28 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.02 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.74 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 118



產率 60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.43 (3H，d，J=7.0Hz)，2.16-2.36 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.70-2.79 (1H，m)，2.87-2.98 (1H，m)，3.43 (1H，d，J=13.0Hz)，3.45-3.61 (4H，m)，3.84-3.94 (1H，m)，4.14-4.28 (1H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.01 (1H，s)，7.04-7.12 (2H，m)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.74 (1H，d，J=7.0Hz).

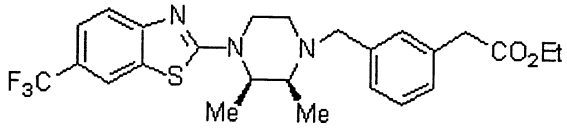
實施例 119



產率 90%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.25 (3H，t，J=7.0Hz)，1.82-2.03 (2H，m)，2.14-2.53

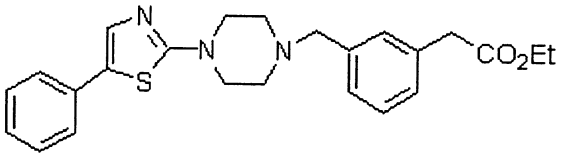
(2H，m)，2.33 (3H，s)，2.78-2.93 (2H，m)，3.37 (1H，d，J=13.5Hz)，3.45 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.76-3.88 (1H，m)，3.90-4.03 (1H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，7.00 (1H，s)，7.03-7.09 (2H，m)，7.24 (1H，d，J=10.5Hz)，7.49 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 120



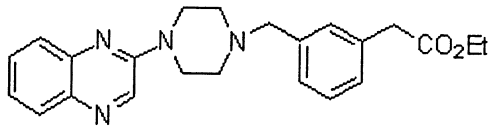
產率 18%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.20 (3H，d，J=6.5Hz)，1.25 (3H，t，J=7.0Hz)，1.36 (3H，d，J=6.5Hz)，2.15 (1H，td，J=12.0，3.5Hz)，2.60-2.72 (1H，m)，2.74-2.84 (1H，m)，2.98 (1H，d，J=13.5Hz)，3.40 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.67-3.81 (1H，m)，4.03-4.22 (4H，m)，7.13-7.34 (4H，m)，7.50 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.82 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 121



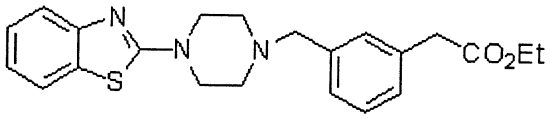
產率 73%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.58 (4H，t，J=5.0Hz)，3.54 (4H，t，J=5.0Hz)，3.56 (2H，s)，3.62 (2H，s)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.17-7.24 (2H，m)，7.25-7.37 (5H，m)，7.39-7.45 (2H，m)，7.40 (1H，s).

實施例 122



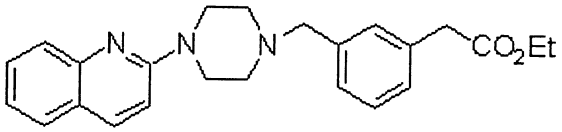
產率 56%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.61 (4H，t，J=5.0Hz)，3.57 (2H，s)，3.63 (2H，s)，3.81 (4H，t，J=5.0)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.14-7.34 (4H，m)，7.35-7.43 (1H，m)，7.53-7.62 (1H，m)，7.68 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，7.87 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，8.57 (1H，s).

實施例 123



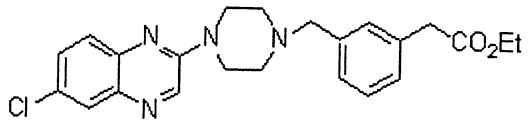
產率 70%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.58 (4H，t，J=5.0Hz)，3.56 (2H，s)，3.62 (2H，s)，3.65 (4H，t，J=5.0Hz)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.07 (1H，t，J=7.5Hz)，7.16-7.34 (5H，m)，7.55 (1H，d，J=8.0Hz)，7.59 (1H，d，J=8.0Hz).

實施例 124



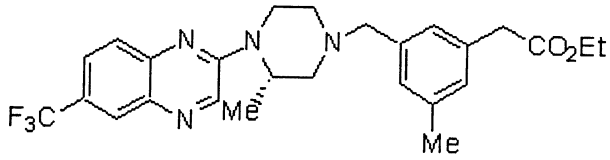
產率 66%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.59 (4H，t，J=5.0Hz)，3.57 (2H，s)，3.63 (2H，s)，3.76 (4H，t，J=5.0Hz)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，6.97 (1H，d，J=9.0Hz)， 7.17-7.38 (5H，m)，7.48-7.64 (2H，m)，7.69 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=9.0Hz).

實施例 125



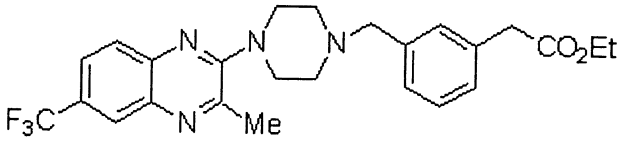
產率 88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.60 (4H，t，J=5.0Hz)，3.57 (2H，s)，3.63 (2H，s)，3.80 (4H，t，J=5.0Hz)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，7.16-7.35 (4H，m)，7.50 (1H，dd，J=90，2.5Hz)，7.59 (1H，d，J=9.0Hz)，7.85 (1H，d，J=2.5Hz)，8.55 (1H，s).

實施例 126



產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.39 (3H，d，J=7.0Hz)，2.20 (1H，t，J=11.5，3.5Hz)，2.25-2.37 (4H，m)，2.82 (1H，d，J=11.5Hz)，3.00 (1H，d，J=11.5Hz)，3.31-3.46 (2H，m)，3.53-3.63 (3H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，4.33-4.43 (1H，m)，4.64-4.77 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.70 (2H，s)，8.14 (1H，s)，8.58 (1H，s).

實施例 127

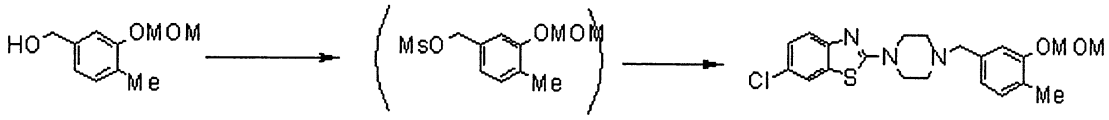


產率 90%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.66 (4H，t，J=5.0Hz)，2.70 (3H，s)，3.47 (4H，t，J=5.0Hz)，3.60 (2H，s)，3.63 (2H，s)，4.16 (2H，q，

J=7.0Hz)，7.16-7.34 (4H，m)，7.74 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=8.5Hz)，8.16 (1H，s).

實施例 128

6-氯-2-[4-(3-甲氧甲氧基-4-甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑之製造

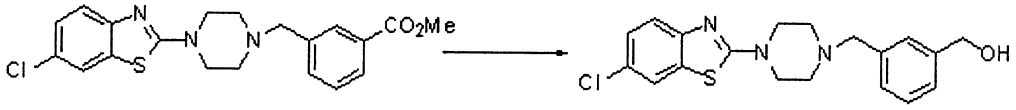


令[3-(甲氧甲氧基)-4-甲基]苄醇(參考國際公開第2004/022551號公報中例68記載)1.23g(6.75 mmol)、三乙胺 0.55ml(7.09mmol)及 THF 12ml之混合物，於冰冷却下滴加入甲磺醯氯 0.55ml(7.09mmol)後，攪拌1小時。令反應液於減壓下濃縮後，残渣加 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡2鹽酸鹽 2.10g(6.43 mmol)、碳酸鉀 2.67g(19.3mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 20ml，於室温下攪拌 14小時。反應液中加水，濾取析出結晶後，以二異丙醚洗淨，得 6-氯-2-[4-(3-甲氧甲氧基-4-甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑之無色結晶 1.70g(63%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.24 (3H，s)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.50 (3H，s)，3.52 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，5.22 (2H，s)，6.89 (1H，d，J=7.5Hz)，7.03 (1H，s)，7.10 (1H，d，J=7.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.45 (1H，d，J=8.5Hz)，7.59 (1H，d，J=2Hz).

實施例 129

3-[4-[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苄醇之製造

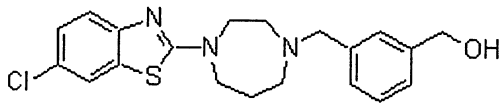


令氫化鋁鋰 0.52g(13.7mmol)之無水 THF 27ml 懸浮液，於冰冷却下滴加入 3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苯甲酸甲酯 2.76g(6.87mmol)之無水 THF(27ml)溶液。於室温下攪拌 1 小時後，於冰冷却下依次滴加入水 0.25ml 及 THF5ml 混合液及 2N-氫氧化鈉水溶液 0.5ml 後，於室温下攪拌 1 小時。濾除氫氧化鋁後，令濾液減壓濃縮。残渣中加乙酸乙酯及飽和食鹽水以分層後，令有機層於於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，得黃色結晶。以二異丙醚洗淨後，得 3-[4-[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苄醇之淡黃色結晶 2.35g(92%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： 1.83 (1H，t，J=5.5Hz)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.51 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，4.71 (2H，d，J=5.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.38 (4H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d. J=2Hz).

以下依實施例 129 同樣方法，得實施例 130～153 記載化合物。

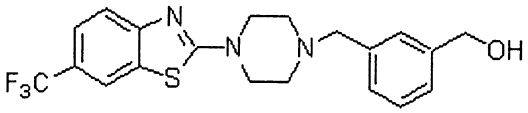
實施例 130



產率：100%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.65 (1H，brs)，1.98-2.05 (2H，m)，2.70 (2H，t，J=5.1Hz)，2.79-2.82 (2H，m)，3.65 (2H，s)，3.71-3.77 (4H，m)，4.69 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.7Hz，2.4Hz)，7.26-7.34 (4H，m)，7.43 (1H，d

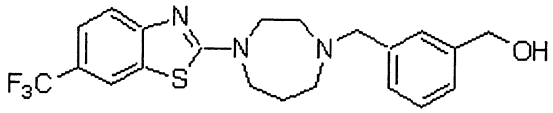
，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 131



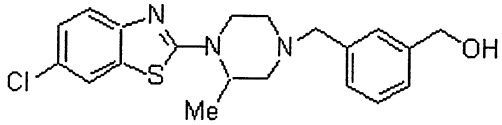
產率：100%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (1H，brs)，2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.58 (2H，s)，3.68 (4H，t，J=5Hz)，4.72 (2H，s)，7.20-7.40 (4H，m)，7.50-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 132



產率：60%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.88-1.99 (2H，m)，2.58-2.67 (2H，m)，2.74-2.84 (2H，m)，3.62 (2H，s)，3.63-3.85(4H，m)，4.47(2H，d，J=5.5Hz)，5.16 (1H，t，J=5.5Hz)，7.13-7.20 (2H，m)，7.22-7.30 (2H，m)，7.52-7.57 (2H，m)，8.22 (1H，s).

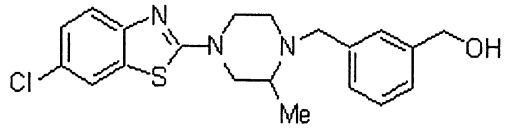
實施例 133



產率：96%^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.41 (3H，d，J=6.5Hz)，1.63 (1H，brs)，2.25 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.33 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.72 (1H，d，J=11.5Hz)，2.86-2.95 (1H，m)，3.47 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.48 (1H，d，J=13.5Hz)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.85 (1H，d，J=12.5Hz)，4.10-4.25 (1H，m)，4.72 (2H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.40 (4H，m)，7.42 (1H，d，

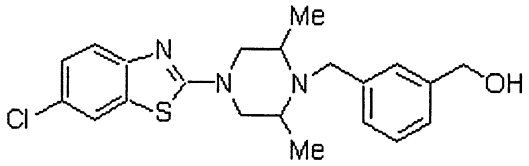
J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 134



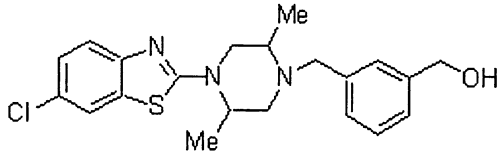
產率：98%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23 (3H，d，J=6.5Hz)，1.55-1.70 (1H，m)，2.22-2.32 (1H，m)，2.60-2.70 (1H，m)，2.75-2.85 (1H，m)，3.10-3.20 (1H，m)，3.22 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35-3.45 (1H，m)，3.65-3.75 (1H，m)，3.83-3.90 (1H，m)，4.06 (1H，d，J=13.5Hz)，4.71 (2H，s)，7.20-7.35 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 135



產率：q.y.，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.12 (6H，d，J=6Hz)，1.64 (1H，brs)，2.75-2.85 (2H，m)，3.05 (2H，dd，J=13，12.5Hz)，3.85 (2H，s)，3.80-3.90 (2H，m)，4.70 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.28 (1H，m)，7.30-7.35 (2H，m)，7.38 (1H，s)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

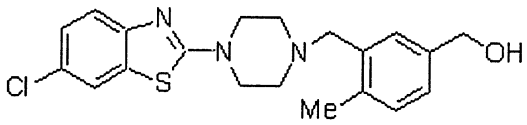
實施例 136



產率：q.y.，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.08 (3H，d，J=6.5 Hz)，

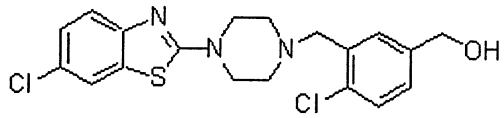
1.38 (3H，d，J=6.5Hz)，1.74 (1H，brs)，2.33 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，dd，J=11.5，4Hz)，3.06-3.19 (1H，m)，3.53 (1H，d，J=14.5Hz)，3.60-3.75 (3H，m)，4.15-4.28 (1H，m)，4.70 (2H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.35 (4H，m)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

實施例 137



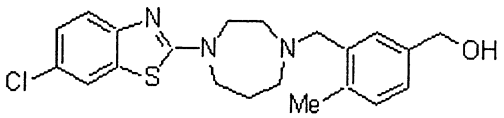
產率：60%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.71 (1H，brs)，2.38 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.52 (2H，s)，3.61 (4H，t，J=5Hz)，4.67 (2H，s)，7.15 -7.20 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.28 (1H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 138



產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.80 (1H，brs)，2.65 (4H，t，J=5Hz)，3.65 (4H，t，J=5Hz)，3.68 (2H，s)，4.70 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.24 (1H，dd，8.5，2Hz)，7.36 (1H，d，J=8Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5 Hz)，7.48 (1H，d，J=2Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

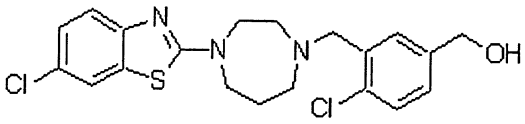
實施例 139



產率：92%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.66-1.73，(1H，br-s)，

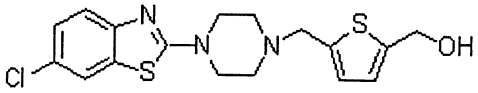
1.97-2.04 (2H，m)，2.33 (3H，s)，2.69 (2H，t，J=5.4Hz)，2.78-2.81 (2H，m)，3.59 (2H，s)，3.70-3.75 (4H，m)，4.65 (2H，s)，7.16-7.17 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.7Hz，2.1Hz)，7.28 (1H，s)，7.43 (1H，d，J=8.7Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 140



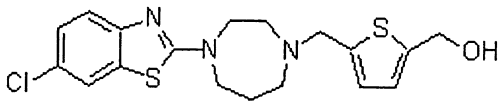
產率：100%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.70-1.88 (1H，br-s)，1.98-2.07 (2H，m)，2.75 (2H，t，J= 5.4Hz)，2.84-2.89 (2H，m)，3.72-3.84 (6H，m)，4.68 (2H，s)，7.17-7.25 (2H，m)，7.33 (1H，d，J=8.1Hz)，7.44 (1H，d，J=8.1Hz)，7.50 (1H，d，J=2.1Hz)，7.55 (1H，d，J =2.4Hz).

實施例 141



產率：30%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.90 (1H，brs)，2.62(4H，t，J=5Hz)，3.64(4H，t，J=5Hz)，3.74 (2H，s)，4.79 (2H，s)，6.79 (1H，d，J=3.5Hz)，6.85 (1H，d，J=3.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

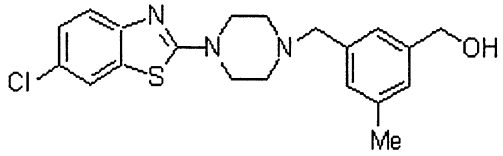
實施例 142



產率：80%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.86 (1H，s)，2.00-2.07 (2H，m)，2.71-2.74 (2H，m)，2.84-2.87 (2H，m)，3.73

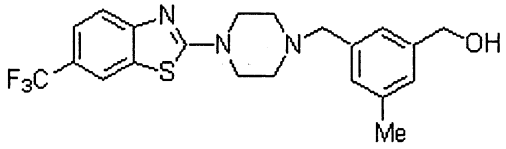
(2H，t，J=6.0Hz)，3.77-3.80 (2H，m)，3.82 (2H，s)，4.78 (2H，s)，6.76 (1H，d，J =3.3Hz)，6.84 (1H，d，J =3.3Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.7，2.4Hz)，7.42 (1H，d，J=9.0Hz)，7.55 (1H，d，J =2.4Hz).

實施例 143



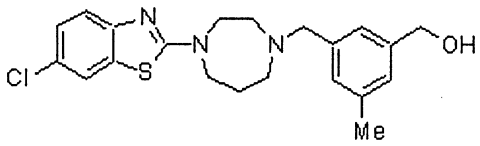
產率：90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.81 (1H，brs)，2.36 (3H，s)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.53 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，4.67 (2H，s)，7.08 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43(1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 144



產率：q. y，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.79 (1H，t，J=4.5Hz)，2.36 (3H，s)，2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.54 (2H，s)，3.68 (4H，t，J=5Hz)，4.67 (2H，d，J=4.5Hz)，7.09 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.14 (1H，s)，7.45-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

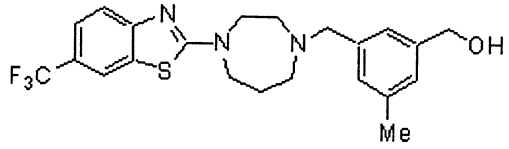
實施例 145



產率：93%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.70 (1H，s)，1.99-2.06

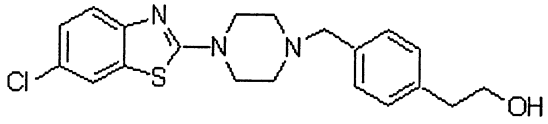
(2H，m)，2.35 (3H，s)，2.70 (2H，t，J=5.4Hz)，2.79-2.82 (2H，m)，3.61 (2H，s)，3.71-3.77 (4H，m)，4.65 (2H，s)，7.07 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.7Hz，J=2.1Hz)，7.43 (1H，d，J =8.7Hz)，7.55 (1H，d，J =2.1Hz).

實施例 146



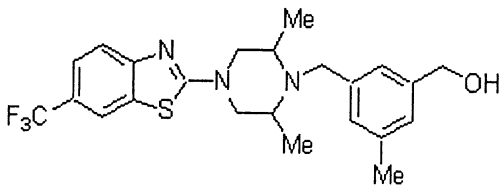
產率：q. y，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.77 (1H，brs)，1.95-2.10 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.68 (2H，t，J=5.5Hz)，2.82 (2H，t，J=5.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.70-3.85 (4H，m)，4.65 (2H，s)，7.06 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.45-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 147



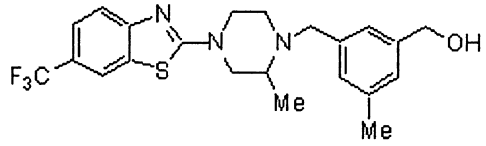
產率：80%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.59 (1H，brs)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，2.88 (2H，t，J=6.5Hz)，3.55 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，3.88 (2H，t，J=6.5Hz)，7.20 (2H，d，J=7.5Hz)，7.26 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.29 (2H，d，J=7.5Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 148



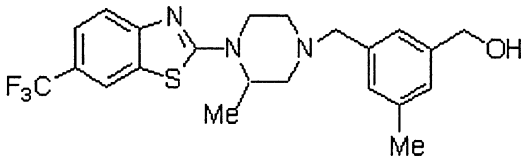
產率：46%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.14 (6H，d，J=6Hz)，1.68 (1H，brs)， 2.30 (3H，s)，2.70-2.87 (2H，m)，3.03-3.15 (2H，m)，3.82 (2H，s)，3.85-3.95 (2H，m)，4.66 (2H，s)，7.05 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.17 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)， 7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 149



產率：95%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6Hz)，1.69 (1H，brs)，2.20-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.60-2.72 (1H，m)，2.82 (1H，dt，J=12，3.5Hz)，3.15-3.25 (2H，m)，3.35-3.48 (1H，m)，3.70-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，4.04 (1H，d，J=13.5Hz)，4.67 (2H，s)，7.00-7.15 (3H，m)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，d，J=1Hz).

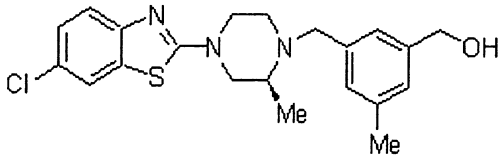
實施例 150



產率：quant.%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.30 (3H，d，J=7Hz)，2.05-2.25 (2H，m)，2.27 (3H，s)，2.65-2.75 (1H，m)，2.80-2.95 (1H，m)，3.30-3.85 (3H，m)，4.15-4.30 (1H，m)， 4.43 (2H，d，J=5.5Hz)，4.48 (1H，t，J=5Hz)，5.21 (1H，t，J=5.5Hz)，7.00 (2H，s)，7.06 (1H，s)，

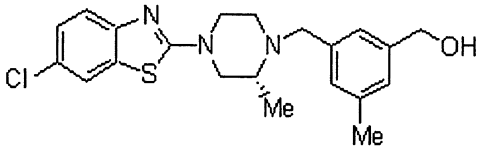
7.54 (2H，s)，8.19 (1H，s).

實施例 151



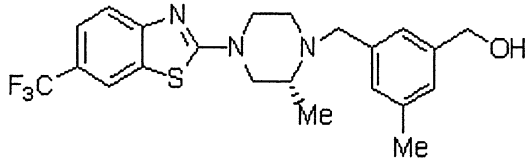
產率：45%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.26 (1 H，ddd，J = 3.3，9.5，12.3 Hz)，2.36 (3 H，s)，2.60-2.66 (1 H，m)，2.80 (1 H，dt，J = 3.3，12.0 Hz)，3.17 (2 H，d，J = 13.2 Hz)，3.20-3.33 (1 H，m)，3.71 (1 H，dt，J = 2.1，12.0 Hz)，3.87 (1 H，dd，J = 2.1，12.6 Hz)，4.03 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，4.67 (2 H，s)，7.09 (2 H，s)，7.14 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.4 Hz)，7.42 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 152



產率：54%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3 H ，d，J = 6.3 Hz)，2.23-2.31 (1 H，m)，2.36 (3 H，s)，2.60-2.66 (1 H，m)，2.81 (1 H，dt，J = 3.3，11.7 Hz)，3.18 (2 H，d，J = 12.9 Hz)，3.34-3.42 (1 H，m)，3.71 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，3.87 (1 H，d，J = 10.2 Hz)，4.04 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.67 (2 H，s)，7.09 (2 H，s)，7.14 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.4，8.4 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.55 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

實施例 153



產率：84%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6.0Hz)，1.63-1.73 (1H，m)，2.23-2.34 (1H，m)，2.37 (3H，s)，2.59-2.72 (1H，m)，2.78-2.88 (1H，m)，3.15-3.26 (1H，m)，3.19 (1H，d，J=13.0Hz)，3.37-3.48 (1H，m)，3.72-3.83 (1H，m)，3.86-3.97 (1H，m)，4.04 (1H，d，J=13.0Hz)，4.67 (2H，d，J=4.5Hz)，7.07-7.17 (3H，m)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 154

6-氯-[4-(3-氯甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 1 鹽酸鹽之製造



1HCl

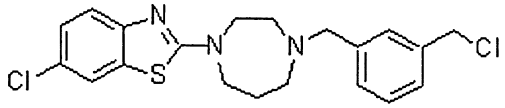
令 3-[4-[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苄醇 2.35g(6.29mmol)，於室温下加亞磺醯氯 12ml，於 60℃下攪拌 1 小時。令反應液於減壓下濃縮，所得残渣加冰水及 10%氫氧化鈉水溶液以中和。濾取所得結晶，得 6-氯-[4-(3-氯甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 1 鹽酸鹽之無色結晶 2.50g(93%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ3.20-3.30 (2H，m)，3.35-3.45 (2H，m)，3.55-3.75 (2H，m)，4.10-4.25 (2H，m)，4.35-4.40 (2H，m)，4.80 (2H，s)，7.34 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.45-7.60 (3H，m)，7.60-7.70 (2H，m)，8.00 (1H，d，

J=2Hz)，11.45 (1H，brs).

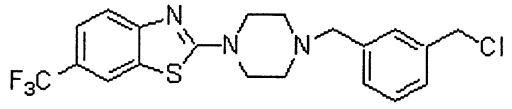
以下依實施例 154 同樣方法，得實施例 155～178 記載化合物。

實施例 155



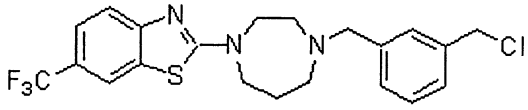
產率：77%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.99-2.06 (2H，m)，2.69 (2H，t，J=5.4Hz)，2.80-2.83 (2H，m)，3.65 (2H，s)，3.72-3.79 (4H，m)，4.58 (2H，s)，7.21-7.31 (4H，m)，7.36 (1H，s)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 156



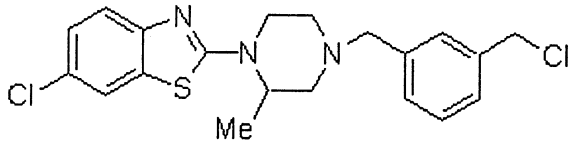
產率：77%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.60 (4H，t，J=5Hz)，3.59 (2H，s)，3.70 (4H，t，J=5Hz)，4.60 (2H，s)，7.25-7.40 (4H，m)，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 157



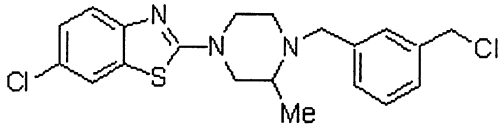
產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.95-2.12 (2H，m)，2.61-2.71 (2H，m)，2.77-2.88 (2H，m)，3.66 (2H，s)，3.68-3.90 (4H，m)，4.58 (2H，s)，7.22-7.40 (4H，m)，7.48-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 158



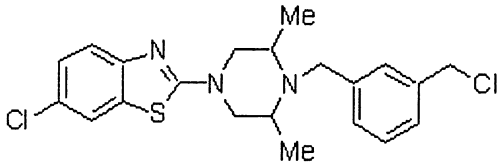
產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.41 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25 (1H，td，J=11，3Hz)，2.34 (1H，dd，J=11，3Hz)，2.71 (1H，d，J=11Hz)，2.92 (1H，d，J=11Hz)， 3.47 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=12，3Hz)，3.62 (1H，d，J=13.5Hz)，3.87(1H，d，J=12Hz)，4.15-4.25 (1H，m)，4.60 (2H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.30-7.38 (3H，m)，7.38-7.42 (1H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz)

實施例 159



產率：63%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23 (3H，d，J=6Hz)，2.24-2.34 (1H，m)，2.60-2.73 (1H，m)，2.75-2.85 (1H，m)，3.13-3.23 (1H，m)，3.22 (1H，d，J=13.5Hz)，3.34-3.44 (1H，m)，3.66-3.76 (1H，m)，3.84-3.92 (1H，m)，4.06 (1H，d，J=13.5Hz)，4.60 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.40 (4H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

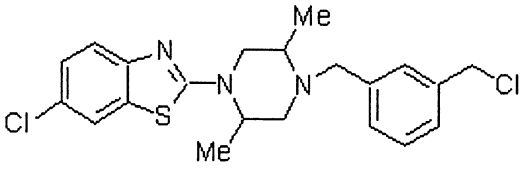
實施例 160



產率：71%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.11 (6H，d，J=6Hz)，

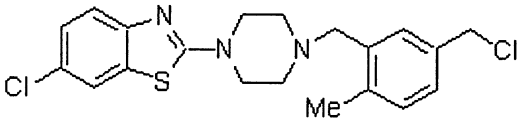
2.70-2.85 (2H，m)，3.06 (2H，dd，J=13，13Hz)，3.84 (2H，s)，3.85-3.90 (2H，m)，4.60 (2H，s)，7.20-7.45 (6H，m)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 161



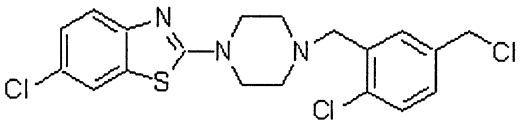
產率：90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.09 (3H，d，J=6.5Hz)，1.39 (3H，d，J=6.5Hz)，2.32 (1H，d，J=10.5Hz)，2.89 (1H，dd，J=12，4Hz)，3.08-3.20 (1H，m)，3.52 (1H，d，J=13.5Hz)，3.64 (1H，d，J=12Hz)，3.70 (1H，d，J=13.5Hz)，3.73 (1H，dd，J=12，4Hz)， 4.15-4.30 (1H，m)，4.60 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.35 (3H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.44 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

實施例 162



產率：85%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.38 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.52 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，4.60 (2H，s)，7.15 -7.30 (4H，m)，7.44 (1H，d，J=8Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz).

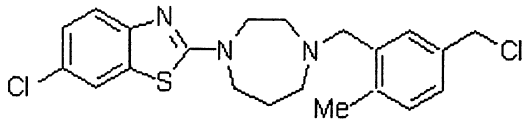
實施例 163



產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.66 (4H，t，J=5Hz)，3.66

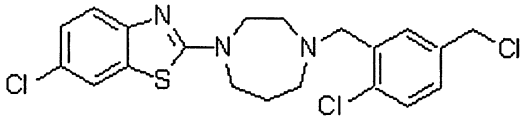
(4H，t，J=5Hz)，3.68 (2H，s)，4.58 (2H，s)，720-7.25 (2H，m)，7.37 (1H，d，J=8Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz).

實施例 164



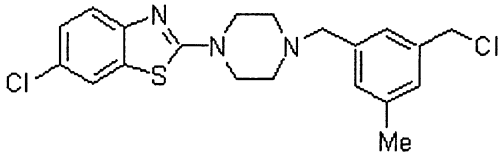
產率：99%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.97-2.05 (2H，m)，2.33 (3H，s)，2.67 (2H，t，J=5.4Hz)，2.79-2.82 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.72-3.77 (4H，m)，4.56 (2H，s)，7.12-7.25 (3H，m)，7.30 (1H，d，J=1.8Hz)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 165



產率：81%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.01-2.09 (2H，m)，2.75 (2H，t，J=5.1Hz)，2.87-2.90 (2H，m)，3.74-3.83 (6H，m)，4.54 (2H，s)，7.20-7.25 (2H，m)，7.33 (1H，d，J=8.4Hz)，7.43 (1H，d，J= 9.0Hz)，7.52 (1H，d，J =2.1Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

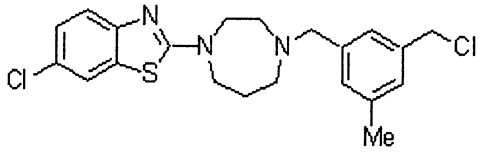
實施例 166



產率：85%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.36 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.53 (2H，s)，3.64 (4H，t，J=5Hz)，4.56 (2H，s)，7.12 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.17 (1H，s)，7.23

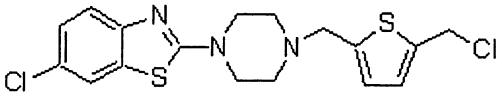
(1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 167



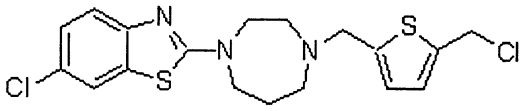
產率：91%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.98-2.06 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.69 (2H，t，J=5.4Hz)，2.78-2.83 (2H，m)，3.61 (2H，s)，3.72-3.78 (4H，m)，4.55 (2H，s)，7.09-7.11(2H，m)，7.14 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.4，2.1Hz)，7.43 (1H，d，J=8.7Hz)，7.55 (1H，d，J =2.1Hz).

實施例 168



產率：45%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.55 (4H，t，J=5Hz)，3.57 (4H，t，J=5Hz)，3.74 (2H，s)，4.99 (2H，s)，6.86 (1H，d，J=3.5Hz)，7.04 (1H，d，J=3.5Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz).

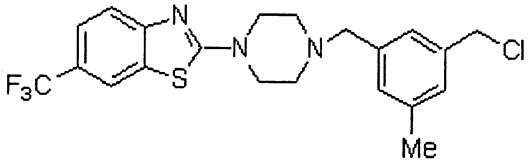
實施例 169



產率：45%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.00-2.07 (2H，m)，2.71-2.74 (2H，m)，2.84-2.87 (2H，m)，3.73 (2H，t，J=6.0Hz)，3.75-3.81 (2H，m)，3.81(2H，s)，4.76 (2H，s)，6.73 (1H，d，J=3.3Hz)，6.91 (1H，d，J=3.3Hz)，7.23 (1H，dd

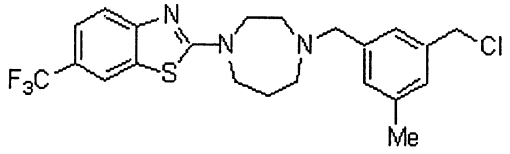
，J=8.7，2.4Hz)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 170



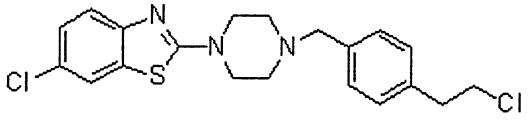
產率：59%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.37 (3H，s)，2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.54 (2H，s)，3.69 (4H，t，J=5Hz)，4.57 (2H，s)，7.12 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.17 (1H，s)，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 171



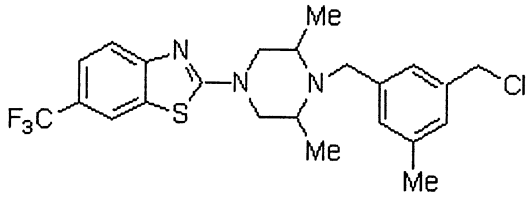
產率：71%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.95-2.10 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.70 (2H，t，J=5.5Hz)，2.82 (2H，t，J=5.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.70-3.90 (4H，m)，4.54 (2H，s)，7.05-7.14 (2H，m)，7.15 (1H，s)，7.48-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 172



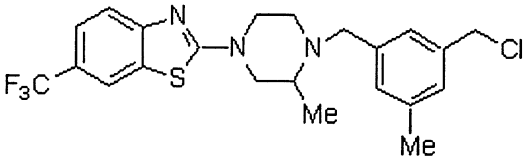
產率：77%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.07 (2H，t，J=7.5Hz)，3.55 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，3.72 (2H，t，J=7.5Hz)，7.19 (2H，d，J=8Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.29 (2H，d，J=8Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 173



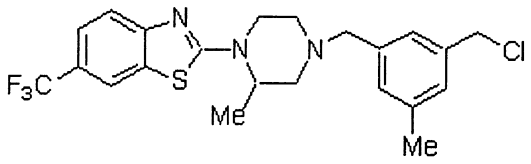
產率：91%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.12 (6H，d，J=6Hz)，2.35 (3H，s)，2.68-2.86 (2H，m)，3.05-3.15 (2H，m)，3.81 (2H，s)，3.85-3.98 (2H，m)，4.56 (2H，s)，7.07 (1H，s)，7.14 (1H，s)，7.21 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 174



產率：74%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6Hz)，2.23-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.60-2.70 (1H，m)，2.80 (1H，dt，J=13，3.5Hz)，3.17 (1H，d，J=13.5Hz)，3.18-3.26 (1H，m)，3.38-3.50 (1H，m)，3.72-3.80 (1H，m)，3.87-3.95 (1H，m)，4.03 (1H，d，J=13.5Hz)，4.56 (2H，s)，7.11 (2H，s)，7.17 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

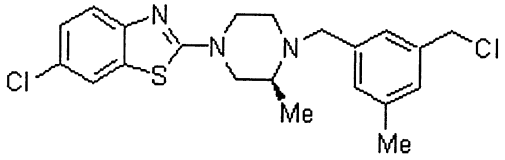
實施例 175



產率：81%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.30-2.36 (1H，m)，

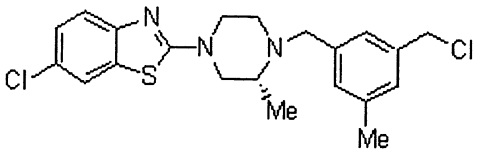
2.37 (3H，s)，2.73 (1H，d，J=11.5Hz)，2.93 (1H，d，J=11.5Hz)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.54 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.85-3.98 (1H，m)，4.20-4.30 (1H，m)，4.57 (2H，s)，7.12 (2H，s)，7.21 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 176



產率：83%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.23 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.23-2.31 (1 H，m)，2.36 (3 H，s)，2.61-2.83 (1 H，m)，2.80 (1 H，dt，J = 3.6，11.7 Hz)，3.13-3.20 (2 H，m)，3.35-3.43 (1 H，m)，3.72 (1 H，dt，J = 2.7 Hz)，3.87 (1 H，dd，J = 1.8，12.3 Hz)，4.03 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，4.56 (2 H，s)，7.11 (2 H，s)，7.16 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

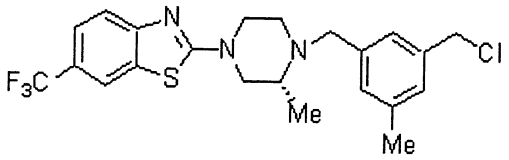
實施例 177



產率：77%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.23 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.27 (1 H，ddd，J = 3.3，8.7，9.9 Hz)，2.35 (3 H，s)，2.61-2.67 (1 H，m)，2.80 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.13-3.20 (2 H，m)，3.35-3.43 (1 H，m)，3.72 (1 H，d

，J = 12.6 Hz)，3.87 (1 H，dd，J = 1.8，12.6 Hz)，4.03 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，4.56 (2 H，s)，7.11 (2 H，s)，7.16 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 1.8，8.7 Hz)，7.53 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 1.8 Hz)

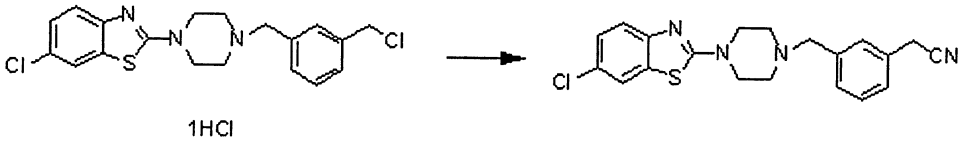
實施例 178



產率：60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6.0Hz)，2.23-2.34 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.60-2.72 (1H，m)，2.77-2.87 (1H，m)，3.14-3.27 (2H，m)，3.38-3.51 (1H，m)，3.72-3.82 (1H，m)，3.87-3.98 (1H，m)，4.04 (1H，d，J=13.0Hz)，4.56 (2H，s)，7.12 (2H，s)，7.17 (1H，s)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 179

{3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苯基}乙腈之製造



1HCl

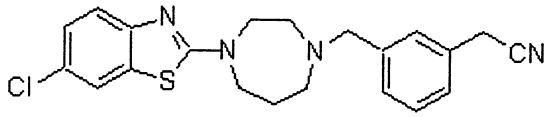
令 6-氯-[4-(3-氯甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 1 鹽酸鹽 0.50g(1.27mmol)、氰化鈉 0.19g(3.82mmol)之無水 N，N-二甲基甲醯胺 5ml 之混合物，於 40℃下攪拌 1.5 小時。冷却後，反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，所得結晶以二異丙醚洗淨，得{3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]

甲基]苯基}乙腈之淡褐色結晶 0.35g(72%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.57 (2H，s)，3.67 (4H，t，J=5Hz)，3.77 (2H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.40 (4H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

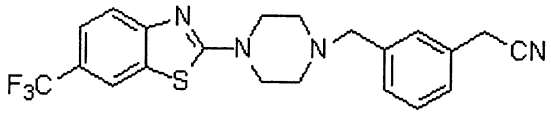
以下依實施例 179 同樣方法，得實施例 180～203 記載化合物。

實施例 180



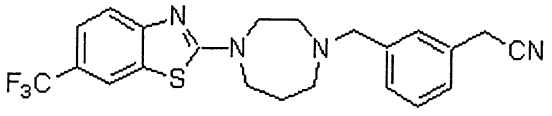
產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.98-2.06 (2H，m)，2.69 (2H，t，J=5.4Hz)，2.79-2.83 (2H，m)，3.65 (2H，s) 3.72-3.80 (6H，m)，7.21-7.25 (2H，m)，7.29-7.33 (3H，m)，7.43 (1H，d，J=8.7Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 181



產率：99%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.58 (2H，s)，3.69(4H，t，J=5Hz)，3.77 (2H，s)，7.20-7.40 (4H，m)，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，d，J=0.5Hz).

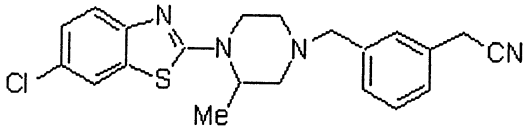
實施例 182



產率：74%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.98-2.10 (2H，m)，2.64-2.74 (2H，m)，2.77-2.88 (2H，m)，3.65 (2H，s)，3.68-3.90 (4H，m)，3.74 (2H，s)，7.18-7.38 (4H，m)，7.48-

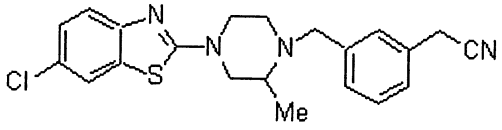
7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 183



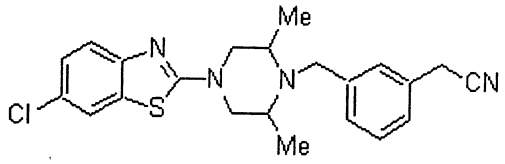
產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.41 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (1H，td，J=11，2.5Hz)，2.35 (1H，dd，J=11，4Hz)，2.71 (1H，d，J=11Hz)，2.89 (1H，d，J=11Hz)，3.47 (1H，d，J=13Hz)，3.50 (1H，td，J=13，3Hz)，3.61 (1H，d，J=13Hz)，3.77 (2H，s)，3.87(1H，d，J=13Hz)，4.15-4.25 (1H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.30 (1H，m)，7.30-7.40 (3H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 184



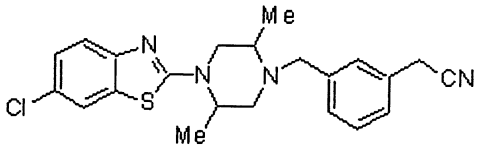
產率：86%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23-2.35 (1H，m)，2.58-2.72 (1H，m)，2.72-2.85 (1H，m)，3.10-3.20 (1H，m)，3.22 (1H，d，J=13.5Hz)，3.33-3.45 (1H，m)，3.60-3.75 (1H，m)，3.76 (2H，s)，3.83-3.93 (1H，m)，4.06 (1H，d，J=13.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.35 (4H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 185



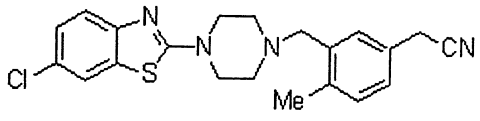
產率：59%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.10 (6H，d，J=6Hz)，2.70-2.85 (2H，m)，3.05 (2H，dd，J=13，13Hz)，3.76 (2H，s)，3.83 (2H，s)，3.88 (2H，dd，J=13，2Hz)，7.18 (1H，d，J=7Hz)，7.25 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.30-7.40 (3H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 186



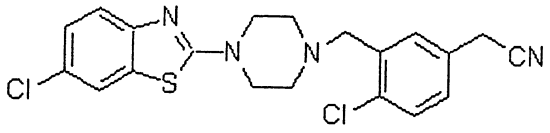
產率：97%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.09 (3H，d，J=6.5Hz)，1.39 (3H，d，J=6.5Hz)，2.31 (1H，d，J=11.5Hz)，2.90 (1H，dd，J=11.5，4Hz)，3.08-3.20 (1H，m)，3.53 (1H，t，J=14Hz)，3.64 (1H，d，J=12.5Hz)，3.70 (1H，d，J=14Hz)，3.72 (1H，dd，J=12.5，4Hz)，3.76 (2H，s)，4.18-4.30 (1H，m)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.21-7.25 (1H，m)，7.30-7.40 (3H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

實施例 187



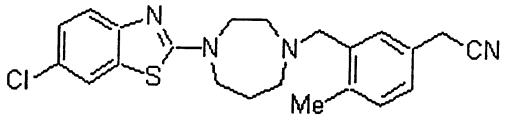
產率：35%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.37 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.52 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，3.73 (2H，s)，7.10 -7.30 (4H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 188



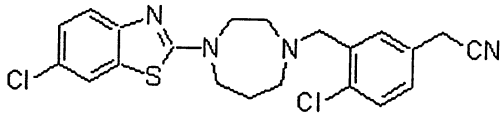
產率：69%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.65 (4H，t，J=5Hz)，3.66 (4H，t，J=5Hz)，3.68 (2H，s)，3.76 (2H，s)，7.19 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.24 (1H，dd，8.5，2Hz)，7.38 (1H，d，J=8Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.51 (1H，d，J=2Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz).

實施例 189



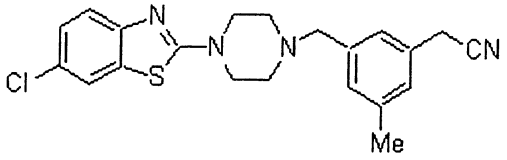
產率：78%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.99-2.05 (2H，m)，2.32 (3H，s)，2.67 (2H，t，J=5.4Hz)，2.79-2.83 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.70 (2H，s)，3.72-3.78 (4H，m)，7.13-7.14 (2H，m)，7.21-7.26 (2H，m)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 190



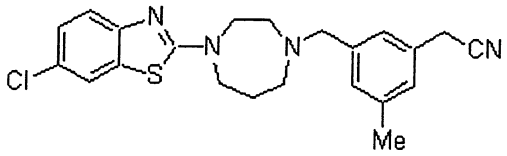
產率：99%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.03-2.07 (2H，m)，2.75 (2H，t，J=5.4Hz)，2.87-2.90 (2H，m)，3.70 (2H，s)，3.75 (2H，s)，3.75 (2H，t，J=6.0Hz)，3.82 (2H，t，J=5.1Hz)，7.16 (1H，dd，J=8.1，2.1Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.4Hz，2.1Hz)，7.35 (1H，d，J=8.4Hz)，7.42 (1H，d，J =8.4Hz)，7.49 (1H，d，J=2.4Hz)，7.56 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 191



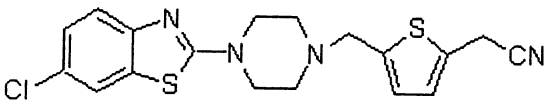
產率：78%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.36 (3H，s)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.51 (2H，s)，3.64 (4H，t，J=5Hz)，3.72 (2H，s)，7.06 (1H，s)，7.10 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 192



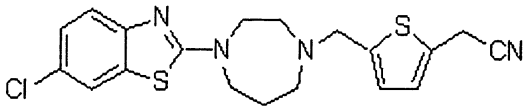
產率：q. y，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.99-2.06 (2H，m)，2.35 (3H，s)，2.67 (2H，t，J=5.4Hz)，2.78-2.82 (2H，m)，3.60 (2H，s)，3.70-3.78 (6H，m)，7.04 (1H，s)，7.09 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8. 7，2.1Hz)，7.43 (1H，d，J=8.7Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 193



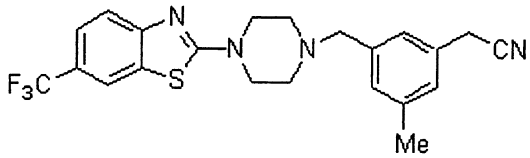
產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.50-2.60 (4H，m)，3.50-3.60 (4H，m)，3.72 (2H，s)，4.24 (2H，s)，6.88 (1H，d，J=3Hz)，6.91 (1H，d，J=3Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 194



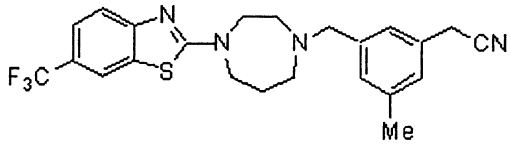
產率：32%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.99-2.07 (2H，m)，2.70-2.74 (2H，m)，2.83-2.87 (2H，m)，3.73 (2H，t，J=6.0Hz)，3.77-3.80 (2H，m)，3.80 (2H，s)，3.86 (2H，s)，6.76 (1H，d，J=3.3Hz)，6.88 (1H，td，J=3.3，0.9Hz)，7.23 (1H，dd，J= 8.7，2.1Hz)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 195



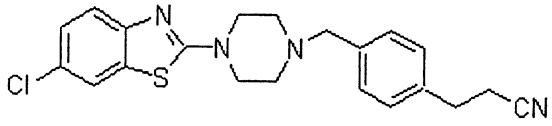
產率：93%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.27 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.53 (2H，s)，3.69 (4H，t，J=5Hz)，3.72 (2H，s)，7.07 (1H，s)，7.11 (1H，s)，7.12 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

實施例 196



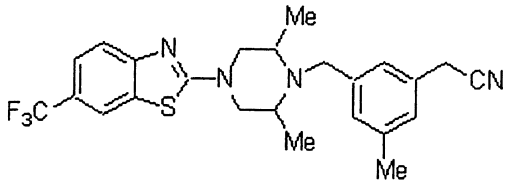
產率：86%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.95-2.10 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.69 (2H，t，J=5.5Hz)，2.82 (2H，t，J=5.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.69 (2H，s)，3.70-3.90 (4H，m)，7.04 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，s).

實施例 197



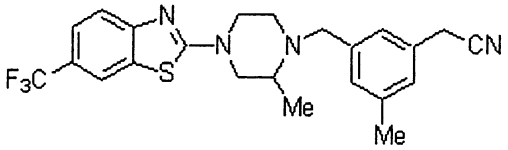
產率：85%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.45-2.55 (4H，m)，2.81 (2H，t，J=5Hz)，2.87 (2H，t，J=5Hz)，3.52 (2H，s)，3.56 (4H，t，J=5.5Hz)，7.20-7.35 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz).

實施例 198



產率：84%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.12 (6H，d，J=6Hz)，2.36 (3H，s)，2.75-2.87 (2H，m)，3.10 (1H，d，J=13Hz)，3.13 (1H，d，J=13Hz)，3.71 (2H，s)，3.79 (2H，s)，3.92 (2H，dd，J=13，2Hz)，7.00 (1H，s)，7.14 (1H，s)，7.16 (1H，s)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1Hz).

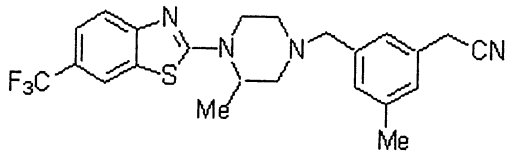
實施例 199



產率：86%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6Hz)，2.20-2.35 (1H，m)，2.36 (3H，s)，2.61-2.73 (1H，m)，2.80 (1H，dt，J=12，3.5Hz)，3.15-3.28 (2H，m)，3.40-3.50 (1H，m)，3.71 (2H，s)，3.71-3.81 (1H，m)，3.87-3.97 (1H，m)，4.02 (1H，d，J=13.5Hz)，7.05 (1H，s)，7.11 (2H，s)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，

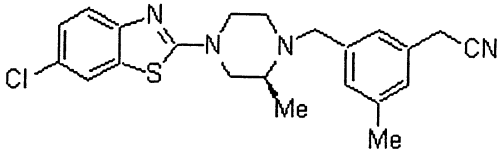
J=8.5Hz)，7.84 (1H，s)

實施例 200



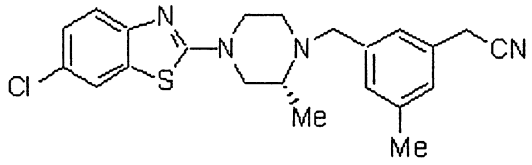
產率：79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.30-2.33 (1H，m)，2.34 (3H，s)，2.72 (1H，d，J=11Hz)，2.91 (1H，d，J=11.5Hz)，3.45 (1H，d，J=13.5Hz)，3.54 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.72 (2H，s)，3.92 (1H，d，J=13Hz)，4.20-4.30 (1H，m)，7.06 (1H，s)，7.13 (1H，s)，7.15 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 201



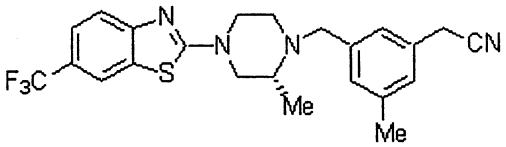
產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.23-2.32 (1 H，m)，2.36 (3 H，s)，2.59-2.69 (1 H，m)，2.78 (1 H，dt，J = 3.6，8.1 Hz)，3.17 (2 H，dt，J = 3.6，13.5 Hz)，3.35-3.44 (1 H，m)，3.70-3.75 (1 H，m)，3.71 (2 H，s)，3.85-3.90 (1 H，m)，4.02 (1 H，s)，7.05 (1 H，s)，7.11 (2 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.55 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 202



產率：98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.23-2.32 (1 H，m)，2.36 (3 H，s)，2.62-2.66 (1 H，m)，2.78 (1 H，dt，J = 3.9，11.7 Hz)，3.17 (2 H，dt，J = 3.9，13.5 Hz)，3.35-3.44 (1 H，m)，3.71 (2 H，s)，3.70-3.74 (1 H，m)，3.87 (1 H，dd，J = 2.1，12.6 Hz)，4.02 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，7.05 (1 H，s)，7.11 (2 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.4 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.1 Hz)

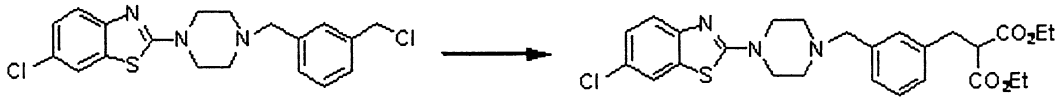
實施例 203



產率：85%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23-2.34 (1H，m)，2.37 (3H，s)，2.60-2.73 (1H，m)，2.80 (1H，dt，J=12.0，3.5Hz)，3.13-3.27 (2H，m)，3.39-3.51 (1H，m)，3.70-3.83 (3H，m)，3.87-3.97 (1H，m)，4.03 (1H，d，J=13.5Hz)，7.06 (1H，s)，7.11 (2H，s)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 204

2-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苄基}丙二酸二乙酯之製造



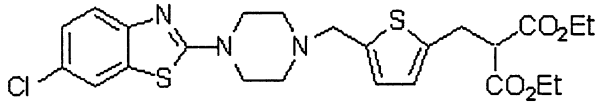
令氫化鈉 0.15g(60%，3.81mmol)之無水 THF 懸浮液，於

冰冷却下滴加入丙二酸二乙酯 0.58ml(3.81mmol)，於室温下攪拌 30 分。反應液中加 6-氯-[4-(3-氯甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 1 鹽酸鹽 0.50g(1.27mmol)，於同温下攪拌 14.5 小時後，於 50℃下攪拌 38 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得 2-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苄基}丙二酸二乙酯之無色油狀物 0.38g(58%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.10 (6H，t，J=7Hz)，2.49 (4H，t，J=5Hz)，3.08 (2H，d，J=8Hz)，3.50 (2H，s)，3.56 (4H，t，J=5Hz)，3.81 (1H，t，J=8Hz)，4.06 (4H，q，J=7Hz)，7.10-7.20 (3H，m)，7.24 (1H，d，J=7.5Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz).

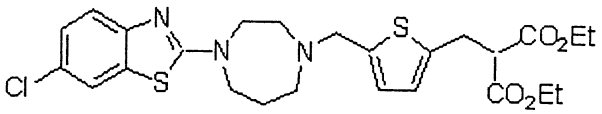
以下依實施例 204 同樣方法，得實施例 205、206 記載化合物。

實施例 205



產率：46%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (6H，t，J=7Hz)，2.59 (4H，t，J=5Hz)，3.38 (2H，d，J=7.5Hz)，3.60-3.68 (5H，m)，3.69 (2H，s)，4.24 (4H，q，J=7Hz)，6.68 (1H，d，J=3Hz)，6.71 (1H，d，J=3Hz)，7.25 (1H，dd，J=9，2Hz)，7.43 (1H，d，J=9Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

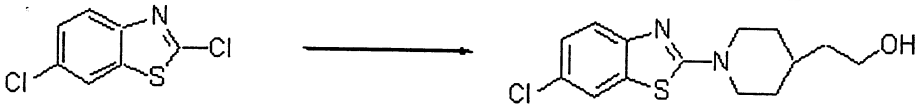
實施例 206



產率：5%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.21-1.32 (6H，m)，2.00-2.05 (2H，m)，2.70 (2H，t，J= 5.4Hz)，2.81-2.84 (2H，m)，3.36-3.38 (2H，m)，3.62-3.82 (7H，m)，4.14-4.24 (4H，m)，6.65-6.68 (2H，m)，7.22 (1H，dd，J=9.0，1.8Hz)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.54 (1H，d，J=1.8Hz).

參考例 195

6-氯-2-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]苯并噻唑之製造

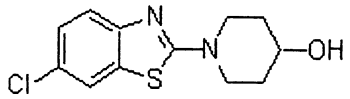


令 2，6-二氯苯并噻唑 3.00g(14.7mmol)、4-哌啶乙醇 2.09g (16.2mmol)、碳酸鉀 2.33g (16.2mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 15ml 之混合物，於室温下 16 小時攪拌。反應液中加水及乙酸乙酯以萃取，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，結晶以二異丙醚洗淨，得 6-氯-2-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]苯并噻唑之綠色結晶 2.92g(67%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26-1.44 (3H，m)，1.57 (2H，q，J=6.5Hz)，1.68-1.91 (3H，m)，3.06-3.19 (2H，m)，3.74 (2H，q，J=6.5Hz)，4.07-4.17 (2H，m)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

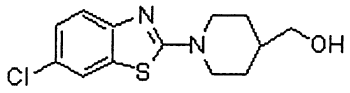
以下依參考例 195 同樣方法，得參考例 196～211 記載化合物。

參考例 196



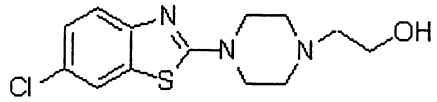
產率：64%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.60-1.75 (3H，m)，1.95-2.18 (2H，m)，3.34-3.48 (2H，m)，3.87-4.10 (3H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

參考例 197



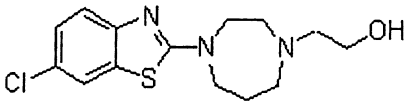
產率：100%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.15-1.25 (2H，m)，1.60-1.75 (1H，m)，1.75-1.85 (2H，m)，3.05-3.20 (2H，m)，3.25-3.30 (2H，m)，3.95-4.10 (2H，m)，4.56 (1H，brs)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2Hz).

參考例 198



產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.65 (1H，s)，2.60-2.67 (6H，m)，3.63-3.69 (6H，m)，7.23 (1H，d，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d ，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=2.0Hz).

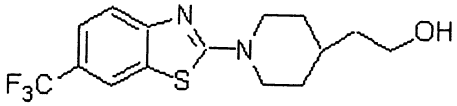
參考例 199



產率：99%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.00-2.07 (2H，m)，2.69 (2H，t，J=5.1Hz)，2.76 (2H，t，J=5.4Hz)，2.89-2.93

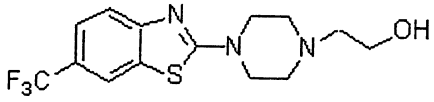
(2H，m)，2.96 (1H，s)，3.60 (2H，t，J=5.4Hz)，3.73 (2H，t，J= 6.0Hz)，3.80-3.83 (2H，m)，7.24 (1H，dd，J=7.8，2.1Hz)，7.42 (1H，d，J=8.7Hz)， 7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

參考例 200



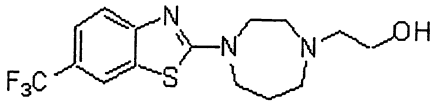
產率：48%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.28-1.46 (2H，m)，1.58 (2H，q，J=6.5Hz)，1.72-1.94 (3H，m)，3.11-3.24 (2H，m)，3.76 (2H，t，J=6.5Hz)，4.11-4.22 (2H，m)，7.48-7.57 (2H，m)，7.83 (1H，s).

參考例 201



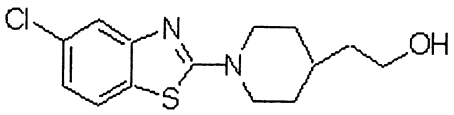
產率：70%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.49 (2H，t，J=6Hz)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.55 (2H，t，J=6Hz)，3.62 (4H，t，J=5Hz)，4.51 (1H，brs)，7.57 (2H，s)，8.25 (1H，s).

參考例 202



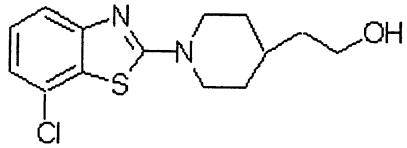
產率：85%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.83-1.90 (2H，m)，2.55 (2H，t，J=5.5Hz)，2.67 (2H，t，J=5Hz)，2.87 (2H，t，J=5Hz)，3.47 (2H，q，J=5.5Hz)，3.60-3.80 (4H，m)，4.39 (1H，t，J=5.5Hz)，7.55 (1H，s)，7.95 (1H，s)，8.21 (1H，s).

參考例 203



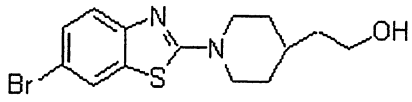
產率：63%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23-1.44 (3H，m)，1.53-1.63 (2H，m)，1.68-1.90 (3H，m)，3.08-3.20 (2H，m)，3.75 (2H，q，J=6.0Hz)，4.08-4.18 (2H，m)，7.02 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.46 (1H，d，J=8.5Hz)，7.49 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 204



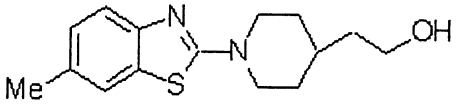
產率：36%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25-1.45 (3H，m)，1.57 (2H，q，J =6.5Hz)，1.70-1.91 (3H，m)，3.08-3.23 (2H，m)，3.75 (2H，t，J=6.5Hz)，4.08-4.21 (2H，m)，7.04 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.21 (1H，t，J=8.0Hz)，7.39 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz).

參考例 205



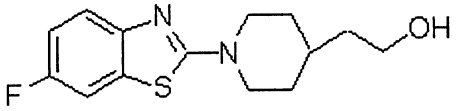
產率：52%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (1H，t，J=6.5Hz)，1.27-1.44 (2H，m)，1.57 (2H，q，J=6.5Hz)，1.68-1.91 (3H，m)，3.06-3.19 (2H，m)，3.75 (2H，q，J=6.5Hz)，4.05-4.19 (2H，m)，7.35-7.40 (2H，m)，7.68 (1H，s).

參考例 206



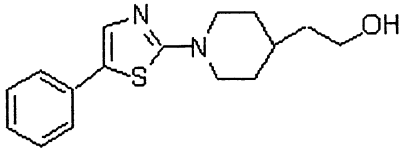
產率：31%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.22 (1H，t，J=5.0Hz)，1.27-1.45 (2H，m)，1.57 (2H，q，J=5.0Hz)，1.65-1.90 (3H，m)，2.38 (3H，s)，3.03-3.19 (2H，m)，3.75 (2H，q，J=5.0Hz)，4.06-4.17 (2H，m)，7.08 (1H，d，J=8.0Hz)，7.39 (1H，s)，7.42 (1H，d，J=8.0Hz).

參考例 207



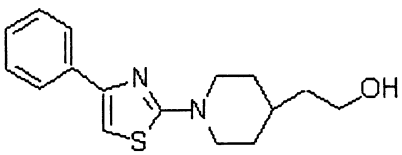
產率：9%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.23-1.45 (3H，m)，1.52-1.64 (2H，m)，1.67-1.94 (3H，m)，3.40-3.22 (2H，m)，3.68-3.83 (2H，m)，4.03-4.17(2H，m)，7.00 (1H，td，J=8.5，2.5Hz)，7.29 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.40 (1H，dd，J=8.5，4.0Hz).

參考例 208



產率：48%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.12-1.29 (2H，m)，1.40 (2H，q，J=6.5Hz)，1.57-1.81 (3H，m)，2.95-3.10 (2H，m)，3.47 (2H，q，J=6.5Hz)，3.84-3.97 (2H，m)，4.40 (1H，t，J=6.5Hz)，7.20 (1H，t，J=7.5Hz)，7.35 (2H，t，J=7.5Hz)，7.44 (2H，d，J=7.5Hz)，7.57 (1H，s).

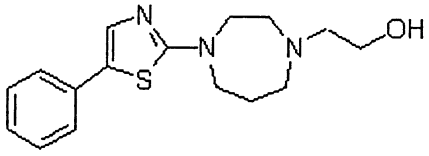
參考例 209



產率：88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.14-1.32 (2H，m)，

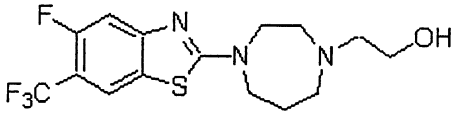
1.40 (2H，q，J=6.5Hz)，1.54-1.83 (3H，m)，2.95-3.08 (2H，m)，3.47 (2H，q，J=6.5Hz)，3.88-4.00 (2H，m)，4.40 (1H，t，J=6.5Hz)，7.22 (1H，s)，7.27 (1H，t，J=7.5Hz)，7.38 (2H，t，J=7.5Hz)，7.87 (2H，d，J=7.5Hz).

參考例 210



產率：71%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.82-1.93 (2H，m)，2.55 (2H，t，J=6.0Hz)，2.62-2.70 (2H，m)，2.78-2.86 (2H，m)，3.47 (2H，q，J=6.0Hz)，3.59 (2H，t，J=6.0Hz)，3.61-3.68 (2H，m)，4.38 (1H，t，J=6.0Hz)，7.18 (1H，t，J=7.5Hz)，7.34 (2H，t，J=7.5Hz)，7.45 (2H，d，J=7.5Hz)，7.57 (1H，s).

參考例 211



產率：93%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.80-2.01 (2H，m)，2.57 (2H，t，J=6.0Hz)，2.64-2.77 (2H，m)，2.82-2.96 (2H，m)，3.42-3.53 (2H，m)，3.45-3.94 (4H，br)，4.34-4.46 (1H，m)，7.45 (1H，d，J=7.0Hz)，8.23 (1H，d，J=12.5Hz).

參考例 212

6-氯-2-[4-(2-氯乙基)哌啡-1-基]苯并噻唑之製造

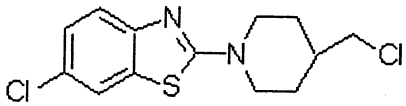


令 6-氯-2-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]苯并噻唑 1.20g(4.03mmol)中，加亞磺醯氯 10ml，於 60℃下攪拌 1 小時。反應液倒至冰水後，以 5N 氫氧化鈉水溶液中和，濾取析出結晶。結晶以二異丙醚洗淨，得 6-氯-2-[4-(2-氯乙基)哌啡-1-基]苯并噻唑之無色結晶 0.98g(77%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ 1.25-1.44 (2H，m)，1.70-1.94 (5H，m)，3.08-3.22 (2H，m)，3.62 (2H，t，J=6.5Hz)，4.07-4.20 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0).

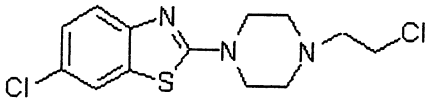
以下依參考例 212 同樣方法，得參考例 213～225 記載化合物。

參考例 213



產率：q. y，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.42 (2H，m)，1.80-2.00 (3H，m)，3.10-3.25 (2H，m)，3.60 (2H，d，J=6.5Hz)，4.00-4.10 (2H，m)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz).

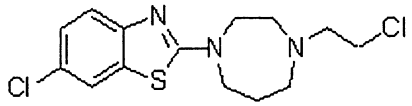
參考例 214



產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.63-2.72 (4H，m)，2.80 (2H，t，J=7.0Hz)，3.58-3.73 (6H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，

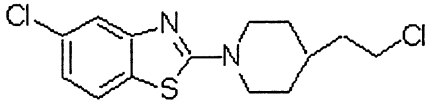
J=2.0Hz).

參考例 215



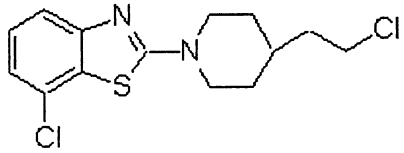
產率：58%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.98-2.06 (2H，m)，2.78 (2H，t，J=5.4Hz)，2.90-2.96 (4H，m)，3.56 (2H，t，J=7.2Hz)，3.72 (2H，t，J =6.0Hz)，3.78-3.81 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.4，2.1Hz)，7.42 (1H，d，J =8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

參考例 216



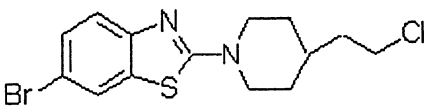
產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25-1.43 (2H，m)，1.70-1.94 (5H，m)，3.08-3.22 (2H，m)，3.62 (2H，t，J=6.5Hz)，4.08-4.22 (2H，m)，7.03 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.46 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 217



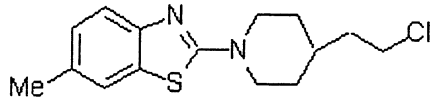
產率：90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26-1.44 (2H，m)，1.71-1.93 (5H，m)，3.08-3.23 (2H，m)，3.62 (2H，t，J=6.5Hz)，4.10-4.22 (2H，m)，7.04 (1H，d，J=8.0Hz)，7.22 (1H，t，J=8.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.0Hz).

參考例 218



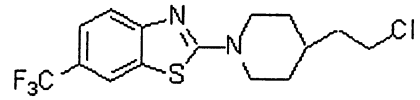
產率：95%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.25-1.43 (2H，m)，1.71-1.92 (5H，m)，3.07-3.23 (2H，m)，3.61 (2H，t，J=6.5Hz)，4.06-4.21 (2H，m)，7.35-7.43 (2H，m)，7.69 (1H，s).

參考例 219



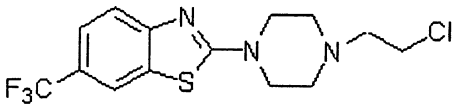
產率：65%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.22-1.41 (2H，m)，1.68-1.90 (5H，m)，2.38 (3H，s)，3.02-3.18 (2H，m)，3.59 (2H，t，J=6.5Hz)，4.05-4.18 (2H，m)，7.06-7.12 (1H，m)，7.36-7.39 (1H，m)，7.43 (1H，d，J=8.0Hz).

參考例 220



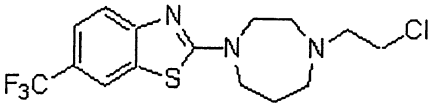
產率：91%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.27-1.45 (2H，m)，1.72-1.95 (5H，m)，3.12-3.27 (2H，m)，3.62 (2H，t，J=6.5Hz)，4.12-4.26 (2H，m)，7.49-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

參考例 221



產率：42%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ2.68 (4H，t，J=5Hz)，2.81 (2H，t，J=7Hz)，3.63 (2H，t，J=7Hz)，3.71 (4H，t，J=5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.58 (1H，d，J=8.5Hz)，7.86 (1H，s).

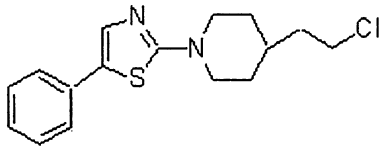
參考例 222



產率：23%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.94-2.07 (2H，m)，2.70-

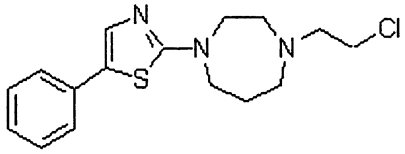
2.80 (2H，m)，2.83-2.99 (4H，m)，3.50-3.58 (2H，m)，3.64-3.88 (4H，m)，7.48-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

參考例 223



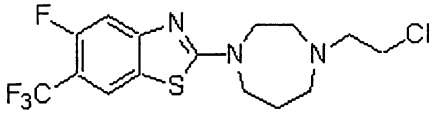
產率：89%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.27-1.44 (2H，m)，1.72-1.88 (5H，m)，2.99-3.13 (2H，m)，3.62 (2H，t，J=6.5Hz)，3.99-4.10 (2H，m)，7.17-7.24 (1H，m)，7.30-7.37 (2H，m)，7.38-7.45 (3H ，m).

參考例 224



產率：35%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.81-1.94 (2H，m)，2.66-2.76 (2H，m)，2.77-2.93 (4H，m)，3.55-3.72 (6H，m)，7.18 (1H，t，J=7.5Hz)，7.34 (2H，t，J=7.5Hz)，7.44 (2H，d，J=7.5Hz)，7.57 (1H，s).

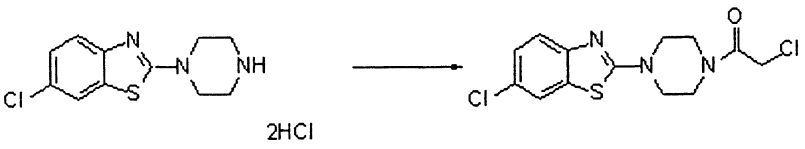
參考例 225



產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.95-2.10 (2H，m)，2.73-2.84 (2H，m)，2.85-3.01 (4H，m)，3.56 (2H，t，J=7.0Hz)，3.66-3.89 (4H，m)，7.27 (1H，d，J=11.5Hz)，7.75 (1H，d，J=7.0Hz).

參考例 226

2-氯-1-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]乙-1-酮之製造



令 4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡2 鹽酸鹽 0.50g(1.53mmol)、三乙胺 0.32ml(2.25mmol)、無水 THF10ml 之混合物，於冰冷却下滴加入氯乙醯氯 0.18ml(2.25mmol)後，於室温下攪拌 24 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，結晶以己烷洗淨，得 2-氯-1-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]乙-1-酮之褐色結晶 0.15g(30%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ3.61-3.81 (8H，m)，4.12 (2H，s)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.47 (1H，d，J=8.5Hz)，7.60 (1H，d，J=2.0Hz).

參考例 227

[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲磺酸酯之製造



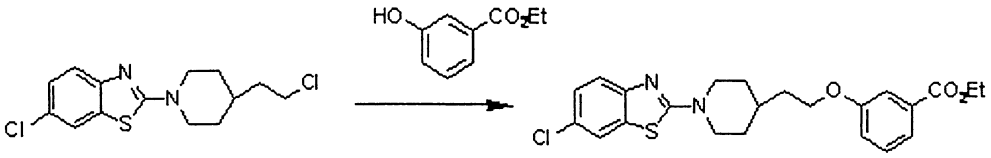
令 1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-醇 1.43g(5.32mmol)、三乙胺 0.78ml(5.59mmol)、無水 THF30ml 之混合物，於冰冷却下滴加入甲磺醯氯 0.43ml(5.59mmol)後，於室温下攪拌 30 分。令反應液於減壓下濃縮，残渣加水後，濾取結晶，得[(6-氯苯并噻唑-1-基)哌啶-4-基] 甲磺酸酯之淡褐色結晶 1.66g(90%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.97-2.20 (4H，m)，3.08 (3H，s)，3.57-3.68 (2H，m)，3.80-3.91 (2H，m)，4.97-5.08 (1H，m)，7.25 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d，

J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 207

3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯甲酸乙酯

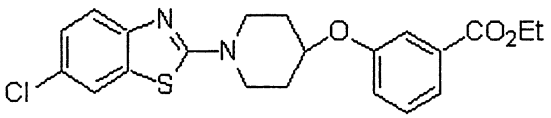


令 6-氯-2-[4-(2-氯乙基)哌啡-1-基]苯并噻唑 0.50g(1.59mmol)、碳酸銫 0.78g(2.39mmol)、3-羥基苯甲酸乙酯 0.40g(2.39mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 5ml 之混合物，於 60℃下攪拌 9 小時。令反應液回溫至室溫，加水及乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑後，殘渣以矽膠柱層析(二氯甲烷)精製，得 3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基] 乙氧苯甲酸乙酯之無色結晶 0.43g(62%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.30-1.51 (5H，m)，1.74-1.97 (5H，m)，3.09-3.22 (2H，m)，4.04-4.18 (4H，m)，4.38 (2H，q，J=7.0Hz)，7.09 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.35 (1H，t，J=8.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52-7.58 (2H，m)，7.65 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz).

以下依實施例 207 同樣方法，得實施例 208～253 記載化合物。

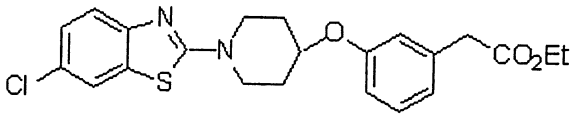
實施例 208



產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.40 (3H，t，J= 7.0 Hz)，

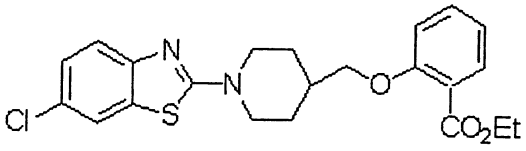
1.92-2.16 (4H，m)，3.60-3.72 (2H，m)，3.80-3.92 (2H，m)，4.38 (2H，q，J=7.0Hz)，4.65-4.74 (1H，m)，7.13 (1H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.37 (1H，t，J=8.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz)，7.58-7.63 (1H，m)，7.67 (1H，m).

實施例 209



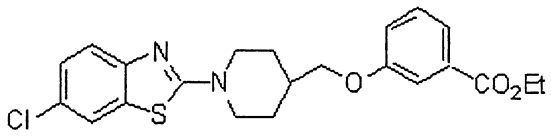
產率：16%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.90-2.12 (4H，m)，3.56-3.70 (4H，m)，3.78-3.90 (2H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (1H，m)，6.80-6.93 (3H，m)，7.20-7.28 (2H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 210



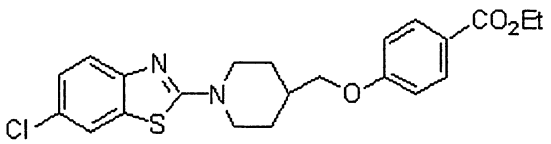
產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.34 (3H，t，J=7Hz)，1.45-1.65 (2H，m)，1.95-2.10 (2H，m)，2.10-2.25 (1H，m)，3.10-3.30 (2H，m)，3.92 (2H，d，J=6Hz)，4.15-4.25 (2H，m)，4.32 (2H，q，J=7Hz)，6.93 (1H，d，J=7.5Hz)，6.98 (1H，td，J=7.5，1Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.46 (1H，td，J=7.5，1Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.80 (1H，dd，J=7.5，1Hz).

實施例 211



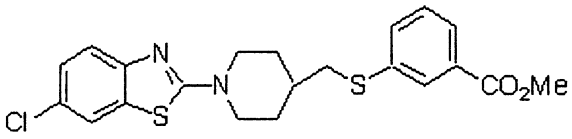
產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.40 (3H，t，J= 7Hz)，1.45-1.60 (2H，m)，1.95-2.05 (2H，m)，2.05-2.20(1H，m)，3.10-3.25(2H，m)，3.90 (2H，d，J=6Hz)，4.15-4.25 (2H，m)，4.37 (2H，q，J=7Hz)，7.09(1H，dd，J=8，1.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.34 (1H，t，J=8Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=1.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz)，7.64 (1H，dd，J=8，1.5Hz)

實施例 212



產率：52%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.38 (3H，t，J=7Hz)，1.45-1.60 (2H，m)，1.90-2.05 (2H，m)，2.05-2.20 (1H，m)，3.10-3.25 (2H，m)，3.90 (2H，d，J=6Hz)，4.10-4.25 (2H，m)，4.35 (2H，q，J=7Hz)，6.89 (2H，d，J=9Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz)，7.99 (2H，d，J=9Hz).

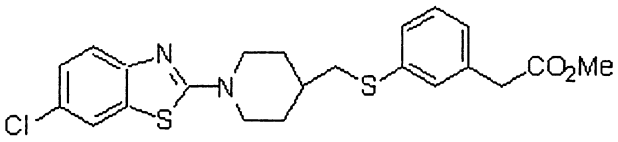
實施例 213



產率：63%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.25-1.45 (2H，m)，1.70-1.85 (1H，m)，1.85-2.00 (2H，m)，3.03 (2H，d，J=7Hz)，3.08-3.24 (2H，m)，3.86 (3H，s)，3.95-4.10 (2H，m)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，

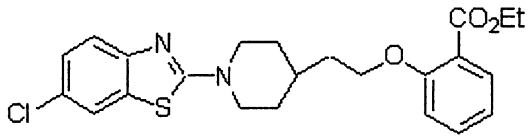
J=8.5Hz)，7.48 (1H，t，J=8Hz)，7.64 (1H，d，J=8Hz)，7.75 (1H，d，J=8Hz)，7.84 (1H，s)，7.88 (1H，d，J=2Hz).

實施例 214



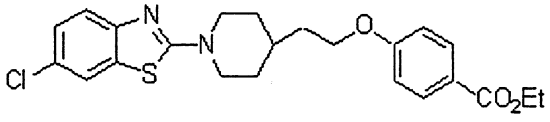
產率：79%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30-1.50 (2H，m)，1.75-2.00 (1H，m)，1.95-2.05 (2H，m)，2.89 (2H，d，J=7Hz)，3.05-3.18 (2H，m)，3.60 (2H，s)，3.70 (3H，s)，4.05-4.20 (2H，m)，7.20-7.30 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54(1H，d，J=2Hz).

實施例 215



產率：86%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25-1.50 (5H，m)，1.77-2.00(5H，m)，3.06-3.23(2H，m)，4.05-4.20(4H，m)，4.35(2H，q，J=7.0Hz)，6.93-7.04 (2H，m)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.37-7.49 (2H，m)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz)，7.78 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz).

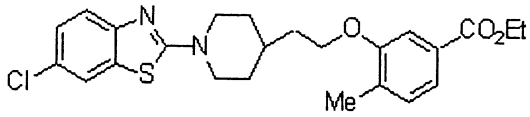
實施例 216



產率：65%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.34-1.53 (5H，m)，1.76-1.98(5H，m)，3.09-3.24(2H，m)，4.06-4.23(4H，m)，4.35(2H，q，J=7.0Hz)，6.91 (2H，d，J=8.5Hz)，7.23 (1H

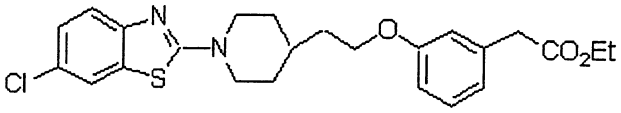
，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55(1H，d，J=2.0Hz)，8.00 (2H，d，J=8.5Hz).

實施例 217



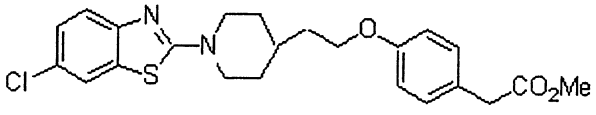
產率：72%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.40(3H，t，J= 7.0Hz)，1.33-1.52 (2H，m)，1.79-1.98 (5H，m)，2.27 (3H，s)，3.08-3.21 (2H，m)，4.07-4.18 (4H，m)，4.37 (2H，q，J=7.0Hz)，7.19 (1H，dd，J=7.5，1.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.47 (1H，d，J=1.5Hz)，7.55(1H，d，J=2.0Hz)，7.57(1H，dd，J=7.5，1.5Hz).

實施例 218



產率：46%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.24 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.23-1.44 (2H，m)，1.67-1.92 (5H，m)，3.02-3.16 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.98 (2H，t，J=6.0Hz)，4.02-4.15 (2H，m)，4.14 (2H，q，J= 7.0Hz)，6.75-6.90 (3H，m)，7.16-7.26 (2H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.51 (1H，d，J=2.0Hz).

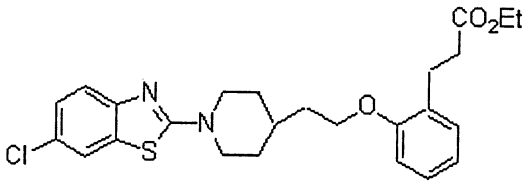
實施例 219



產率：17%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23-1.44 (2H，m)，1.67-1.90 (5H，m)，3.02-3.16 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.67

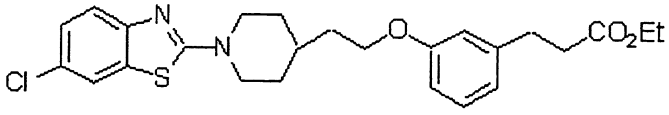
(3H，s)，3.98 (2H，t，J=6.0Hz)，4.02-4.14 (2H，m)，6.84 (2H，d，J= 8.5Hz)，7.18 (2H，d，J=8.5Hz)，7.20(1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.51 (1H，d，J=2.0).

實施例 220



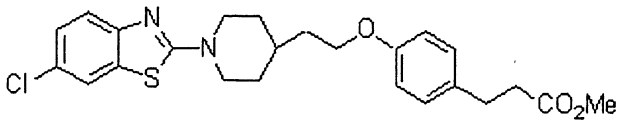
產率：58%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.23 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.33-1.50 (2H，m)，1.74-1.96 (5H，m)，2.60 (2H，t，J=8.0Hz)，2.95 (2H，t，J=8.0Hz)，3.08-3.22 (2H，m)，4.02-4.19 (6H，m)，6.83 (1H，d，J=7.5Hz)，6.88 (1H，td，J=7.5，1.0Hz)，7.14-7.20 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 221



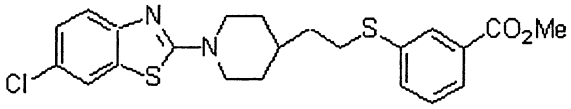
產率：71%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.24 (3H，t，J=7.0Hz)，1.31-1.49(2H，m)，1.73-1.95 (5H，m)，2.62 (2H，t，J=8.0Hz)，2.93 (2H，t，J=8.0 Hz)，3.08-3.21 (2H，m)，4.02 (2H，t，J=6.0Hz)，4.07-4.20 (2H，m)，4.13 (2H，q，J=7.0Hz)，6.71-6.84 (3H，m)，7.16-7.25 (2H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 222



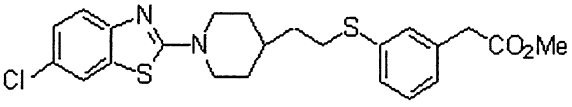
產率：58%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30-1.47 (2H，m)，1.72-1.95 (5H，m)，2.60 (2H，t，J=8.0Hz)，2.90 (2H，t，J=8.0Hz)，3.08-3.20 (2H，m)，3.67 (3H，s)，4.01 (2H，t，J=6.0Hz)，4.06-4.18 (2H，m)，6.82 (2H，d，J=8.5Hz)，7.12 (2H，d，J=8.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 223



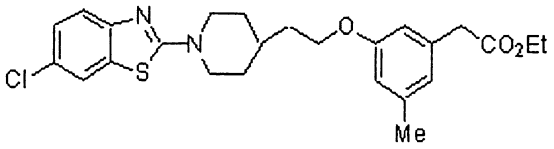
產率：58%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.24-1.43 (2H，m)，1.61-1.92 (5H，m)，2.97-3.20 (4H，m)，3.93 (3H，s)，4.06-4.18 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.36(1H，t，J=7.5Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.49 (1H，dt，J=7.5，1.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz)，7.84 (1H，dt，J=7.5，1.5Hz)，7.98 (1H，t，J=1.5Hz).

實施例 224



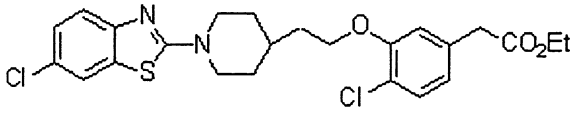
產率：45%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.12-1.30 (2H，m)，1.50-1.61 (2H，m)，1.65-1.86 (3H，m)，2.96-3.21 (4H，m)，3.61 (3H，s)，3.67 (2H，s)，3.94-4.07 (2H，m)，7.06 (1H，d，J=7.0Hz)，7.18-7.32 (4H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0 Hz).

實施例 225



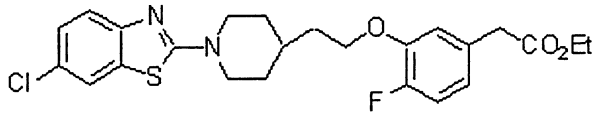
產率：50%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J=7.2Hz)，1.39-1.46(2H，m)，1.73-1.80 (1H，m)，1.89 (3H，d，J=12.3 Hz)，2.31 (3H，s)，3.54 (3H，s)，4.01 (2H，t，J=6.0 Hz)，4.05-4.15 (2H，m)，4.15 (2H，q，J=7.2Hz)，4.10-4.12 (2H，m)，6.58-6.67 (2H，m)，6.69 (1H，m)，7.22 (1H，dd，J=8.7，2.1 Hz)，7.42 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.54 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 226



產率：53%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.31-1.51 (2H，m)，1.76-1.98 (5H，m)，3.07-3.23 (2H，m)，3.57 (2H，s)，4.04-4.20 (6H，m)，6.81 (1H，dd，J=7.5，1.5Hz)，6.87 (1H，d，J=1.5Hz)，7.19-7.34 (2H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

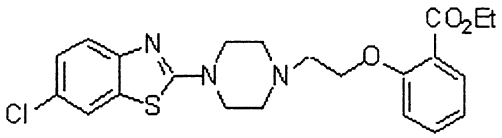
實施例 227



產率：93%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，1.30-1.50 (1H，m)，1.75-2.00 (4H，m)，3.05-3.23 (2H，m)，3.55 (2H，s)，4.05-4.15 (6H，m)，4.18 (2H，q，J=7Hz)，6.75-6.85 (1H，m)，6.91(1H，dd，J=8，2Hz)，6.92 (1H，dd，J=11，2Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，

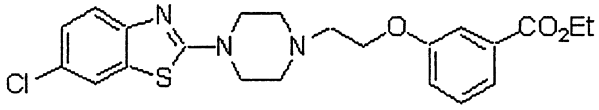
7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 228



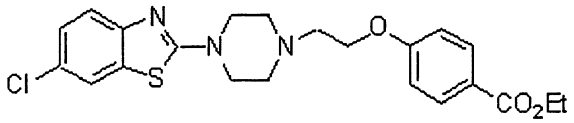
產率：67%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.39 (3H，t，J=7.0Hz)，2.77(4H，t，J=5.0Hz)，2.93 (2H，t，J=5.5Hz)，3.65 (4H，t，J=5.0Hz)，4.21 (2H，t，J=5.5Hz)，4.35 (2H，q，J=7.0Hz)，6.98(1H，d，J=7.5Hz)，7.00 (1H，t，J=7.5Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.46 (1H，t，J=7.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz)，7.79 (1H，dd，J=7.5，2.0Hz).

實施例 229



產率：76%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.40 (3H，t，J=7.0Hz)，2.73(4H，t，J=5.0Hz)，2.90 (2H，t，J=5.5Hz)，3.67 (4H，t，J=5.0Hz)，4.19 (2H，t，J=5.5Hz)，4.38 (2H，q，J=7.0Hz)，7.11 (1H，dd，J=8.0，2.5Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.35 (1H，t，J=8.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz)，7.58 (1H，s)，7.66 (1H，dd，J=8.0，2.5Hz).

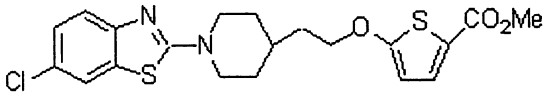
實施例 230



產率：82%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.38 (3H，t，J=7.0Hz)，

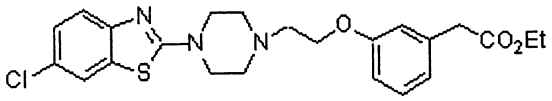
2.73 (4H，t，J=5.0Hz)，2.90 (2H，t，J=5.5Hz)，3.66 (4H，t，J=5.0Hz)，4.19 (2H，t，J=5.5Hz)，4.35 (2H，q，J=7.0Hz)，6.93 (2H，d，J=9.0Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz)，8.00 (2H，d，J=9.0Hz).

實施例 231



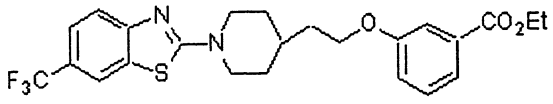
產率：18%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.27-1.48 (2H，m)，1.64-1.95 (5H，m)，3.05-3.19 (2H，m)，3.84 (3H，s)，4.06-4.19 (4H，m)，6.22 (1H，d，J=4.0Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.51-7.27 (2H，m).

實施例 232



產率：46%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，2.72(4H，t，J=5.0Hz)，2.87 (2H，t，J=5.5Hz)，3.58 (2H，s)，3.66 (4H，t，J=5.0Hz)，4.14(2H，t，J=5.5Hz)，4.15(2H，q，J=7.0Hz)，6.79-6.91(3H，m)，7.23(1H，d，J=8.0Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.44 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2.0Hz).

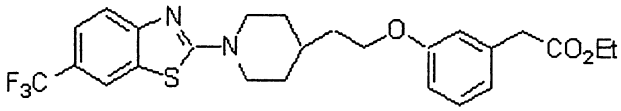
實施例 233



產率：81%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.32-1.51 (5H，m)，1.74-

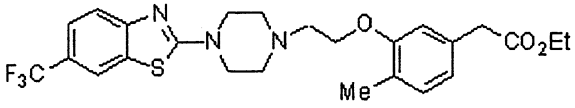
1.99 (5H，m)，3.11-3.27 (2H，m)，4.04-4.24 (4H，m)，4.38 (2H，q，J=7.0Hz)，7.06-7.13 (1H，m)，7.35 (1H，t，J=8.0Hz)，7.48-7.57 (3H，m)，7.65 (1H，d，J=8.0Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 234



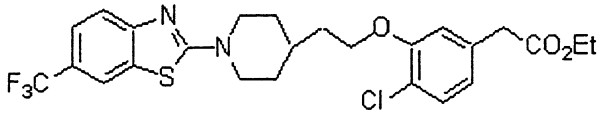
產率：58%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.31-1.50 (2H，m)，1.72-1.98 (5H，m)，3.12-3.25 (2H，m)，3.59 (2H，s)，4.04 (2H，t，J=6.0Hz)，4.10-4.24 (4H，m)，6.77-6.91 (3H，m)，7.23 (1H，t，J=7.5Hz)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 235



產率：51%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.26 (3H，t，J=7Hz)，2.20(3H，s)，2.77(4H，t，J=5Hz)，2.92 (2H，t，J=5.5Hz)，3.56 (2H，s)，3.70 (4H，t，J=5Hz)，4.13 (2H，t，J=5.5Hz)，4.16 (2H，q，J=7Hz)，6.75-6.80 (2H，m)，7.08 (1H，d，J=7Hz)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.85 (1H，d，J=0.5Hz).

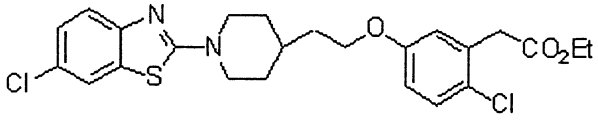
實施例 236



產率：49%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.32-1.51(2H，m)，1.78-2.00 (5H，m)，3.12-3.27 (2H，m)

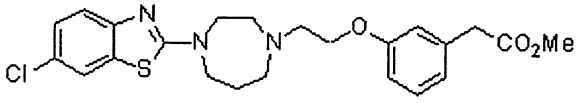
，3.57 (2H，s)，4.05-4.24 (6H，m)，6.81 (1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，6.87 (1H，d，J=2.0Hz)，7.30 (1H，d，J=8.0Hz)，7.47-7.59 (2H，m)，7.83 (1H，s).

實施例 237



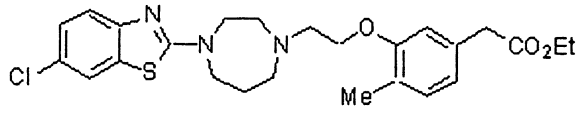
產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.27 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.30-1.48 (2H，m)，1.72-1.94 (5H，m)，3.08-3.21 (2H，m)，3.72 (2H，s)，3.97-4.04 (2H，m)，4.07-4.19 (2H，m)，4.19 (2H，q，J=7.0Hz)，6.76 (1H，dd，J=8.5，3.0Hz)，6.84 (1H，d，J=3.0Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.27 (1H，d，J=8.5Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 238



產率：69%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.00-2.08 (2H，m)，2.84 (2H，t，J=8.4Hz)，2.96-3.02 (4H，m)，3.59 (2H，s)，3.69 (3H，s)，3.73 (2H，t，J=6.0Hz)，3.79-3.84 (2H，m)，4.07 (2H，t，J=5.4Hz)，6.79-6.88 (3H，m)，7.20-7.27 (2H，m)，7.43 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

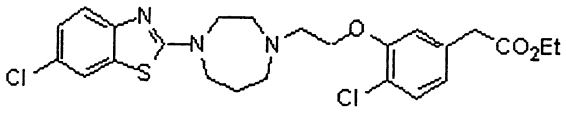
實施例 239



產率：49%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25 (3H，t，J= 7Hz)，

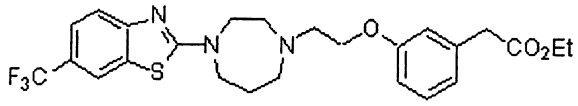
1.98-2.08 (2H，m)，2.18 (3H，s)，2.82-2.90 (2H，m)，2.98-3.05(4H，m)，3.55 (2H，s)，3.73 (2H，t，J=5.5Hz)，3.75-3.85 (2H，m)，4.05-4.10(2H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，6.74(1H，s)，6.76 (1H，d，J=7.5Hz)，7.07 (1H，d，7.5Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 240



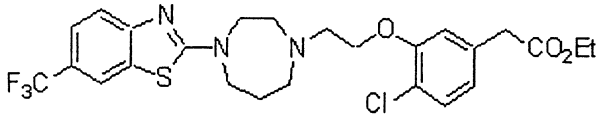
產率：45%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25 (3H，t，J= 7Hz)，1.95-2.10(2H，m)，2.88(2H，t，J=5.5 Hz)，3.00-3.10 (4H，m)，3.55 (2H，s)，3.73 (2H，t，J=5.5Hz)，3.75-3.85 (2H，m)，4.10-4.15 (2H，m)，4.15 (2H，q，J=7Hz)，6.80 (1H，dd，J=8，2Hz)，6.85 (1H，d，J=2Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.29 (1H，d，J=8Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.5Hz).

實施例 241



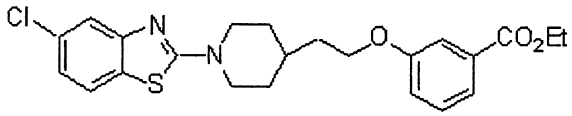
產率：74%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25 (3H，t，J=7.0Hz)，1.20-2.11(2H，m)，2.79-2.90(2H，m)，2.93-3.06(4H，m)，3.57(2H，s)，3.69-3.90 (4H，m)，4.04-4.12(2H，m)，4.15(2H，q，J=7.0 Hz)，6.76-6.90 (3H，m)，7.22(1H，t，J=8.0Hz)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 242



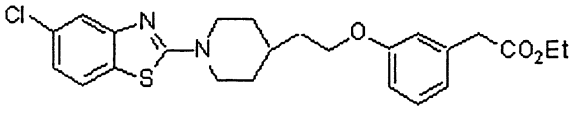
產率：42%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25(3H，t，J= 7.0Hz)，1.99-2.09 (2H，m)，2.86-2.94 (2H，m)，3.02-3.12 (4H，m)，3.55 (2H，s)，3.69-3.90 (4H，m)，4.10-4.20 (4H，m)，6.81 (1H，dd，J= 8.0，2.0Hz)，6.87(1H，d，J=2.0Hz)，7.29(1H，d，J=8.0Hz)，7.48-7.59 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 243



產率：51%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.31-1.49 (5H，m)，1.75-1.96 (5H，m)，3.09-3.22 (2H，m)，4.05-4.19 (4H，m)，4.38 (2H，q，J=7.0Hz)，7.02 (1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，7.09 (1H，ddd，J=8.0，2.5，1.0Hz)，7.35 (1H，t，J=8.0Hz)，7.47 (1H，d，J=8.0Hz)，7.50 (1H，d，J=2.0Hz)，7.56 (1H，dd，J=2.5，1.5Hz)，7.65 (1H，dt，J=8.0，1.5，1.0Hz).

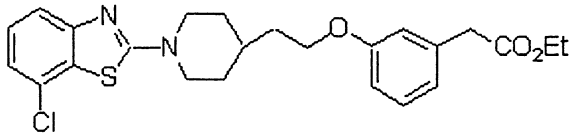
實施例 244



產率：44%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J= 6.5Hz)，130-1.48 (2H，m)，1.72-1.95 (5H，m)，3.08-3.21 (2H，m)，3.58 (2H，s)，4.03 (2H，t，J=6.0Hz)，4.08-4.21 (2H，m)，4.15 (2H，q，J=6.5Hz)，6.76-6.90 (3H，m)，7.02

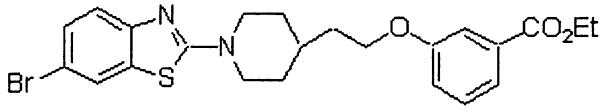
(1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.22 (1H，d，J=7.5Hz)，7.47 (1H，d，J=8.5Hz)，7.50 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 245



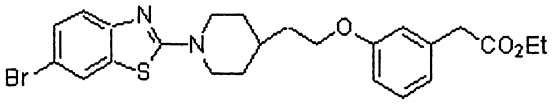
產率：57%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.31-1.48(2H，m)，1.71-1.96(5H，m)，3.09-3.22 (2H，m)，3.58 (2H，s)，4.03 (2H，t，J=6.0Hz)，4.09-4.21 (4H，m)，6.77-6.91 (3H，m)，7.03 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.17-7.28 (2H，m)，7.40 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz).

實施例 246



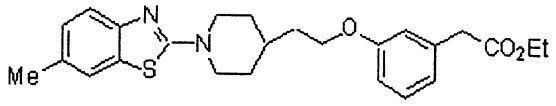
產率：81%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.32-1.50 (5H，m)，1.75-1.95(5H，m)，3.09-3.21(2H，m)，4.05-4.18(4H，m)，4.38(2H，q，J=7.0Hz)，7.06-7.12 (1H，m)，7.32-7.39 (3H，m)，7.54-7.58 (1H，m)，7.62-7.67 (1H，m)，7.67-7.69 (1H，m).

實施例 247



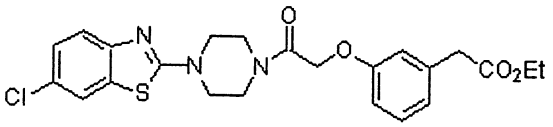
產率：44%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.31-1.48 (2H，m)，1.73-1.96 (5H，m)，3.08-3.20 (2H，m)，3.58 (2H，s)，4.00-4.18 (4H，m)，4.16 (2H，q，J=7.0Hz)，6.78-6.90 (3H，m)，7.20-7.28 (1H，m)，7.36 (2H，m)，7.69 (1H，m).

實施例 248



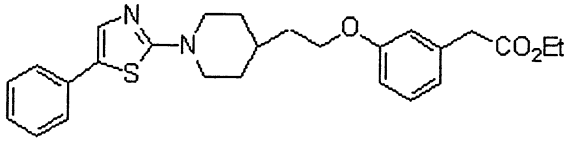
產率：48%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.30-1.49 (2H，m)，1.72-1.95 (5H，m)，2.39 (3H，s)，3.06-3.19 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.98-4.21 (6H，m)，6.77-6.91 (3H，m)，7.06-7.12 (1H，m)，7.23 (1H，t，J=7.5Hz)，7.37-7.47 (2H，m).

實施例 249



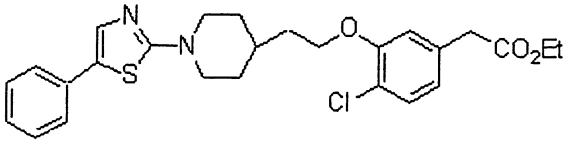
產率：54%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.25 (3H，t，J= 7.0Hz)，3.56-3.82(10H，m)，4.14(2H，q，J=7.0Hz)，4.74(2H，s)，6.83-6.96(3H，m)，7.22-7.29(2H，m)，7.45(1H，d，J=8.5Hz)，7.58(1H，d，J=2.0Hz).

實施例 250



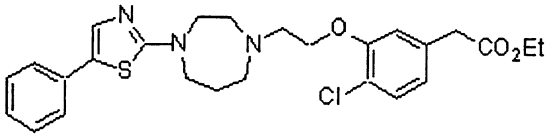
產率：49%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26(3H，t，J= 7.0Hz)，1.31-1.50(2H，m)，1.73-1.93(5H，m)，2.99-3.12(2H，m)，3.58(2H，s)，3.98-4.09 (4H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，6.78-6.90 (3H，m)，7.16-7.47 (7H，m).

實施例 251



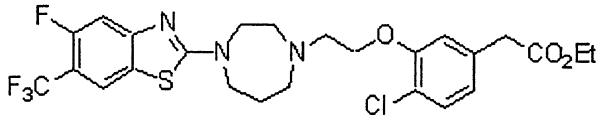
產率：54%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)；δ1.26 (3H，t，J= 7.0Hz)，1.35-1.52(2H，m)，1.78-1.97(5H，m)，3.01-3.14(2H，m)，3.58(2H，s)，3.99-4.21 (6H，m)，6.81(1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，6.87(1H，d，J=2.0Hz)，7.16-7.24(1H，m)，7.27-7.37 (3H，m)，7.38-7.47 (3H，m).

實施例 252



產率：58%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.18 (3H，t，J=7.0Hz)，1.83-1.95 (2H，m)，2.74-2.84 (2H，m)，2.89-3.01 (4H，m)，3.56-3.72 (6H，m)，4.08 (2H，q，J=7.0Hz)，4.09-4.17 (2H，m)，6.84 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，7.09 (1H，d，J=1.5Hz)，7.18 (1H，t，J=7.5Hz)，7.29-7.38 (3H，m)，7.44 (2H，d，J=7.5Hz)，7.57 (1H，s).

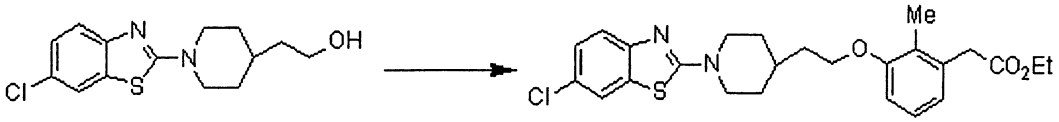
實施例 253



產率：31%，1H-NMR(CDC13)： δ1.24 (3H，t，J=7.0Hz)，1.95-2.08 (2H，m)，2.88 (2H，t，J=5.5Hz)，2.98-3.12 (4H，m)，3.55 (2H，s)，3.60-3.90 (4H，m)，4.06-4.19 (4H，m)，6.79 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，6.86 (1H，d，J=1.5Hz)，7.25 (1H，d，J=12.0Hz)，7.27 (1H，d，J=8.0Hz)，7.72 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 254

3-{2-[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}-2-甲苯基乙酸乙酯之製造

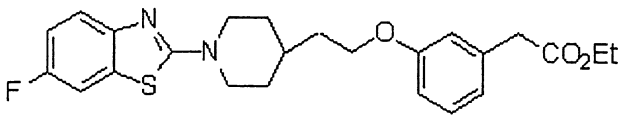


令 6-氯-2-[4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]苯并噻唑 0.17g (0.562mmol)、[3-羥基-2-甲基]苯乙酸乙酯(國際公開第 2004/022551 號公報中參考例 67 記載)0.11g(0.552mmol)、1，1-疊氮二羰基二哌啶 0.21g(0.844mmol)、無水 THF6ml 之混合物，於氬氣中及冰冷却下滴加入三丁膦 0.21ml(0.841mmol)。反應液於同温下攪拌 2.5 小時後，加水及乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑後，残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=10：1→5：1)精製，得 3-{2-[(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}-2-甲苯基乙酸乙酯之無色油狀物質 0.16g(59%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.26 (3H，t，J = 7.2 Hz)，1.38-1.47 (2H，m)，1.78-1.93 (5H，m)，2.18 (3H，s)，3.14 (2H，td，J = 12.6，2.4Hz)，3.64 (2H，s)，4.02 (2H，t，J = 5.7 Hz)，4.10-4.16 (2H，m)，4.15 (2H，t，J = 7.2 Hz)，6.80 (2H，q，J = 7.8 Hz)，7.11 (1H，t，J = 7.8 Hz)，7.23 (1H，dd，J = 8.4，1.8Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.54 (1H，d，J = 1.8 Hz).

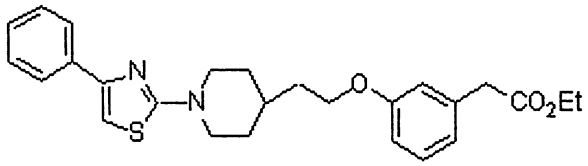
以下依實施例 254 同樣方法，得實施例 255、256 記載化合物。

實施例 255



產率：39%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.26 (3H，t，J=7.0Hz)，1.28-1.50 (2H，m)，1.70-1.98 (5H，m)，3.04-3.21 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.97-4.22 (4H，m)，4.15 (2H，q，J=7.0Hz)，6.75-6.92 (3H，m)，7.00 (1H，td，J=9.0 ，3.0Hz)，7.23 (1H，t，J=8.0Hz)，7.29 (1H，dd，J=9.0，3.0Hz)，7.44 (1H，dd，J=9.0，5.0Hz).

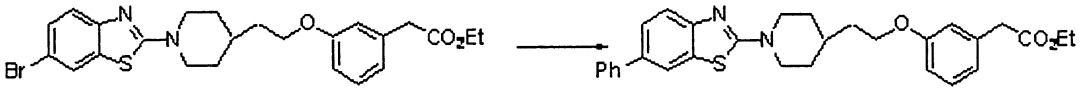
實施例 256



產率：22%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3H，t，J=7.0Hz)，1.26-1.50 (2H，m)，1.68-1.92 (5H，m)，2.94-3.09 (2H，m)，3.58 (2H，m)，3.94-4.13 (4H，m)，4.14 (2H，q，J=7.0Hz)，6.72 (1H，s)，6.75-6.93 (3H，m)，7.24 (2H，m)，7.35 (2H，t，J=7.0Hz)，7.83 (2H，d，J=7.0Hz).

實施例 257

3-{2-[(6-苯基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯乙酸乙酯之製造



令 3-{2-[(6-溴苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯乙酸乙酯 0.30g(0.596mmol)、苯硼酸 0.09g(0.775mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)0.03g(0.03mmol)、碳酸銫 0.25g(0.775mmol)及二噁烷 3ml 之混合物，於氬氣中加熱回流攪拌 3 小時。令

反應液回溫至室溫後，減壓下濃縮。殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得 3-{2-[(6-苯基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯乙酸乙酯之無色結晶 0.08g(26%)。

1H-NMR(CDCl3)： δ 1.25 (3H，t，J=7.0Hz)，1.28-1.48 (2H，m)，1.66-1.96 (5H，m)，3.04-3.21 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.94-4.07 (2H，m)，4.08-4.25 (4H，m)，6.73-6.92 (3H，m)，7.17-7.34 (2H，m)，7.36-7.47 (2H，m)，7.48-7.64 (4H，m)，7.79 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 258

3-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啉-1-基]甲基}-5-甲苯酚之製造



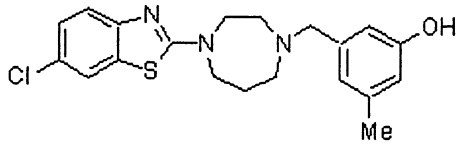
令乙酸 3-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啉-1-基]甲基}-5-甲苯酯 1.97g(4.88mmol)、2N-氫氧化鈉水溶液(10ml)及甲醇(20ml)之混合物，於 40℃下攪拌 1 小時。減壓蒸除溶劑，殘渣加水及 2N-鹽酸水溶液以中和後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。殘渣以矽膠柱層析(乙酸乙酯)精製，得 3-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啉-1-基]甲基}-5-甲苯酚之無色無晶型固體 1.83g(100%)。

^{1}H-NMR(CDCl3)： δ2.29 (3H，s)，2.57 (4H，t，J=5Hz)，3.47 (2H，s)，3.67 (4H，t，J=5Hz)，6.59 (1H，s)，6.67 (2H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.45 (1H，d，

J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

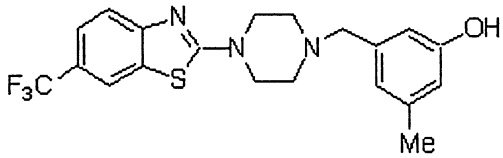
以下依實施例 258 同樣方法，得實施例 259～286 記載化合物。

實施例 259



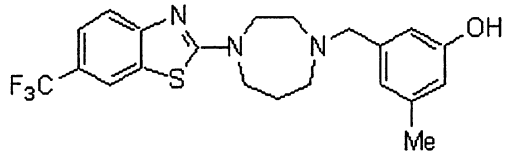
產率：85%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.74 (1H，brs)，1.96-2.05 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.67 (2H，t，J=5.1Hz)，2.75-2.79 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.68-3.74 (4H，m)，6.55 (1H，s)，6.61 (1H，s)，6.65 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.43 (1H，d，J=8.4Hz)，7.54 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 260



產率：100%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.29 (3H，s)，2.61 (4H，t，J=5Hz)，3.50 (2H，s)，3.71 (4H，t，J=5Hz)，6.60 (1H，s)，6.69 (2H，s)，7.52 (1H，d，J=7.5Hz)，7.58 (1H，d，J=7.5Hz)，7.85 (1H，s).

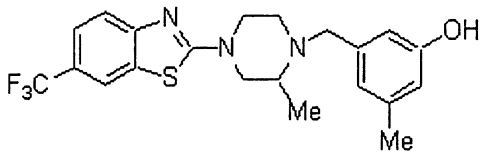
實施例 261



產率：71%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.00-2.10 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.65-2.75 (2H，m)，2.80-2.90 (2H，m)，3.57

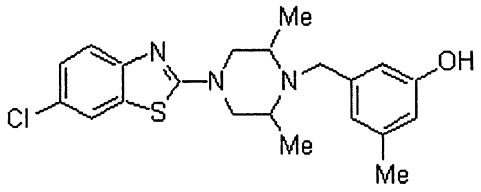
(2H，s)，3.70-3.90 (4H，m)，6.56 (1H，s)，6.65-6.70 (2H，m)，7.45-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 262



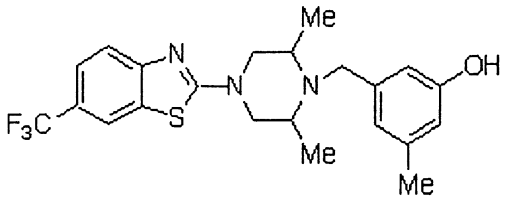
產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3H，d，J=6Hz)，1.64 (1H，brs)，2.25-2.29 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.60-2.70 (1H，m)，2.80-2.83 (1H，m)，3.13 (1H，d，J=13.5Hz)，3.17-3.25 (1H，m)，3.40-3.50 (1H，m)，3.73-3.83 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，6.57 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.69 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 263



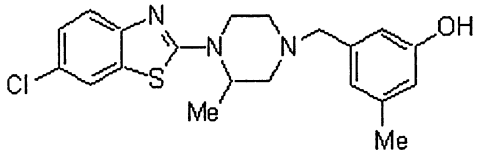
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.11 (6H，d，J=6Hz)，2.28 (3H，s)，2.70-2.85 (2H，m)，2.95-3.10 (2H，m)，3.70-3.90 (4H，m)，6.53 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 264



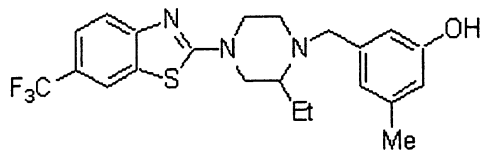
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.10 (6H，d，J=6Hz)，2.28 (3H，s)，2.70-2.85 (2H，m)，3.00-3.15 (2H，m)，3.75 (2H，s)，3.82-3.94 (2H，m)，5.53 (1H，brs)，6.52 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 265



產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.42 (3H，d，J=7Hz)，2.20-2.28 (1H，m)，2.28 (3H，s)，2.30-2.45 (1H，m)，2.70-2.85 (1H，m)，2.90-3.00 (1H，m)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.45-3.55 (1H，m)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80-3.90 (1H，m)，4.15-4.25 (1H，m)，6.60 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.77 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

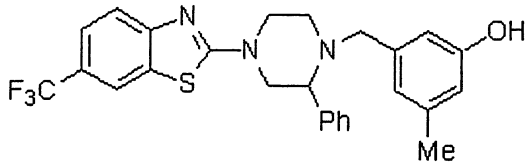
實施例 266



產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.55-1.78 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.30-2.40 (1H，m)，2.48-2.56 (1H，m)，2.79-2.83 (1H，m)，3.18

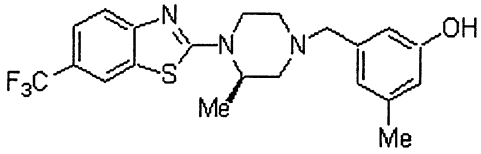
(1H，d，J=13.5Hz)，3.37-3.56 (2H，m)，3.65-3.77 (1H，m)，3.82 (1H，dd，J=13，3Hz)，3.93 (1H，d，J=13.5Hz)，6.57 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 267



產率：99 %，1H-NMR(CDCl3)： δ2.27 (3H，s)，2.27-2.35 (1H，m)，2.77 (1H，d，J=13.5Hz)，3.02 (1H，d，J=11.5Hz)，3.28-3.50 (3H，m)，3.75 (1H，d，J=13.5Hz)，3.98 (1H，d，J=11Hz)，4.10-4.18 (1H，m)，5.61 (1H，brs)，6.54 (1H，s)，6.61 (1H，s)，6.64 (1H，s)，7.30-7.43 (3H，m)，7.45-7.60 (4H，m)，7.86 (1H，s).

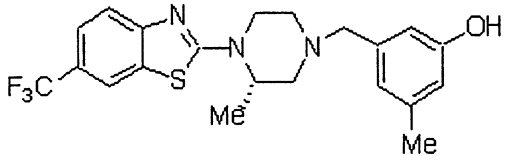
實施例 268



產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.42 (3H，d，J=6.5Hz)，2.18 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.29 (3H，s)，2.29-2.40 (1H，m)，2.74 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.39 (1H，d，J=13Hz)，3.47 (1H，d，J=13Hz)，3.55 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.90 (1H，d，J=13Hz)，4.16-4.29 (1H，m)，6.58 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，

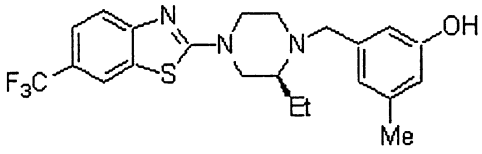
J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 269



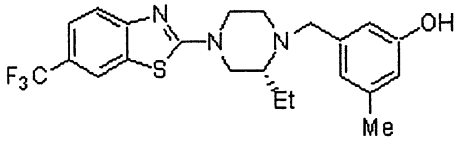
產率：quant. %，1H-NMR(CDCl3)： δ1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.14-2.41 (5H，m)，2.71-2.80 (1H，m)，2.86-2.92 (1H，m)，3.35-3.59 (3H，m)，3.85-3.97 (1H，m)，4.17-4.29 (1H，m)，6.58 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.48-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 270



產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.00 (3H，t，J=7.5Hz)，1.55-1.75 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.29-2.38 (1H，m)，2.47-2.57 (1H，m)，2.78-2.88 (1H，m)，3.17 (1H，d，J=13.5Hz)，3.37-3.55 (2H，m)，3.65-3.85 (2H，m)，3.93 (1H，d，J=13.5Hz)，6.57 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.69 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

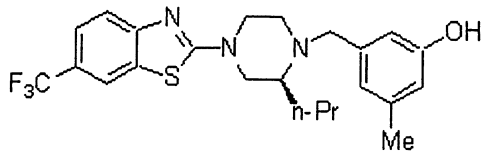
實施例 271



產率：92%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.57-1.79 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.29-2.40 (1H，m)，

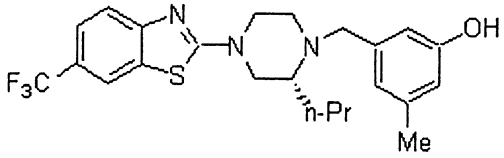
2.46-2.58 (1H，m)，2.77-2.89 (1H，m)，3.18 (1H，d，J=13Hz)，3.32-3.58 (2H，m)，3.65-3.87 (2H，m)， 3.93 (1H，d，J=13Hz)，6.57 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.69 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 272



產率：95%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，t，J=7.5Hz)，1.30-1.70 (4H，m)，2.29 (3H，s)，2.29-2.39 (1H，m)，2.55-2.65 (1H，m)，2.79-2.88 (1H，m)，3.19 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41 (1H，dd，J=12.5，8Hz)，3.48-3.58 (1H，m)，3.65-3.75 (1H，m)，3.82 (1H，dd，J=12.5，2.5Hz)，3.92 (1H，d，J=13.5Hz)，6.57 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.51 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

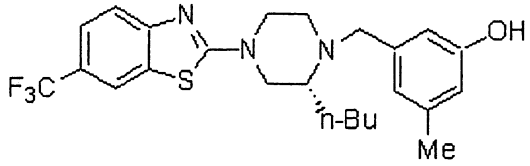
實施例 273



產率：98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.30-1.41 (1 H，m)，1.48-1.63 (3 H，m)，2.29 (3 H，s)，2.29-2.36 (1 H，m)，2.56-2.62 (1 H，m)，2.79-2.86 (1 H，m)，3.19 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.41 (1 H，dd，J = 7.8，12.9 Hz)，3.50-3.57 (1 H，m)，3.69-3.81 (2 H，m)

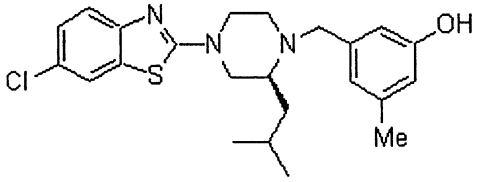
，3.92 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，6.67 (1 H，s)，6.68 (2 H，s)，7.50-7.59 (2 H，m)，7.84 (1 H，s)

實施例 274



產率：98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，t，J=7Hz)，1.26-1.75 (6H，m)，2.30 (3H，s)，2.30-2.40 (1H，m)，2.52-2.63 (1H，m)，2.77-2.87 (1H，m)，3.19 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35-3.45 (1H，m)， 3.47-3.57 (1H，m)，3.65-3.75 (1H，m)，3.81 (1H，dd，J=12.5，2.5Hz)，3.92 (1H，d，J=13.5Hz)，5.49 (1H，brs)，6.57 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.69 (1H，s)，7.52 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz)

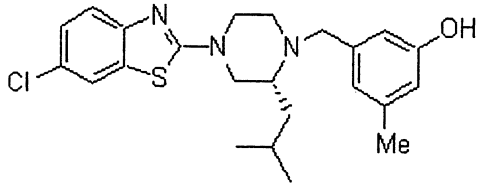
實施例 275



產率：96%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.32-1.46 (1H，m)，1.47-1.59 (1H，m)，1.62-1.78 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.33-2.45 (1H，m)，2.62-2.74 (1H，m)，2.75-2.87 (1H，m)，3.27 (1H，d，J=13.5Hz)，3.36 (1H，dd，J=12.5，7.5Hz)，3.55-3.65 (2H，m)，3.70-3.79 (1H，m)，3.86 (1H，d，J=13.5Hz)，6.56 (1H，s)，6.69 (2H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，

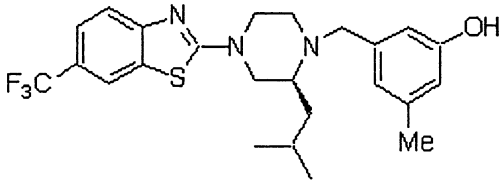
J=2Hz).

實施例 276



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.30-1.59 (2H，m)，1.62-1.79 (1H，m)，2.18 (1H，s)，2.29 (3H，s)，2.30-2.45 (1H，m)，2.60-2.72 (1H，m)，2.75-2.88 (1H，m)，3.27 (1H，d，J=13.5Hz)，3.29-3.42 (1H，m)，3.53-3.65 (2H，m)，3.74 (1H，dd，J=12.5，3.5Hz)，3.86 (1H，d，J=13.5Hz)，6.56 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

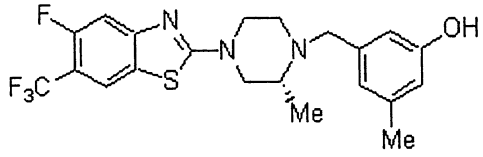
實施例 277



產率：98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.37-1.45 (1H，m)，1.46-1.60 (1H，m)，1.64-1.77 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.36-2.47 (1H，m)，2.64-2.75 (1H，m)，2.78-2.90 (1H，m)，3.29 (1H，d，J=13.5Hz)，3.42 (1H，dd，J=12.5，7.5Hz)，3.65 (2H，t，J=5Hz)， 3.78 (1H，dd，J=13，3Hz)，3.86 (1H，d，J=13.5Hz)， 6.57 (1H，s)，6.70 (2H，s)，7.51 (1H

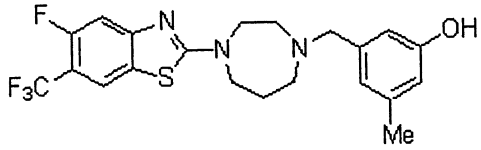
，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 278



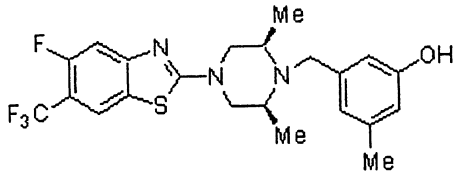
產率：99%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，2.22-2.28 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.59-2.70 (1H，m)，2.83 (1H，dt，J=12，3.5Hz)， 3.13 (1H，d，J=13.5Hz)，3.21 (1H，dd，J=11，8.5Hz)， 3.39-3.50 (1H，m)，3.72-3.83 (1H，m)，3.84-3.93 (1H，m)，3.97 (1H，d，J=13.5Hz)，6.56 (1H，s)，6.65 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.73 (1H，d，J=7Hz).

實施例 279



產率：quant.%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.00-2.14 (2H，m)，2.22 (3H，s)，2.68-2.93 (4H，m)，3.53-3.95 (6H，m)，6.60 (2H，s)， 6.72(1H，s)，7.24 (1H，d，J=11.5Hz)，7.72 (1H，d，J=7.0Hz)，7.85 (1H，s).

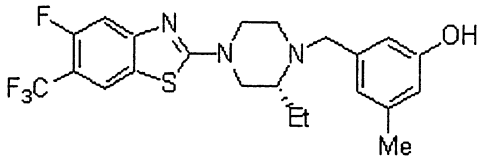
實施例 280



產率：89%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.13 (6H，d，J=6.0Hz)，2.29 (3H，s)，2.72-2.88 (2H，m)，3.01-3.19 (2H，m)，

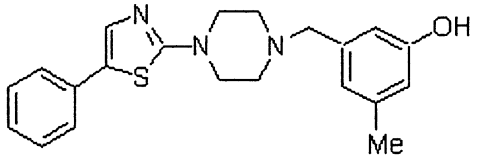
3.77 (2H，s)，3.89 (2H，d，J=12.0Hz)，6.52 (1H，s)，6.70 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=11.5Hz)，7.75 (1H，d，J=6.5Hz).

實施例 281



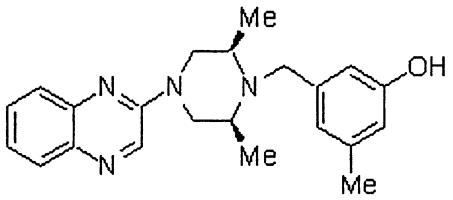
產率：95%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.48-1.80 (2H，m)，2.25-2.40 (1H，m)，2.30 (3H，s)，2.46-2.58 (1H，m)，2.78-2.89 (1H，m)，3.19 (1H，d，J=13.5Hz)，3.32-3.57 (2H，m)，3.64-3.75 (1H，m)，3.76-3.87 (1H，m)，3.93 (1H，d，J=13.5Hz)，6.57 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=11.5Hz)，7.74 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 282



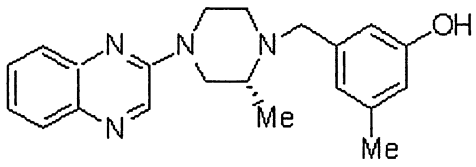
產率：quant%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.23 (3H，s)，2.62-2.80 (4H，m)，3.52-3.73 (6H，m)，6.63 (1H，s)，6.65 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.20 (1H，t，J=7.5Hz)，7.31 (2H，t，J=7.5Hz)，7.35-7.44 (3H，m)，8.70 (1H，brs).

實施例 283



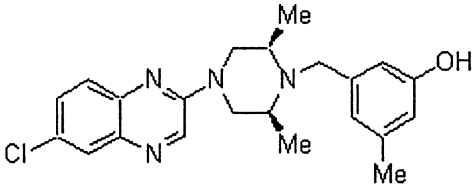
產率：93%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.13 (6H，d，J=6.0Hz)，2.29 (3H，s)，2.65-2.80 (2H，m)，2.90 (2H，t，J=11.5Hz)，3.76 (2H，s)，4.29 (2H，d，J=13.0Hz)，6.54 (1H，s)，6.70 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.34-7.43 (1H，m)，7.53-7.62 (1H，m)，7.69 (1H，d，J=8.0Hz)，7.88 (1H，d，J=8.0Hz)，8.55 (1H，s).

實施例 284



產率：93%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.25 (3H，d，J=5.5Hz)，2.21-2.34 (1H，m)，2.29 (3H，s)，2.54-2.70 (1H，m)，2.83-2.94 (1H，m)，3.07-3.22 (1H，m)，3.14 (1H，d，J=13.5Hz)，3.30-3.45 (1H，m)，4.02 (1H，d，J=13.5Hz)，4.06-4.17 (1H，m)，4.18-4.28 (1H，m)，6.58 (1H，s)，6.66-6.74 (2H，m)，7.34-7.43 (1H，m)，7.53-7.61 (1H，m)，7.68 (1H，dd，J=8.5，1.0Hz)，7.88 (1H，dd，J=8.5，1.0Hz)，8.55 (1H，s).

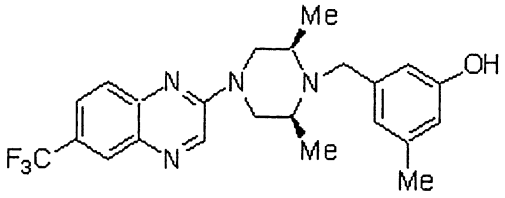
實施例 285



產率：88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.16 (6H，d，J=6.0Hz)，2.29 (3H，s)，2.65-2.83 (2H，m) 2.94 (2H，t，J=11.5Hz)，3.77 (2H，s)，4.30 (2H，d，J=14.0Hz)，6.52 (1H，s)，6.72 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.50 (1H，dd，

J=9.0，2.5Hz)，7.60 (1H，d，J=9.0Hz)，7.85 (1H，d，J=2.5Hz)，8.54 (1H，s).

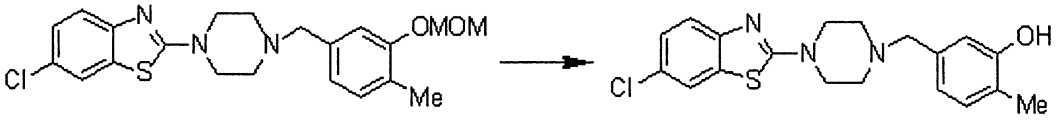
實施例 286



產率：97%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.17 (6H，d，J=6.0Hz)，2.28 (3H，s)，2.66-2.83 (2H，m)，2.90-3.06 (2H，m)，3.79 (2H，s)，4.34 (2H，d，J=13.0Hz)，6.55 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.72 (2H，s)，8.14 (1H，s)，8.59 (1H，s).

實施例 287

5-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}-2-甲苯酚之製造



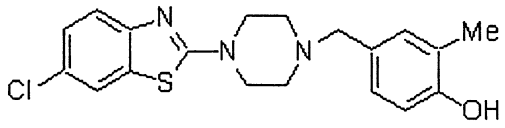
令 6-氯-2-[4-(2-甲氧甲氧基-3-甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 1.70g (4.067mmol)、4N 鹽酸/二噁烷溶液 8.5ml 之混合物，於 60℃攪拌 2 小時。冷却後，令反應液於減壓下濃縮、残渣加飽和碳酸氫鈉水溶液以鹼化後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。結晶以二異丙醚洗淨，得 5-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}-2-甲苯酚之無色結晶 1.33g(87%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.24 (3H，s)，2.55 (4H，t，J=5Hz)，3.46 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，5.95 (1H，brs)，

6.76 (1H，d，J=7.5Hz)，6.81 (1H，s)，7.07 (1H，d，J=7.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.45 (1H，d，J=8Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

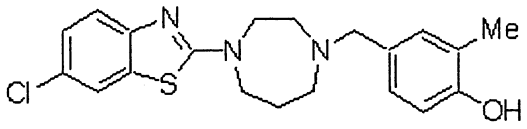
以下依實施例 287 同樣方法，得實施例 288～292 記載化合物。

實施例 288



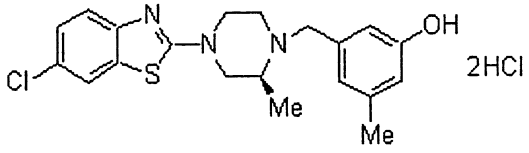
產率：100%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.12 (3H，s)，3.08-3.18 (2H，m)，3.39 (2H，d，J = 12.0 Hz)，3.65 (2H，t，J = 12.0 Hz)，4.13-4.21 (4H，m)，6.85 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.22 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.28 (1H，s)，7.28 (1H，m)，7.49 (1H，d，J = 8.7Hz)，7.99 (1H，d，J = 2.1Hz).

實施例 289



產率：80%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.12 (3H，s)，2.16-2.26 (2H，m)，3.03-3.15 (2H，m)，3.49-3.76 (4H，m)，4.02 (4H，s) 6.83 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.19 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.25 (1H，s)，7.31 (1H，dd，J = 2.4，8.7 Hz)，7.45 (1H，d，J = 9.7 Hz)，7.95 (1H，d，J = 2.4 Hz).

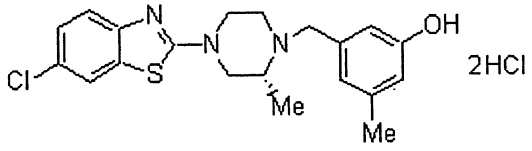
實施例 290



產率：77%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.59 (3 H，d，J =

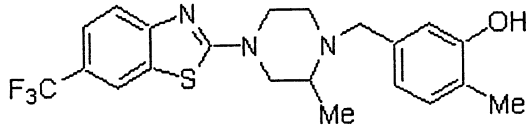
6.3 Hz)，2.24 (3 H，s)，3.12 (2 H，br)，3.54 (1 H，br)，3.65 (2 H，br)，3.89-3.96 (1 H，m)，4.09 (1 H，d，J = 14.1 Hz)，4.21 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，4.63 (1 H，d，J = 11.2 Hz)，6.68 (1 H，s)，6.81 (1 H，s)，6.88 (1 H，s)，7.34 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.50 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，8.00 (1 H，d，J = 2.1 Hz)，11.6 (1 H，s)

實施例 291



產率：84%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.58 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.24 (3 H，s)，3.16 (2 H，br)，3.53 (1 H，br)，3.64 (1 H，br)，3.89-3.96 (2 H，m)，4.08 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，4.21 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，4.63 (1 H，d，J = 12.0 Hz)，6.68 (1 H，s)，6.81 (1 H，s)，6.87 (1 H，s)，7.34 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.50 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，8.00 (1 H，d，J = 2.1 Hz)，11.6 (1 H，br)

實施例 292

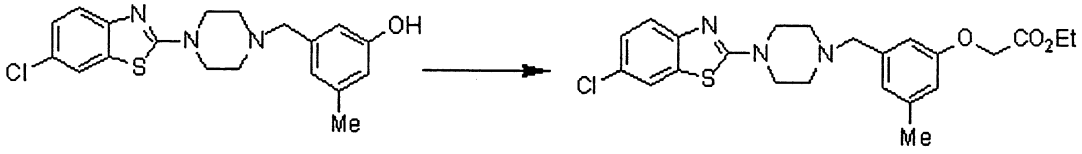


產率：84%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，2.24 (3H，s)，2.25-2.33 (1H，m)，2.59-2.70 (1H，m)，2.81 (1H，dt，J=12，3Hz)，3.14 (1H，d，J=13.5Hz)，3.15-3.25 (1H，m)，3.39-3.50 (1H，m)，3.73-3.83 (1H，m)，3.84-3.94 (1H，m)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，5.18

(1H，brs)，6.79 (1H，d，J=7.5Hz)，6.80 (1H，s)，7.07 (1H，d，J=7.5Hz)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 293

{ 3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基] -5-甲基}苯氧乙酸乙酯之製造

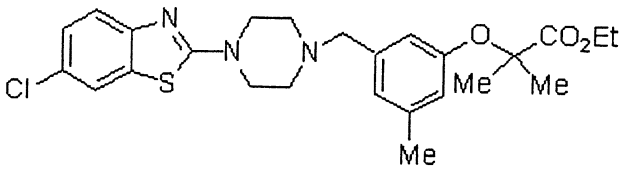


令 3-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡1-基]甲基}-5-甲苯酚 0.50g(1.34mmol)、溴乙酸乙酯 0.22ml(2.01mmol)、碳酸銫 0.65g(2.01mmol)之無水 N，N-二甲基甲醯胺 5ml 之混合物，於 50℃下攪拌 17 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得{ 3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基] -5-甲基}苯氧乙酸乙酯之淡黃色油狀物 0.48g(78%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.28 (3H，t，J=7Hz)，2.32 (3H，s)，2.56 (4H，t，J=5Hz)，3.49 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)，6.64 (1H，s)，6.74 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

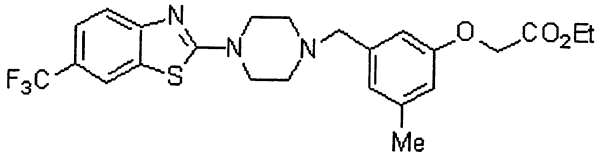
以下依實施例 293 同樣方法，得實施例 294～329 記載化合物。

實施例 294



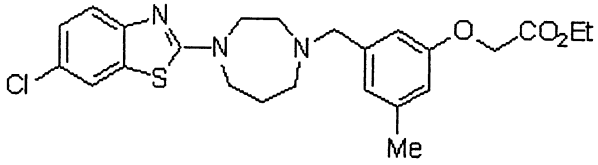
產率：84%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.27 (3H，t，J=7Hz)，1.59 (6H，s)，2.29 (3H，s)，2.55 (4H，t，J=5Hz)，3.46 (2H，s)，3.62 (4H，t，J=5Hz)，4.26 (2H，q，J=7Hz)，6.55 (1H，s)，6.60 (1H，s)，6.77 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 295



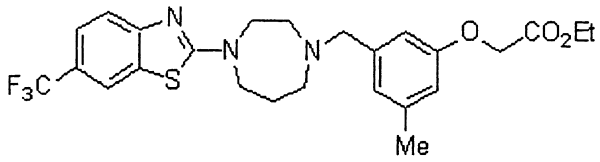
產率：78%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.31 (3H，t，J=7Hz)，2.32 (3H，s)，2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.50 (2H，s)，3.68 (4H，t，J=5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.62 (2H，s)，6.65 (1H，s)，6.74 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.50-7.60 (2H，m)，7.85 (1H，s).

實施例 296



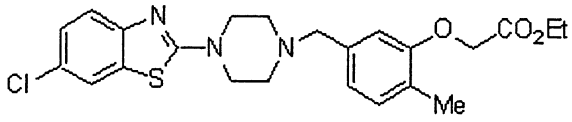
產率：93%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30 (3H，t，J=6.9Hz)，1.98-2.05 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.67 (2H，t，J= 5.1Hz)，2.77-2.81(2H，m)，3.57 (2H，s)，3.71-3.75 (4H，m)，4.27 (2H，q，J=7.2Hz)，4.60 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.73 (1H，s)，6.76 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.7，2.4Hz)，7.42 (1H，d，J=8.4Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 297



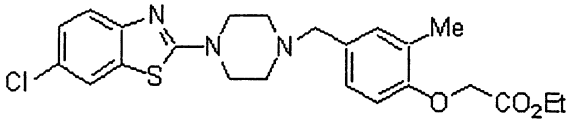
產率：66%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.29 (3H，t，J=7Hz)，1.98-2.06 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.68 (2H，t，J=5.5Hz)，2.81 (2H，t，J=5.5Hz)，3.57 (2H，s)，3.70-3.85 (4H，m)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.60 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.73 (1H，s)，6.76 (1H，s)，7.48-7.58 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 298



產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.29 (3H，t，J=7Hz)，2.28 (3H，s)，2.55 (4H，t，J=5Hz)，3.50 (2H，s)，3.62 (4H，t，J=5Hz)，4.26 (2H，q，J=7Hz)，4.65 (2H，s)，6.74 (1H，s)，6.84 (1H，d，J=7.5Hz)，7.10 (1H，d，J=7.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

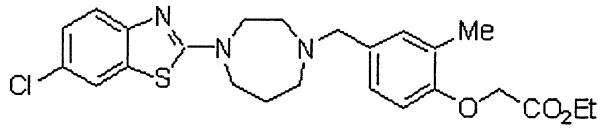
實施例 299



產率：84%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30 (3H，t，J = 7.2 Hz)，2.30 (3H，s)，2.55 (4H，t，J = 5.1 Hz)，3.46 (2H，s)，3.62 (4H，t，J = 5.1 Hz)，4.27 (2H，q，J = 7.2 Hz)，4.64 (2H，s)，6.66 (1H，dd，J = 8.1 Hz)，7.07 (1H，d，J =

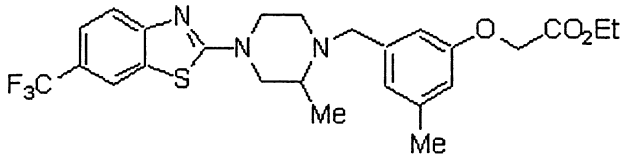
8.1 Hz)，7.13 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J = 8.4，2.1Hz)，7.43 (1H，dd，J = 8.1 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.1Hz)

實施例 300



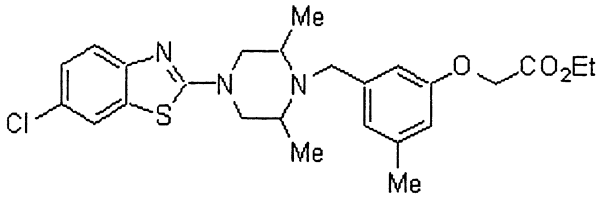
產率：90%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30 (3H，t，J = 7.2 Hz)，1.98-2.05 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.67 (2H，t，J = 5.1 Hz)，2.78 (2H，t，J = 5.1 Hz)，3.54 (2H，s)，3.71-3.78 (4H，m)，4.27 (2H，q，J = 7.2 Hz)，4.63 (2H，s)，6.64 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.05 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.11 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J = 8.7，2.1 Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1H，d，J= 2.1 Hz).

實施例 301



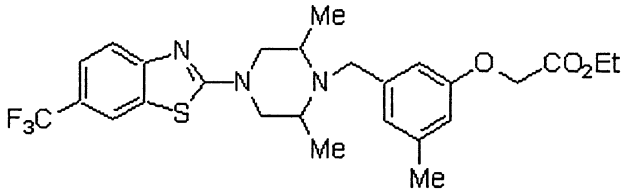
產率：92%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，2.20-2.32 (1H，m)，2.33 (3H，s)，2.60-2.70 (1H，m)，2.77-2.85 (1H，m)， 3.05-3.25 (2H，m)，3.35-3.50 (1H，m)，3.70-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.75 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 302



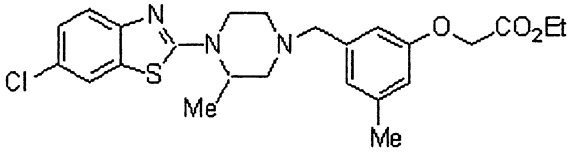
產率：74%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.10 (6H，d，J=6Hz)，1.30 (3H，t，J=7Hz)，2.31 (3H，s)，2.70-2.85 (2H，m)，3.01 (1H，d，J=10.5Hz)，3.05 (1H d，J=10.5Hz)，3.76 (2H，s)，3.80-3.90 (2H，m)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.60 (2H，s)，6.57 (1H，s)，6.78 (1H，s)，6.83 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 303



產率：93%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.12 (6H，d，J=6Hz)，1.30 (3H，t，J=7Hz)，2.31 (3H，s)，2.70-2.90 (2H，m)，3.00-3.15 (2H，m)，3.77 (2H，s)，3.85-3.95 (2H，m)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.60 (2H，s)，6.57 (1H，s)，6.78 (1H，s)，6.84 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

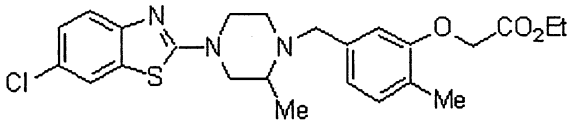
實施例 304



產率：95%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.30 (3H，t，J=7Hz)，1.41 (3H，d，J=7Hz)，2.21 (1H，td，J=12，3.5Hz)，

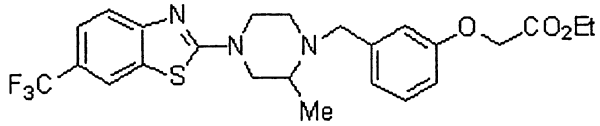
2.25-2.35 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.73 (1H，d，J=11Hz)，2.90 (1H，d，J=11Hz)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.48 (1H，td，J=12，3.5Hz)，3.52 (1H，d，J=13.5Hz)，3.85 (1H，d，J=12Hz)，4.15-4.25 (1H，m)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)，6.64 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 305



產率：43%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，1.30 (3H，t，J=7Hz)，2.20-2.27 (1H，m)，2.28 (3H，s)，2.60-2.70 (1H，m)，2.75-2.85 (1H，m)，3.10-3.25 (2H，m)， 3.35-3.50 (1H，m)，3.68-3.78 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，4.01 (1H，d，J=13Hz)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.65 (2H，s)，6.74 (1H，s)，6.85 (1H，d，J=7.5Hz)，7.11 (1H，d，J=7.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

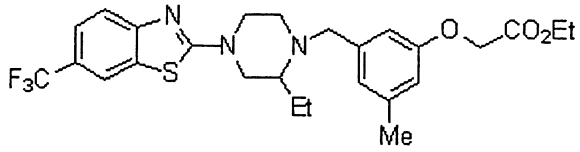
實施例 306



產率：79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.22 (3H，d，J=6.5Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，2.23-2.35 (1H，m)， 2.60-2.73 (1H，m)，2.75-2.90 (1H，m)，3.15-3.25 (2H，m)， 3.40-3.50 (1H，m)，3.70-3.82 (1H，m)， 3.85-3.95 (1H，m)，

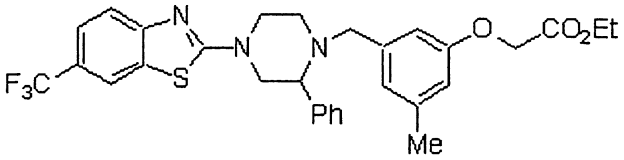
4.03 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.63 (2H，s)，6.80 (1H，dd，J=8，1.5Hz)，6.93-7.02 (2H，m)，7.25 (1H，t，J=8Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 307



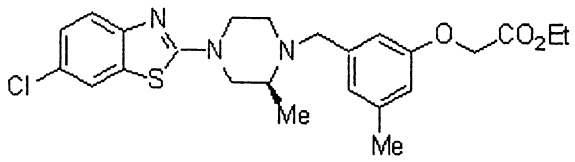
產率：81%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，1.58-1.79 (2H，m)，2.31 (3H，s)，2.31-2.38 (1H，m)，2.47-2.58 (1H，m)，2.78-2.88 (1H，m)，3.23 (1H，d，J=13.5Hz)，3.36-3.58 (2H，m)，3.64-3.75 (1H，m)，3.84 (1H，d，J=11Hz)，3.95 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.62 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.77 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s)

實施例 308



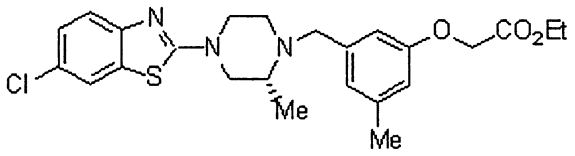
產率：91%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.31 (3H，t，J=7Hz)，2.25-2.35 (4H，m)，2.82 (1H，d，J=13.5Hz)，3.01 (1H，d，J=11.5Hz)，3.25-3.50 (3H，m)，3.79 (1H，d，J=13.5Hz)，4.00-4.10 (2H，m)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.60 (2H，s)，6.59 (1H，s)，6.70 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.30-7.45 (3H，m)，7.50-7.58 (4H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 309



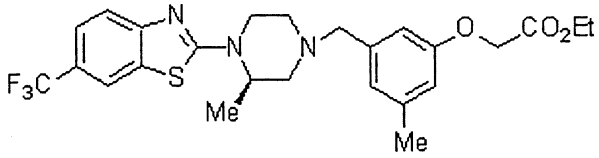
產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，1.31 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，2.22-2.31 (1 H，m)，2.32 (3 H，s)，2.58-2.68 (1 H，m)，2.83 (1 H，dt，J = 3.3，12.3 Hz)，3.12-3.19 (2 H，m)，3.34-3.43 (1 H，m)，3.71 (1 H，d，J = 12.3 Hz)，3.86 (1 H，d，J = 10.5 Hz)，3.99 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.28 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，4.61 (2 H，s)，6.63 (1 H，s)，6.75 (1H，s)，6.78 (1 H，s)，7.23 (1 H，d，J = 2.4，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.55 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

實施例 310



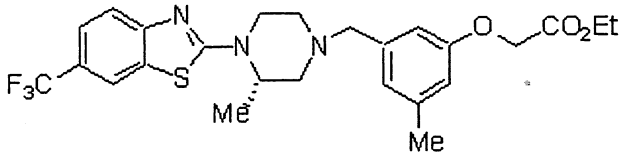
產率：70%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，1.30 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，2.23-2.32 (1 H，m)，2.32 (3 H，s)，2.58-2.67 (1 H，m)，2.80 (1 H，d，J = 3.3，12.3 Hz)，3.12-3.19 (2 H，m)，3.35-3.42 (1H，m)，3.71 (1 H，dt，J = 12.0 Hz)，3.86 (1 H，dt，J = 12.0 Hz)，3.99 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，4.28 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，4.61 (2 H，s)，6.63 (1 H，s)，6.75 (1 H，s)，6.78 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 311



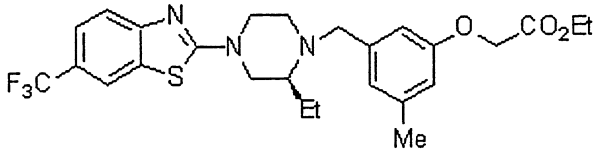
產率：89%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.30 (3H，t，J=7Hz)，1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.31 (3H，s)，2.31-2.40 (1H，m)，2.73 (1H，d，J=11Hz)，2.91 (1H，d，J=11Hz)，3.40 (1H，d，J=13Hz)，3.46-3.51 (1H，m)， 3.53 (1H，d，J=13Hz)， 3.85-3.95 (1H，m)，4.20-4.27 (1H，m)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.62 (2H，s)，6.65 (1H，s)，6.77 (1H，s)，6.79 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 312



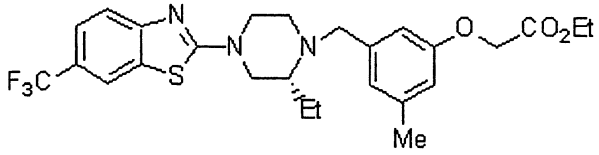
產率：84%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.31 (3H，t，J=7.0Hz)，1.43 (3H，d，J=6.5Hz)，2.16-2.28 (1H，m)，2.30-2.39 (1H，m)，2.33 (3H，s)，2.70-2.78 (1H，m)，2.87-2.96 (1H，m)，3.40 (1H，d，J=13.5Hz)， 3.45-3.58 (2H，m)，3.86-3.97 (1H，m)，4.18-4.30 (1H，m)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.62 (2H，s)，6.65 (1H，s)，6.75-6.82 (2H，m)，7.48-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 313



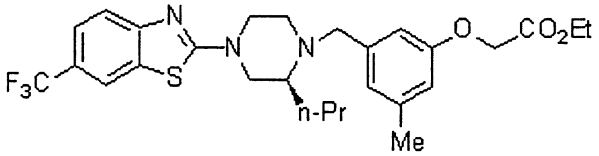
產率：86%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，1.57-1.78 (2H，m)，2.30-2.33 (1H，m)，2.34 (3H，s)，2.48-2.60 (1H，m)，2.78-2.90 (1H，m)，3.17 (1H，d，J=13.5Hz)，3.37-3.58 (2H，m)，3.62-3.73 (1H，m)，3.79-3.88 (1H，m)，3.95 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 314



產率：85%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.02 (3H，t，J=7.5Hz)，1.29 (3H，t，J=7Hz)，1.58-1.78 (2H，m)，2.04 (3H，s)，2.05-2.15 (1H，m)，2.48-2.58 (1H，m)，2.79-2.89 (1H，m)，3.23 (1H，d，J=13.5Hz)，3.42 (1H，dd，J=12.5，8Hz)，3.47-3.56 (1H，m)，3.63-3.72 (1H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，3.95 (1H，d，J=13.5Hz)，4.27 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.77 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

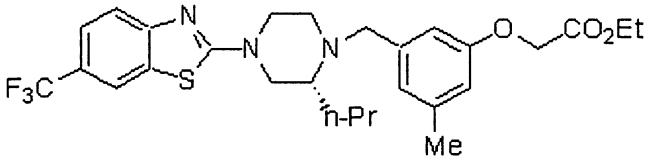
實施例 315



產率：60%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.95 (3H，t，J=7.0Hz)

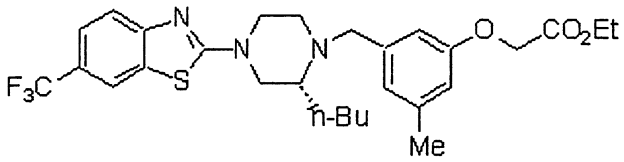
，1.22-1.68 (4H，m)，1.31 (3H，t，J=7.0Hz)，2.27-2.40 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.54-2.65 (1H，m)，2.76-2.89 (1H，m)，3.25 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41 (1H，dd，J=13.0，7.5Hz)，3.48-3.59 (1H，m)，3.60-3.71 (1H，m)，3.83 (1H，dd，J=12.5，3.5Hz)，3.93 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 316



產率：90%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.95 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.31 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.33-1.62 (4 H，m)，2.32 (3 H，s)，2.32-2.38 (1 H，m)，2.57-2.62 (1 H，m)，2.79-2.86 (1 H，m)，3.24 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，3.41 (1 H，dd，J = 7.8，12.6 Hz)，3.38-3.44 (1 H，m)，3.64-3.69 (1 H，m)，3.83 (1 H，dd，J = 3.0，12.6 Hz)，3.93 (1 H，d，J = 13.5 Hz)，4.28 (2 H，q，J = 7.2 Hz)，4.61 (2 H，s)，6.63 (1 H，s)，6.77 (2 H，d，J = 6.3 Hz)，7.53-7.55 (2 H，m)，7.83 (1 H，s)

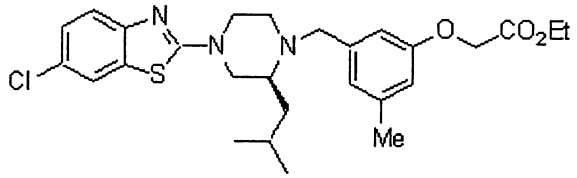
實施例 317



產率：64%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (3H，t，J=7.0Hz)

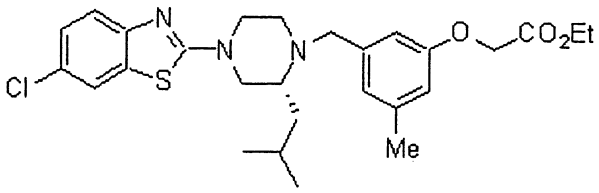
，1.22-1.75 (6H，m)，1.31 (3H，t，J=7.0Hz)，2.27-2.39 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.51-2.64 (1H，m)，2.76-2.88 (1H，m)，3.24 (1H，d，J=13.0Hz)，3.41 (1H，dd，J=13.0，7.5Hz)，3.47-3.59 (1H，m)，3.61-3.72 (1H，m)，3.84 (1H，dd，J=13.0，3.0Hz)，3.94 (1H，d，J=13.0Hz)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 318



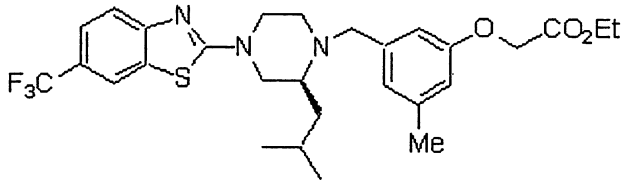
產率：83%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.30 (3H，t，J=7Hz)，1.35-1.45 (1H，m)，1.46-1.58 (1H，m)，1.65-1.80 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.33-2.44 (1H，m)，2.62-2.73 (1H，m)，2.75-2.86 (1H，m)，3.30 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35 (1H，dd，J=13，6.5Hz)，3.58 (2H，t，J=5Hz)，3.75 (1H，dd，J=13，6.5Hz)，3.87 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)， 6.62 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 319



產率：68%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=7.0Hz)，1.20-1.44 (1H，m)，1.30 (3H，t，J=6.5Hz)，1.45-1.80 (2H，m)，2.27-2.47 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.61-2.72 (1H，m)，2.75-2.88 (1H，m)，3.25-3.41 (2H，m)，3.58 (2H，t，J=5.0Hz)，3.75 (1H，dd，J=12.5，3.5Hz)，3.87 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (2H，s)，6.62 (1H，s)，6.76 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.0Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

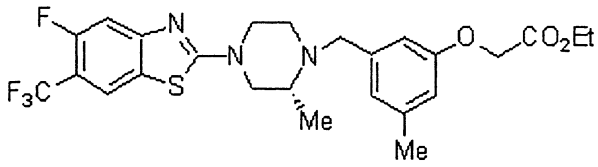
實施例 320



產率：85%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，d，J=6.5Hz)，0.95 (3H，d，J=6.5Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，1.34-1.45 (1H，m)，1.45-1.55 (1H，m)，1.65-1.80 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.35-2.46 (1H，m)，2.64-2.75 (1H，m)，2.78-2.88 (1H，m)，3.32 (1H，d，J=13.5Hz)，3.42 (1H，dd，J=13，6.5Hz)，3.60-3.67 (2H，m)，3.79 (1H，dd，J=13，3.5Hz)，3.87 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.61 (2H，s)， 6.63 (1H，s)，6.77 (1H，s)，6.79 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，

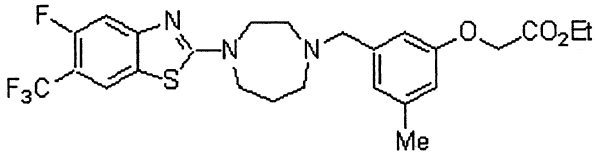
J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 321



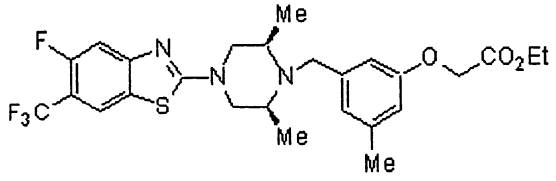
產率：98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.21 (3H，d，J=6Hz)，1.31 (3H，t，J=7Hz)，2.20-2.32 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.59-2.70 (1H，m)，2.75-2.88 (1H，m)， 3.16 (1H，d，J=13.5Hz)， 3.17-3.25 (1H，m)，3.48-3.50 (1H，m)，3.69-3.80 (1H，m)，3.85-3.95 (1H，m)，3.98 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7Hz)，4.62 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.75 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=12Hz)，7.74 (1H，d，J=7Hz).

實施例 322



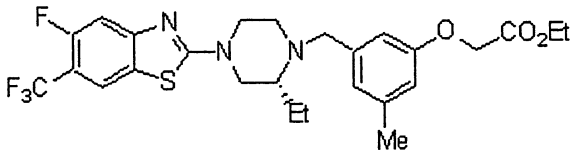
產率：69%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.30 (3H，t，J=7.0Hz)，1.96-2.08 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.63-2.71 (2H，m)，2.74-2.84 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.60-3.89 (4H，m)，4.27 (2H，q，J=7.0Hz)，4.60 (2H，s)，6.62 (1H，s)，6.73 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=7.0Hz)，7.75 (1H，d，J=11.5Hz).

實施例 323



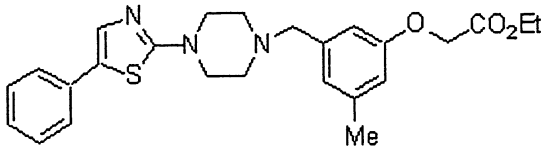
產率：75%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.12 (6H，d，J=6.0Hz)，1.30 (3H，t，J=7.0Hz)，2.32 (3H，s)，2.72-2.86 (2H，m)，3.07 (1H，d，J=13.0Hz)，3.11 (1H，d，J=13.0Hz)，3.77 (2H，s)，3.89 (2H，d，J=11.0Hz)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.60 (2H，s)，6.57 (1H，s)，6.78 (1H，s)，6.84 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=11.5Hz)，7.75 (1H，d，J=6.0Hz).

實施例 324



產率：79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.01 (3H，t，J=7.5Hz)，1.31 (3H，t，J=7.0Hz)，1.50-1.80 (2H，m)，2.26-2.39 (1H，m)，2.32 (3H，s)，2.47-2.58 (1H，m)，2.77-2.88 (1H，m)，3.24 (1H，d，J=13.5Hz)，3.36-3.57 (2H，m)，3.61-3.73 (1H，m)，3.77-3.88 (1H，m)，3.94 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (2H，s)，6.62 (1H，s)，6.73-6.82 (2H，m)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.74 (1H，d，J=7.0Hz)

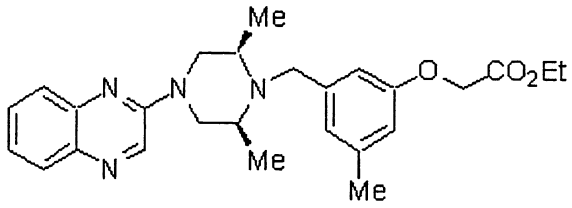
實施例 325



產率：71%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.29 (3H，t，J=7.0Hz)，2.31 (3H，s)，2.54 (4H，t，J=5.0Hz)，3.47 (2H，s)，3.52 (4H，t，J=5.0Hz)，4.26 (2H，q，J=7.0Hz)，4.60 (2H

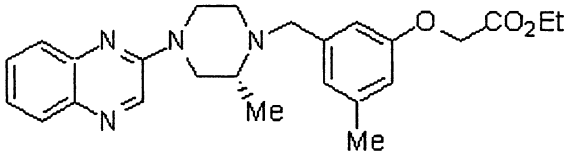
，s），6.64（1H，s），6.74（1H，s），6.78（1H，s），7.18（1H，tt，J=7.5，1.5Hz），7.26-7.35（2H，m），7.37-7.44（3H，m）.

實施例 326



產率：74%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.15（6H，d，J=7.0Hz），1.30（3H，t，J=7.0Hz），2.32（3H，s），2.68-2.83（2H，m），2.93（1H，d，J=13.0Hz），2.96（1H，d，J=13.0Hz），3.78（2H，s），4.26-4.38（2H，m），4.27（2H，q，J=7.0Hz），4.61（2H，s），6.57（1H，s），6.80（1H，s），6.86（1H，s），7.34-7.43（1H，m），7.52-7.62（1H，m），7.67（1H，dd，J=8.5，1.5Hz），7.87（1H，dd，J=8.5，1.5Hz），8.56（1H，s）.

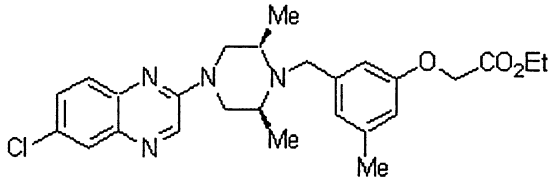
實施例 327



產率：79%，1H-NMR(CDCl3)：δ1.25（3H，d，J=6.0Hz），1.31（3H，t，J=7.0Hz），2.20-2.32（1H，m），2.33（3H，s），2.55-2.68（1H，m），2.85（1H，dt，J=12.0，3.5Hz），3.14（1H，d，J=13.0Hz），3.16（1H，d，J=13.5Hz），3.30-3.43（1H，m），4.02（1H，d，J=13.0Hz），4.04-4.15（1H，m），4.17-4.26（1H，m），4.28（2H，q，J=7.0Hz），4.62

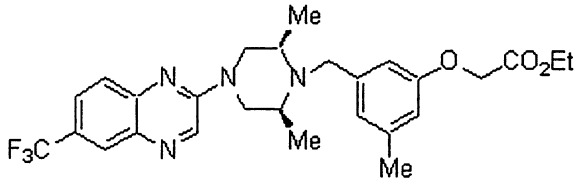
(2H，s)，6.63 (1H，s)，6.77 (1H，s)，6.80 (1H，s)，7.34-7.42 (1H，m)，7.52-7.61 (1H，m)，7.67 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.87 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，8.55 (1H，s).

實施例 328



產率：74%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.15 (6H，d，J=6.0Hz)，1.30 (3H，t，J=7.0Hz)，2.32 (3H，s)，2.67-2.81 (2H，m)，2.93 (1H，d，J=13.0Hz)，2.97 (1H，d，J=13.0Hz)，3.78 (2H，s)，4.24-4.35 (2H，m)，4.27 (2H，q，J=7.0Hz)，4.61 (2H，s)，6.66 (1H，s)，6.79 (1H，s)，6.86 (1H，s)，7.50 (1H，dd，J=9.5，2.0Hz)，7.59 (1H，d，J=9.5Hz)，7.85 (1H，d，J=2.0Hz)，8.54 (1H，s).

實施例 329

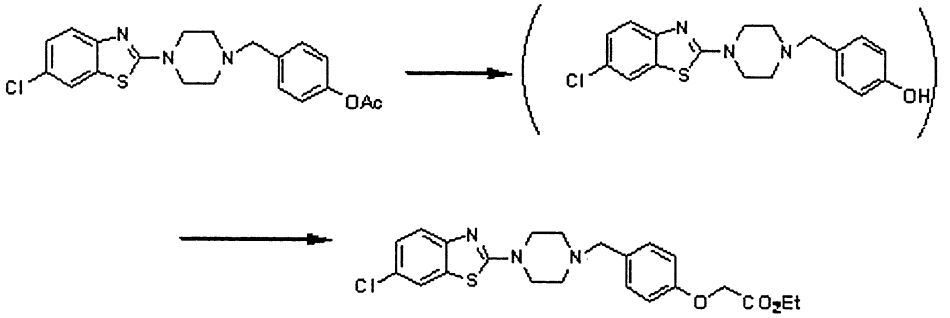


產率：51%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.15 (6H，d，J=6.0Hz)，1.29 (3H，t，J=7.0Hz)，2.31 (3H，s)，2.65-2.79 (2H，m)，2.95 (1H，d，J=13.0Hz)，2.99 (1H，d，J=13.0Hz)，3.76 (2H，s)，4.26 (2H，q，J=7.0Hz)，4.35 (2H，d，J=12.0Hz)，4.62 (2H，s)，6.58 (1H，s)，6.79 (1H，s)，6.86 (1H，s)，7.69 (1H，s)，7.70 (1H，s)，8.13 (1H，s)

，8.59 (1H，s).

實施例 330

4-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}苯氧乙酸乙酯之製造

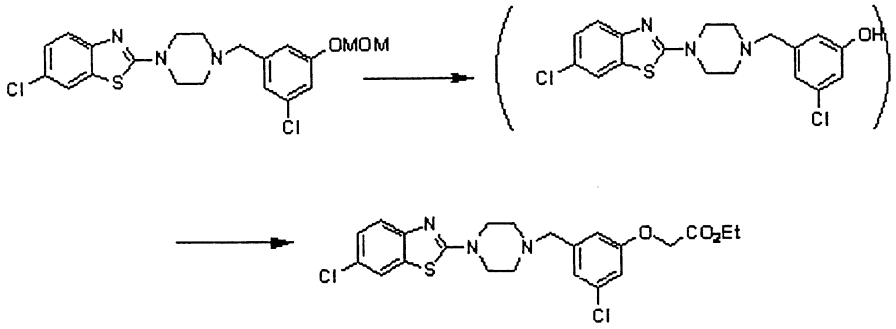


令乙酸 4-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}苯酯 0.33g(0.834mmol)、氫氧化鋰 0.04g(0.831mmol)及 THF8ml 之混合物，於室温下攪拌 5 小時。令反應液減壓蒸除溶劑後，残渣加溴乙酸乙酯 0.14ml(1.26mmol)、碳酸銫 0.41g(1.26mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 4ml，於室温下攪拌 17 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，残渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得 4-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}苯氧乙酸乙酯之無色油狀物 0.35g(93%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ1.31 (3H，t，J = 7.2 Hz)，2.55 (4H，t，J = 5.1 Hz)，3.50 (2H，s)，3.62 (4H，t，J = 5.1 Hz)，4.28 (2H，q，J = 7.2 Hz)，4.66 (2H，s)，6.88 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.22-7.26 (4H，m)，7.43 (1H，d，J = 8.1 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.1 Hz).

實施例 331

3-氯-5-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}苯氧乙酸乙酯之製造



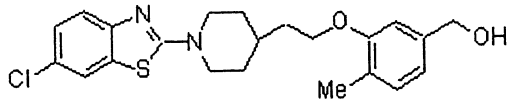
令 3-氯-5-[4-(2-甲氧甲氧基-3-甲苄基)哌啡-1-基]苯并噻唑 0.15g (0.346mmol)、4N 鹽酸/二噁烷溶液 8.5ml 之混合物，於 60℃攪拌 2 小時。冷却後，令反應液於減壓下濃縮。殘渣加溴乙酸乙酯 0.05ml(0.451mmol)、碳酸銫 0.50g(1.56mmol)及無水 N，N-二甲基甲醯胺 3ml，於室温下攪拌 17 小時。反應液加水及乙酸乙酯以萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得 3-氯-5-{[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基}苯氧乙酸乙酯之無色油狀物 0.13g(77%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ1.31 (3H，t，J = 6.9 Hz)，2.56 (4H，t，J = 5.1 Hz)，3.49 (2H，s)，3.63 (4H，t，J = 5.1 Hz)，4.28 (2H，q，J = 6.9 Hz)，4.61 (2H，s)，6.87 (1H，t，J = 1.5 Hz)，6.84 (1H，s)，6.99 (1H，t，J = 1.5 Hz)，7.24 (1H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.44 (1H，d，J = 8.7 Hz)，7.55 (1H，dd，J = 2.1 Hz)

實施例 332

使用實施例 217 爲原料，依實施例 129 同樣方法，得以

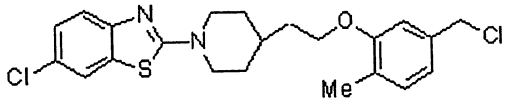
下化合物。



產率：84%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.31-1.50 (2H，m)，1.65 (1H，s)，1.74-1.96 (5H，m)，2.21 (3H，s)，3.07-3.20 (2H，m)，4.02-4.18 (4H，m)，4.65 (2H，d，J=5.5Hz)，6.83 (1H，d，J=7.5Hz)，6.86 (1H，s)，7.12 (1H，d，J=7.5Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 333

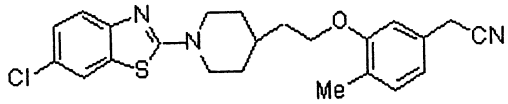
使用實施例 332 爲原料，依實施例 154 同樣方法，得以下化合物。



產率：79%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.33-1.52 (2H，m)，1.78-1.98 (5H，m)，2.21 (3H，s)，3.08-3.21 (2H，m)，4.03-4.17 (4H，m)，4.50 (2H，s)，6.82-6.90 (2H，m)，7.11 (1H，d，J=7.5Hz)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 334

使用實施例 333 爲原料，依實施例 179 同樣方法，得以下化合物。

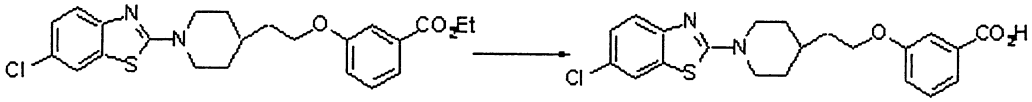


產率：96%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.34-1.52 (2H，m)，1.77-1.97 (5H，m)，2.21 (3H，s)，3.08-3.22 (2H，m)，3.72

(2H，s)，4.01-4.19 (4H，m)，6.75-6.81 (2H，m)，7.13 (1H，d，J=7.5Hz)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 335

3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯甲酸之製造

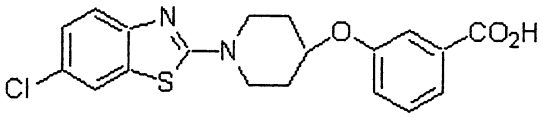


令 3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯甲酸乙酯 0.30g(6.671mmol)、2N-氫氧化鈉水溶液 1.5ml 及甲醇 3ml 之混合物，於 60℃下攪拌 1 小時。令反應液於減壓下濃縮，残渣加水及 2N 鹽酸水溶液以中和。濾取析出結晶，以水及二異丙醚洗淨後，得 3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}苯甲酸之無色結晶 0.26g(93%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.39 (2H，m)，1.66-1.93 (5H，m)，3.10-3.26 (2H，m)，3.94-4.16 (4H，m)，7.20 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.27 (1H，d，J=8.5，2.0Hz)，7.36-7.47 (3H，m)，7.52 (1H，d，J=7.5Hz)，7.89 (1H，d，J=2.0Hz).

以下依實施例 335 同樣方法，得實施例 336～489 記載化合物。

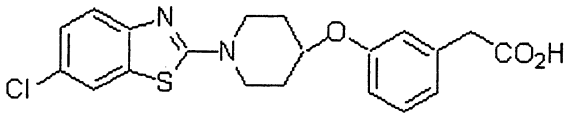
實施例 336



產率：18%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.68-1.84 (2H，m)，

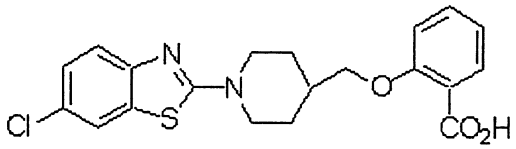
2.00-2.15 (2H，m)，3.50-3.64 (2H，m)，3.78-3.92 (2H，m)，4.68-4.81 (1H，m)，7.12-7.18 (1H，m)，7.26-7.39 (2H，m)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.48-7.55 (2H，m)，7.91 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 337



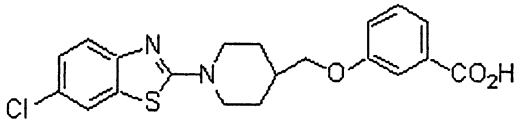
產率：27%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.66-1.83 (2H，m)，2.00-2.15 (2H，m)，3.48-3.64 (4H，m)，3.78-3.93 (2H，m)，4.62-4.75 (1H，m)，6.80-6.98 (3H，m)，7.19-7.28 (1H，m)，7.29 (1H，dd，J=8.5，2.5Hz)，7.44(1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2.5Hz)，12.29 (1H，s).

實施例 338



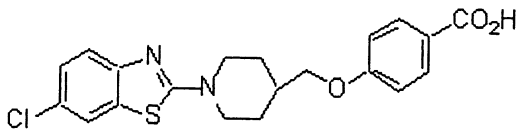
產率：84%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.35-1.55 (2H，m)，1.85-2.00 (2H，m)，2.00-2.20 (1H，m)，3.10-3.30 (2H，m)，3.94 (2H，d，J=6Hz)，4.00-4.15 (2H，m)，6.98 (1H，t，J=7.5Hz)，7.10 (1H，d，J=7.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.47 (1H，t，J=7.5Hz)，7.61 (1H，d，J=7.5Hz)，7.89 (1H，d，J=2Hz)，12.50 (1H，brs).

實施例 339



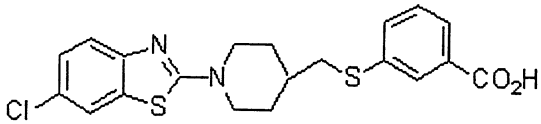
產率：84%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.30-1.50 (2H，m)，1.80-1.95 (2H，m)，2.00-2.15 (1H，m)，3.15-3.30 (2H，m)，3.93 (2H，d，J=6Hz)，4.00-4.15 (2H，m)，7.20 (1H，dd，J=8，2.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.35-7.45 (3H，m)，7.52 (1H，d，J=8Hz)，7.88 (1H，d，J=2Hz)，13.0 (1H，brs).

實施例 340



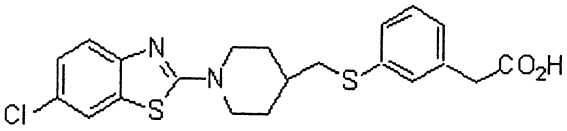
產率：59%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.30-1.50 (2H，m)，1.85-1.95 (2H，m)，2.00-2.20 (1H，m)，3.00-3.20 (2H，m)，3.96 (2H，d，J=6.5Hz)，4.04-4.14 (2H，m)，7.00 (2H，d，J=8Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (2H，d，J=8Hz)，7.89 (1H，d，J=1.5Hz).

實施例 341



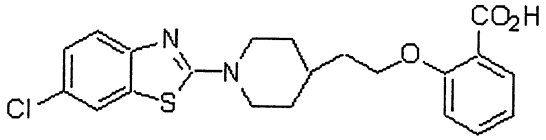
產率：88%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.20-1.45 (2H，m)，1.70-1.90 (1H，m)，1.90-2.05 (2H，m)，3.02 (2H，d，J=7Hz)，3.10-3.25 (2H，m)，3.95-4.10 (2H，m)，7.70 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.44 (1H，t，J=7.5Hz)，7.59 (1H，d，J=7.5Hz)，7.73 (1H，d，J=7.5Hz)，7.83 (1H，s)，7.88 (1H，d，J=2Hz)，13.40 (1H，brs).

實施例 342



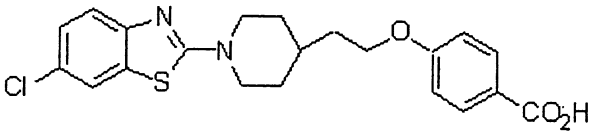
產率：32%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.30-1.48 (2H，m)，1.70-1.90 (1H，m)，1.85-2.05 (2H，m)，2.88 (2H，d，J=7Hz)，3.02-3.15 (2H，m)，3.63 (2H，s)，4.05-4.18 (2H，m)，7.05-7.15 (1H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.25-7.30 (3H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2Hz).

實施例 343



產率：88%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.38 (2H，m)，1.71 (2H，q，J=6.0Hz)，1.78-1.94 (3H，m)，3.09-3.23 (2H，m)，3.95-4.07 (2H，m)，4.10 (2H，t，J=6.0Hz)，6.99 (1H，td，J=7.5，1.5Hz)，7.14 (1H，d，J=7.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.48 (1H，td，J=1.5，7.5Hz)，7.60 (1H，dd，J=7.5，1.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz)，12.55 (1H，br).

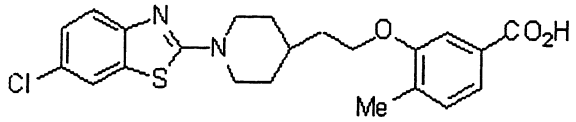
實施例 344



產率：82%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.39 (2H，m)，1.68-1.92 (5H，m)，3.10-3.26 (2H，m)，3.08-4.08 (2H，m)，4.12 (2H，t，J=6.0Hz)，7.03 (2H，d，J=9.0Hz)，

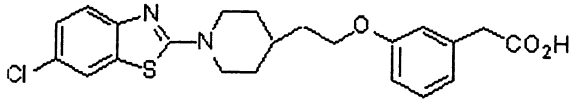
7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz)，7.88 (2H，d，J=9.0Hz)，12.62 (1H，br).

實施例 345



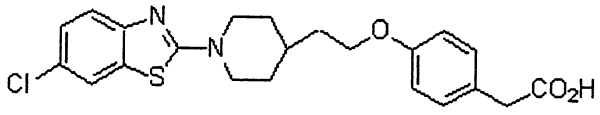
產率：75%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.22-1.40 (2H，m)，1.70-1.92 (5H，m)，2.21 (3H，s)，3.12-3.24 (2H，m)，3.96-4.08 (2H，m)，4.09 (2H，t，J=6.0Hz)，7.25 (1H，d，J=8.0Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.43(2H，m)，7.88(1H，d，J=2.0Hz).

實施例 346



產率：78%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.18-1.38 (2H，m)，1.64-1.91 (5H，m)，3.11-3.24 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.96-4.07 (4H，m)，6.78-6.87 (3H，m)，7.21 (1H，t，J=7.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40(1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz)，12.31 (1H，brs).

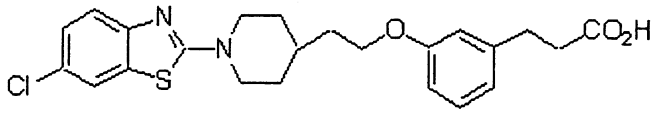
實施例 347



產率：84%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ1.19-1.39(2H，m)，1.64-1.92(5H，m)，3.09-3.28 (2H，m)，3.47 (2H，s)，3.95-4.10 (4H，m)，6.80 (2H，d，J=8.5Hz)，7.15 (2H，d，J=8.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d

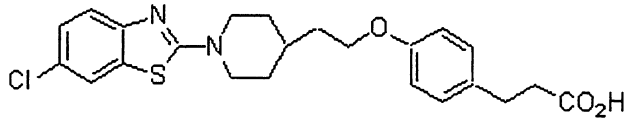
，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 348



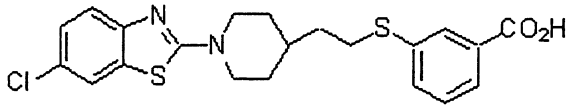
產率：35%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.18-1.37 (2H，m)，1.68-1.91 (5H，m)，2.77 (2H，t，J=7.5Hz)，3.09-3.43(4H，m)，3.94-4.06 (4H，m)，6.71-6.83 (3H，m)，7.16 (1H，t，J=8.0Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 349



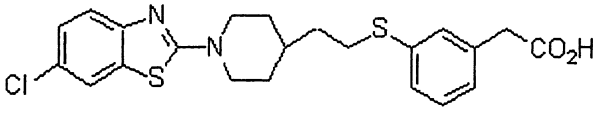
產率：27%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.42 (2H，m)，1.68-1.94 (5H，m)，2.47 (2H，t，J=7.5Hz)，2.80 (2H，t，J=7.5Hz)，3.10-3.23 (2H，m)，3.96-4.10 (4H，m)，6.84 (1H，t，J=7.5Hz)，6.96 (1H，d，J=7.5Hz)，7.12-7.21 (2H，m)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz)，12.09 (1H，s).

實施例 350



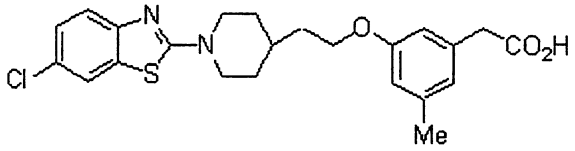
產率：27%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.14-1.31 (2H，m)，1.50-1.61(2H，m)，1.64-1.86(3H，m)，2.96-3.22 (4H，m)，3.93-4.03 (2H，m)，7.23-7.36 (3H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.67 (1H，d，J=7.0Hz)，7.81 (1H，s)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 351



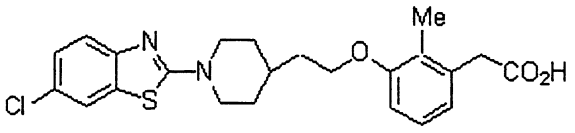
產率：72%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.12-1.32 (2H，m)，1.50-1.63 (2H，m)，1.64-1.87 (3H，m)，2.95-3.06 (2H，m)，3.07-3.22 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.92-4.08 (2H，m)，4.05 (1H，d，J=2.0Hz)，7.17-7.31 (4H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=7.5Hz)，12.36 (1H，brs).

實施例 352



產率：65%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.33 (2H，m)，1.73-1.90 (5H，m)，2.31 (3H，s)，3.14 (2H，t，J=12.6Hz)，3.58 (2H，s)，4.01 (2H，t，J=5.7 Hz)，4.11(2H，d，J=14.1Hz)，6.65 (2H，s)，6.70 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.4，2.1Hz)，7.43 (1H，d，J=8.4Hz)，7.54 (1H，d，J=2.1Hz)

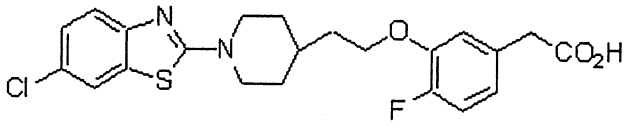
實施例 353



產率：90%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.23-1.36 (2H，m)，1.72-1.87 (5H，m)，2.07 (3H，s)，3.15-3.23 (2H，m)，3.56 (2H，s)，4.01 (4H，t，J=5.7Hz)，6.77 (1H，d，J=8.1Hz)，6.87 (1H，d，J=8.1Hz)，7.07 (1H，t，J=8.1Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.40 (1H，d，J=8.7 Hz)

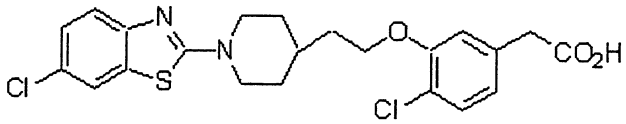
，7.89 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 354



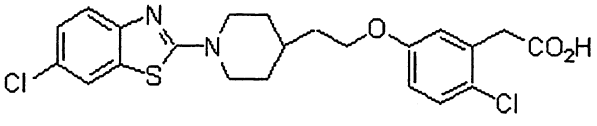
產率：65%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.35 (1H，m)，1.65-1.90 (6H，m)，3.10-3.25 (2H，m)，3.54 (2H，s)，3.95-4.15 (4H，m)，6.75-6.85 (1H，m)，7.10 (1H，dd，J=8，3.5Hz)，7.14 (1H，d，J=8Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2Hz)，12.34 (1H，brs).

實施例 355



產率：36%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.39 (2H，m)，1.66-1.93(5H，m)，3.08-3.23 (2H，m)，3.40 (2H，s)，3.94-4.13 (4H，m)，6.76-6.84 (1H，m)，7.06 (1H，s)，7.23-7.32 (2H，m)，7.36-7.43 (1H，m)，7.87 (1H，d，J=2.0Hz).

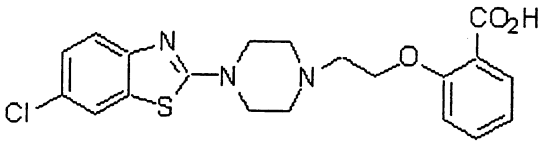
實施例 356



產率：59%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.17-1.37 (2H，m)，1.62-1.91 (5H，m)，3.09-3.25 (2H，m)，3.34(2H，s)，3.92-4.07 (4H，m)，6.75 (1H，dd，J=8.5，3.0Hz)，6.92 (1H，d，J=3.0Hz)，7.21 (1H，d，J=8.5Hz)，7.27 (1H，dd

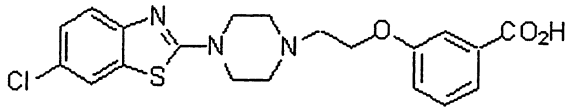
，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 357



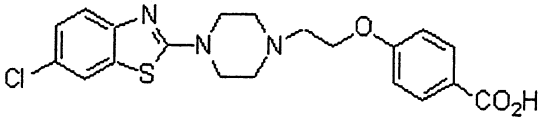
產率：63%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.69 (4H，t，J=4.5Hz)，2.80 (2H，t，J=5.5Hz)，3.56 (4H，t，J=4.5Hz)，4.22 (2H，t，J=5.5Hz)，7.01(1H，t，J=7.5Hz)，7.16 (1H，d，J=7.5Hz)，7.29 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.48 (1H，t，J=7.5Hz)，7.61 (1H，d，J=7.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 358



產率：31%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.65 (4H，t，J=5.0Hz)，2.80 (2H，t，J=5.5Hz)，3.57 (4H，t，J=5.0Hz)，4.15(2H，t，J=5.5Hz)，7.10 (1H，d，J=8.0Hz)，7.27-7.36 (2H，m)，7.41-7.52 (3H，m)，7.91 (1H，d，J=2.2Hz).

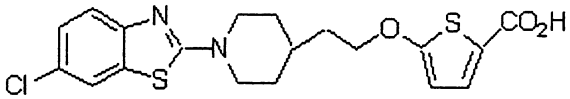
實施例 359



產率：50%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：δ2.64 (4H，t，J=5.0Hz)，2.80 (2H，t，J=5.5Hz)，3.57 (4H，t，J=5.0Hz)，4.20 (2H，t，J=5.5Hz)，7.03 (2H，d，J=9Hz)，7.29 (1H，dd，

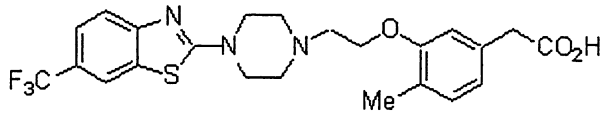
J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (2H，d，J=9.0Hz)，7.91 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 360



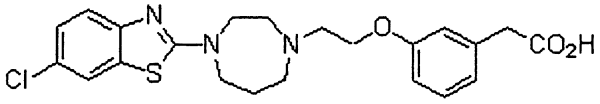
產率：29%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.36 (2H，m)，1.68-1.88 (5H，m)，3.00-3.25 (2H，m)，3.94-4.07 (2H，m)，4.20 (2H，t，J=6.0Hz)，6.41(1H，d，J=4.0Hz)，7.27(1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.44 (1H，d，J=4.0Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 361



產率：64%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.13 (3H，s)，2.68 (4H，t，J=5Hz)，2.82 (2H，t，J=5.5Hz)，3.47 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，4.10(2H，t，J=5.5Hz)，6.72 (1H，d，J=8Hz)，6.86 (1H，s)，7.05(1H，d，J=7.5Hz)，7.57 (2H，s)，8.25 (1H，s)，12.50 (1H，brs).

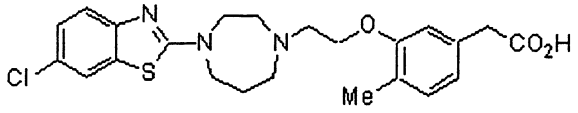
實施例 362



產率：25%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.88-1.94 (2H，m)，2.73-2.75(2H，m)，2.87 (2H，t，J=5.1Hz)，2.92-2.95 (2H，m)，3.25 (2H，s)，3.67-3.72 (4H，m)，4.01 (2H，t，J=5.7Hz)，6.68-6.82 (3H，m)，7.10 (1H，t，J=7.5Hz)，7.26 (1H，dd，J= 8.7，2.1Hz)，7.40 (1H，d，J=8.7Hz)，

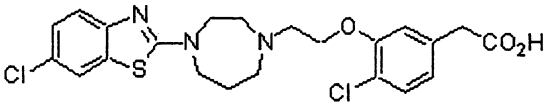
7.88 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 363



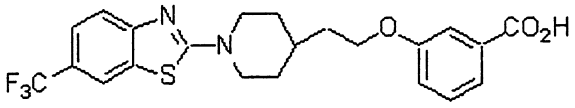
產率：68%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-1.95 (2H，m)，2.09 (3H，s)，2.75-2.82 (2H，m)，2.92 (2H，t，J=5.5Hz)，2.95-3.02 (2H，m)，3.49 (2H，s)，3.60-3.75 (4H，m)，4.03 (2H，t，J=5.5Hz)，6.71 (1H，d，J=7.5Hz)，6.83 (1H，s)，7.03 (1H，d，J=7.5Hz)，7.26 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=2Hz)，12.37 (1H，brs).

實施例 364



產率：67%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-1.95 (2H，m)，2.75-2.85 (2H，m)，2.93 (2H，t，J=5.5Hz)，2.95-3.05 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.60-3.80 (4H，m)，4.12 (2H，t，J=5.5Hz)，，6.83 (1H，dd，J=8，1.5Hz)，7.07(1H，d，J=1.5Hz)，7.25 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.33 (1H，d，J=8Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=2Hz)，12.37 (1H，brs).

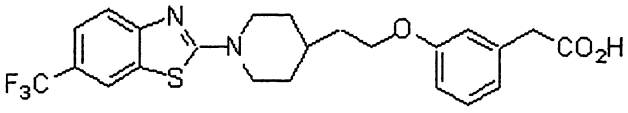
實施例 365



產率：45%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.39 (2H，m)，1.65-1.94 (5H，m)，3.17-3.32 (2H，m)，3.99-4.12 (4H，

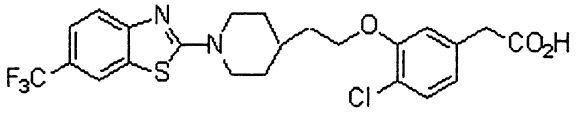
m)，6.92-6.99 (1H，m)，7.23 (1H，t，J=7.5Hz)，7.40-7.48 (2H，m)，7.51-7.59 (2H，m)，8.21 (1H，s).

實施例 366



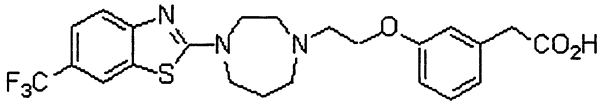
產率：48%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.38 (2H，m)，1.63-1.94 (5H，m)，3.13-3.30 (2H，m)，3.32 (2H，s)，3.93-4.13 (4H，m)，6.70-6.85 (3H，m)，7.13 (1H，t，J=8.0Hz)，7.49-7.60 (2H，m)，8.21 (1H，s).

實施例 367



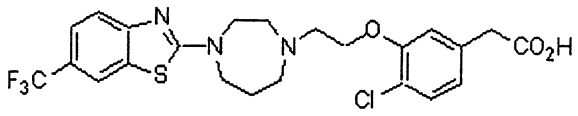
產率：82%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.17-1.42 (2H，m)，1.68-1.96 (5H，m)，3.13-3.30 (2H，m)，3.43(2H，s)，3.95-4.19 (4H，m)，6.81 (1H，d，J=7.5Hz)，7.07 (1H，s)，7.28 (1H，d，J=7.5Hz)，7.49-7.61 (2H，m)，8.21 (1H，s).

實施例 368



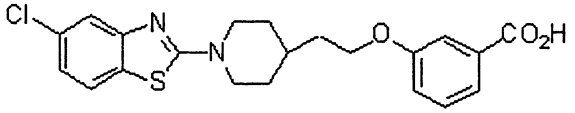
產率：77%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-2.00 (2H，m)，2.68-2.81 (2H，m)，2.82-3.03 (4H，m)，3.51 (2H，s)，3.60-3.89 (4H，m)，3.97-4.09 (2H，m)，6.75-6.90 (3H，m)，7.19 (1H，t，J=8.0Hz)，7.50-7.60 (2H，m)，8.22 (1H，s)，12.26 (1H，br).

實施例 369



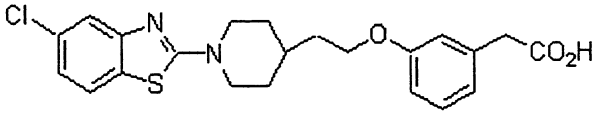
產率：78%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.84-1.98 (2H，m)，2.74-2.85 (2H，m)，2.86-3.07 (4H，m)，3.56 (2H，s)，3.60-3.85 (4H，m)，4.06-4.18 (2H，m)，6.83 (1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，7.07 (1H，d，J=2.0Hz)，7.33 (1H，d，J=8.0Hz)，7.51-7.57 (2H，m)，8.22 (1H，s)，12.35 (1H，br).

實施例 370



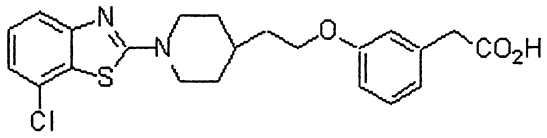
產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.19-1.39 (2H，m)，1.64-1.92(5H，m)，3.12-3.27 (2H，m)，3.96-4.08(4H，m)，6.80-6.87(1H，m)，7.06(1H，dd，J=8.0，2.0Hz)，7.15 (1H，t，J=8.0Hz)，7.38-7.47 (3H，m)，7.76 (1H，d，J=8.0Hz).

實施例 371



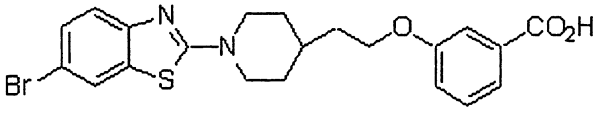
產率：87%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.19-1.40 (2H，m)，1.63-1.92(5H，m)，3.10-3.27 (2H，m)，3.51 (2H，s)，3.94-4.10 (4H，m)，6.77-6.86 (3H，m)，7.07 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.20 (1H，t，J=7.5Hz)，7.44 (1H，d，J=2.0Hz)，7.76 (1H，d，J=8.5Hz)，12.33 (1H，br).

實施例 372



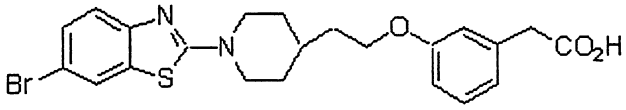
產率：36%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.39 (2H，m)，1.63-1.93 (5H，m)，3.12-3.28 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.95-4.12 (4H，m)，6.78-6.88 (3H，m)，7.13 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.20 (1H，t，J=7.5Hz)，7.31 (1H，d，J=8.0Hz)，7.39 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，12.31 (1H，s).

實施例 373



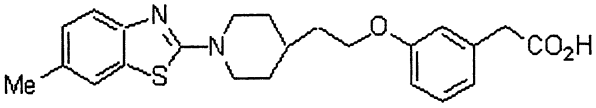
產率：89%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.19-1.39 (2H，m)，1.65-1.93 (5H，m)，3.10-3.25 (2H，m)，3.96-4.09 (4H，m)，6.87-6.94 (1H，m)，7.20 (1H，t，J=8.0Hz)，7.31-7.48 (4H，m)，8.00 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 374



產率：58%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.37 (2H，m)，1.63-1.91 (5H，m)，3.10-3.26 (4H，m)，3.92-4.07 (4H，m)，6.63-6.84 (3H，m)，7.08 (1H，t，J=8.0Hz)，7.31-7.42 (2H，m)，7.99 (1H，d，J=2.0Hz).

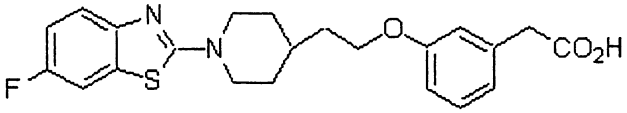
實施例 375



產率：46%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.36 (2H，m)，1.61-1.90 (5H，m)，2.32 (3H，s)，3.04-3.19 (2H，m)，

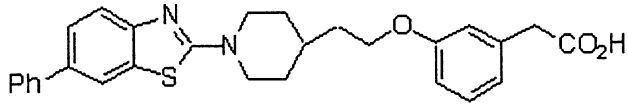
3.39 (2H，s)，3.91-4.07 (4H，m)，6.72-6.86 (3H，m)，7.06 (1H，d，J=8.5Hz)，7.16 (1H，t，J=8.0Hz)，7.31 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，s).

實施例 376



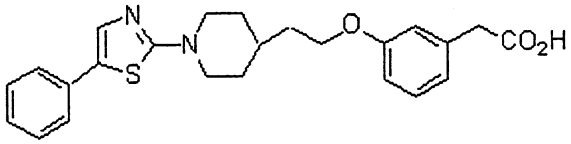
產率：83%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.39 (2H，m)，1.63-1.92(5H，m)，3.07-3.24 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.93-4.09 (4H，m)，6.77-6.78 (3H，m)，7.10(1H，td，J=9.0，2.5Hz)，7.21 (1H，t，J=8.0Hz)，7.41 (1H，dd，J=9.0，4.5Hz)，7.69 (1H，dd，J=9.0，2.5Hz)，12.34 (1H，br).

實施例 377



產率：51%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.18-1.35 (2H，m)，1.63-1.93 (5H，m)，3.09-3.26 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.95-4.13 (4H，m)，6.77-6.90 (3H，m)，7.20 (1H，t，J=8.0Hz)，7.31 (1H，t，J=8.0Hz)，7.43 (2H，t，J=8.0Hz)，7.48 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.66 (2H，d，J=8.0Hz)，8.07 (1H，s)，12.31(1H，br).

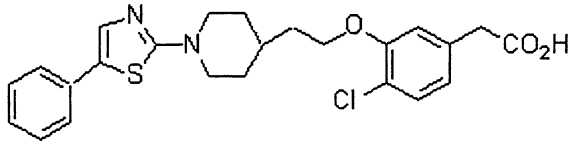
實施例 378



產率：77%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.19-1.40 (2H，m)，

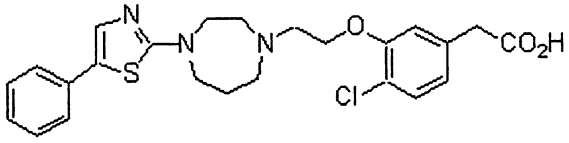
1.64-1.91(5H，m)，2.98-3.14 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.86-4.10 (4H，m)，6.78-6.90 (3H，m)，7.16-7.26 (2H，m)，7.31-7.34 (2H，m)，7.44-7.50 (2H，m)，7.58 (1H，s)，12.30 (1H，s).

實施例 379



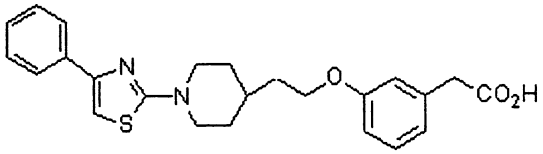
產率：76%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.22-1.41 (2H，m)，1.68-1.90(5H，m)，2.97-3.13 (2H，m)，3.56(2H，s)，3.86-3.99(2H，m)，4.06-4.16 (2H，m)，6.84 (1H，dd，J=8.0，1.5Hz)，7.09 (1H，d，J=1.5Hz)，7.20(1H，t，J=7.5Hz)，7.31-7.41 (3H，m)，7.43-7.51 (2H，m)，7.58 (1H，s).

實施例 380



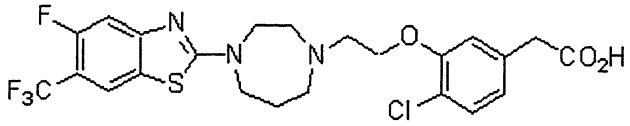
產率：69%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.83-1.95 (2H，m)，2.73-2.83 (2H，m)，2.87-3.00 (4H，m)，3.52-3.71 (6H，m)，4.12 (2H，m)，6.83 (1H，d，J=7.0Hz)，7.08 (1H，s)，7.18 (1H，t，J=7.5Hz)，7.28-7.38 (3H，m)，7.40-7.47 (2H，m)，7.56 (1H，s).

實施例 381



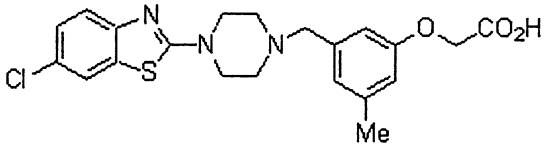
產率：79%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.20-1.41 (2H，m)，1.65-1.93 (5H，m)，3.05 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.90-4.10 (4H，m)，6.76-6.87 (3H，m)，7.16-7.32 (3H，m)，7.38 (2H，t，J=7.5Hz)，7.85 (2H，d，J=7.5Hz)，12.29 (1H，s).

實施例 382



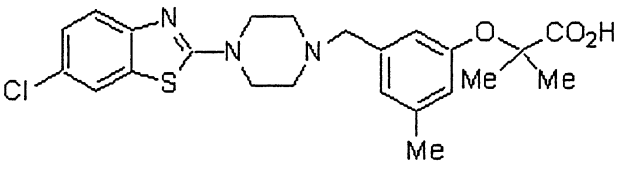
產率：54%，1H-NMR(CDCl3)： 1.88-2.03 (2H，m)，2.73-3.04 (6H，m)，3.30 (2H，s)，3.47-3.84 (4H，m)，3.86-4.02 (2H，m)，6.59 (1H，d，J=8.0Hz)，6.68 (1H，s)，7.07 (1H，d，J=8.0Hz)，7.20 (1H，d，J=11.5Hz)，7.68 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 383



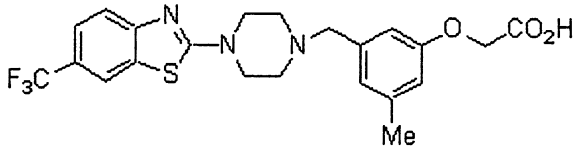
產率 12%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.25 (3H，s)，2.45-2.55 (4H，m)，3.44 (2H，s)，3.50-3.60 (4H，m)，4.47 (2H，s)，6.59 (1H，s)，6.65 (1H，s)，7.00(1H，s)，7.28(1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz).

實施例 384



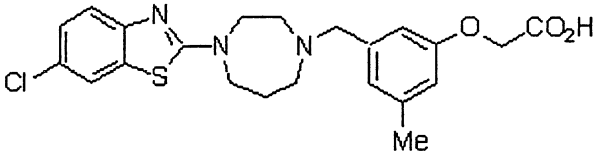
產率 68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ1.60 (6H，s)，2.23 (3H，s)，2.65 (4H，t，J=5Hz)，3.57 (2H，s)，3.62(4H，t，J=5Hz)，6.19 (1H，brs)，6.70-6.88 (3H，m)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

實施例 385



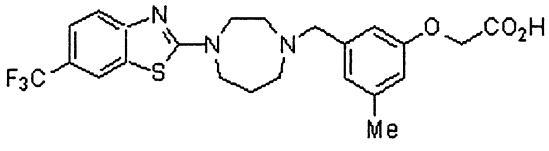
產率 64%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.24 (3H，s)，2.51 (4H，t，J=5.5Hz)，3.43 (2H，s)，3.62 (4H，t，J=5.5Hz)，4.10(2H，s)，6.53(1H，s)，6.61 (1H，s)，6.64(1H，s)，7.57 (2H，s)，8.24 (1H，s).

實施例 386



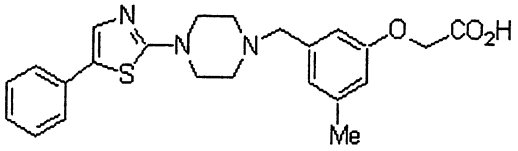
產率 96%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.89-1.97 (2H，m)，2.23 (3H，s)，2.60 (2H，t，J=4.2Hz)，2.74-2.77 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.68-3.70 (4H，m)，4.56 (2H，s)，6.58 (1H，s)，6.65 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.26 (1H，dd，J=9.0，2.1Hz)，7.39 (1H，d，J=8.7Hz)，7.86 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例 387



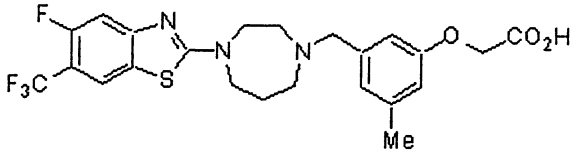
產率 98%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-2.00 (2H，m)，2.20 (3H，s)，2.55-2.65 (2H，m)，2.70-2.83 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.55-3.85 (4H，m)，4.14 (2H，s)，6.52 (1H，s)，6.58-6.65 (2H，m)，7.55 (2H，s)，8.22 (1H，s).

實施例 388



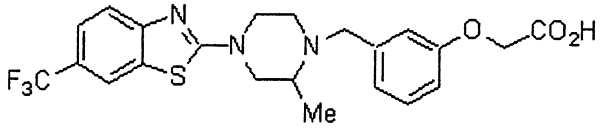
產率 59%，1H-NMR(CD3OD)： δ2.29 (3H，s)，2.60 (4H，t，J=5.0Hz)，3.46-3.57 (6H，m)，4.36 (2H，s)，6.69 (1H，s)，6.75 (2H，s)，7.21 (1H，t，J=7.5Hz)，7.33 (2H，t，J=7.5Hz)，7.41 (1H，s)，7.45 (2H，d，J=7.5Hz).

實施例 389



產率 67%，1H-NMR(CD3OD)： δ1.98-2.12 (2H，m)，2.27 (3H，s)，2.70-2.81 (2H，m)，2.84-2.94 (2H，m)，3.65 (2H，s)，3.67-3.93 (4H，m)，4.39 (2H，s)，6.67 (1H，s)，6.73 (1H，s)，6.74 (1H，s)，7.27 (1H，d，J=12.0Hz)，7.96 (1H，d，J=7.0Hz).

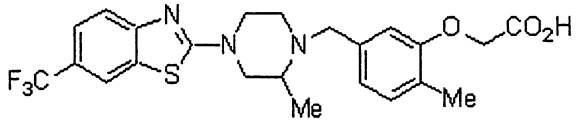
實施例 390



產率 97%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.15 (3H，d，J=6Hz)，2.18-2.33 (1H，m)， 2.58-2.70 (1H，m)，2.70-2.83 (1H，m)，3.15-3.30 (2H，m)，3.35-3.50 (1H，m)，3.65-3.80

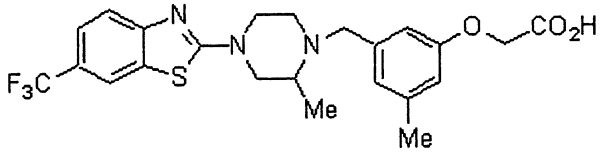
(1H，m)，3.83 (1H，d，J=11Hz)，3.93 (1H，d，J=14Hz)，4.65 (2H，s)，6.78 (1H，d，J=8Hz)，6.90-6.95 (2H，m)，7.24 (1H，t，J=8Hz)，7.56 (2H，s)，8.24 (1H，s)，13.0 (1H，brs).

實施例 391



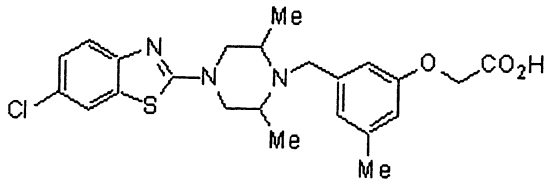
產率 86%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.13 (3H，d，J=6Hz)，2.17 (3H，s)，2.20-2.30 (1H，m)， 2.55-2.65 (1H，m)，2.68-2.80 (1H，m)，3.15-3.50 (3H，m)，3.65-3.75 (1H，m)，3.82 (1H，d，J=9Hz)，3.88 (1H，d，J=13.5Hz)，4.68 (2H，s)，6.80 (1H，s)，6.83 (1H，d，J=7.5Hz)，7.09 (1H，d，J=7.5Hz)，7.56 (2H，s)，8.23 (1H，s)，12.30 (1H，brs).

實施例 392



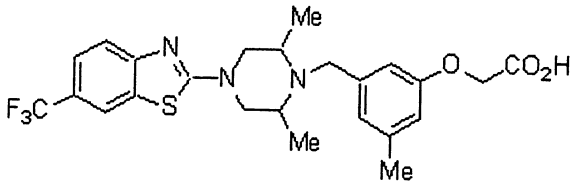
產率 86%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.14 (3H，d，J=6Hz)，2.20-2.25 (1H，m)，2.26 (3H，s)，2.55-2.65 (1H，m)，2.70-2.80 (1H，m)，3.10-3.50 (3H，m)，3.70-3.82 (3H，m)，4.63 (2H，s)，6.61 (1H，s)，6.70 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.55-7.59 (2H，m)，8.24 (1H，s)，12.9 (1H，brs).

實施例 393



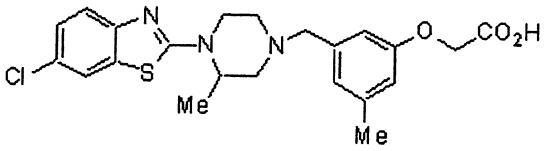
產率 73%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.03 (6H，d，J=6Hz)，2.25 (3H，s)，2.60-2.80 (2H，m)，2.95-3.10 (2H，m)，3.71 (2H，s)，3.80-3.85 (2H，m)，4.61 (2H，s)，6.55 (1H，s)，6.76 (2H，s)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz)，12.95 (1H，s).

實施例 394



產率 82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.04 (6H，d，J=6Hz)，2.25 (3H，s)，2.70-2.80 (2H，m)，2.95-3.15 (2H，m)，3.71 (2H，s)，3.80-3.95 (2H，m)，4.61 (2H，s)，6.55 (1H，s)，6.76 (2H，s)，7.57 (2H，s)，8.24 (1H，s)，12.94 (1H，brs).

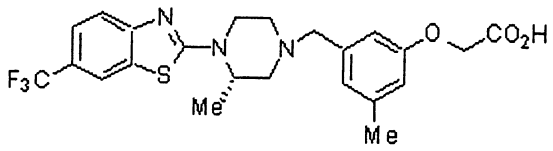
實施例 395



產率 72%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.31 (3H，d，J=6.5Hz)，2.02-2.24 (2H，m)，2.25 (3H，s)，2.70 (1H，d，J=11Hz)，2.88 (1H，d，J=12Hz)，3.20-3.35 (1H，m)，3.37 (1H，d，J=13.5Hz)，3.51 (1H，d，J=13.5Hz)，3.77 (1H，d，J=13Hz)，4.10-4.25 (1H，m)，4.60 (2H，s)，6.61 (1H，s)，6.70 (1H，s)，6.73 (1H，s)，7.26 (1H，dd

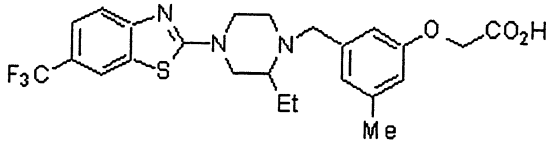
，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2Hz)，13.00 (1H，brs).

實施例 396



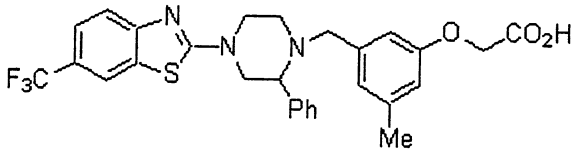
產率 76%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.34 (3H，d，J=6.5Hz)，2.06-2.30 (5H，m)，2.73 (1H，d，J=10.5Hz)，2.90 (1H，d，J=10.5Hz)，3.30-3.56 (3H，m)，3.84 (1H，d，J=11.5Hz)，4.19-4.32 (1H，m)，4.38 (2H，s)，6.58 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.56 (2H，s)，8.24 (1H，s).

實施例 397



產率 82%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.97 (3H，t，J=7.5Hz)，1.62-1.85 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.80-3.00 (3H，m)，3.55 (1H，d，J=13Hz)，3.65-3.77 (1H，m)，3.77-3.90 (3H，m)，4.23 (1H，d，J=13Hz)，4.65 (2H，s)， 6.63 (1H，s)，6.80 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

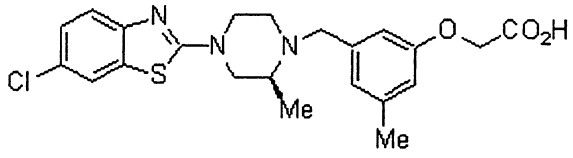
實施例 398



產率 92%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.27 (3H，s)，2.27-2.40 (1H，m)，2.90 (1H，d，J=13.5Hz)，3.06 (1H，d，

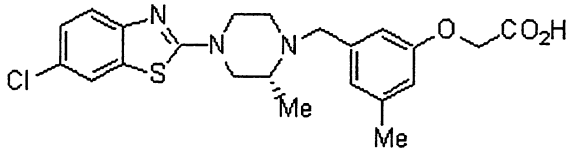
J=11.5Hz)，3.32-3.55 (3H，m)，3.80 (1H，d，J=13.5Hz)，3.95-4.10 (2H，m)，5.30 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.72 (1H，s)，7.30-7.45 (3H，m)，7.45-7.60 (4H，m)，7.82 (1H，s).

實施例 399



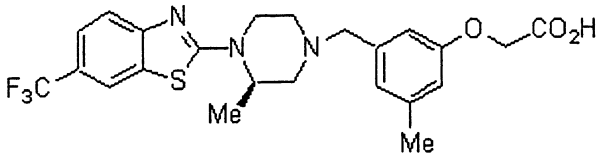
產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (3 H，d，J = 6.6 Hz)，2.26 (3 H，s)，2.76 (1 H，s)，2.93-3.02 (2 H，m)，3.37 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，3.49-3.56 (1 H，m)，3.70 (2 H s)，3.87 (1 H，d，J = 10.8 Hz)，4.25 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，4.63 (2 H，s)，6.62 (1 H，s)，6.77 (1 H，s)，6.99 (1 H，s)，7.24 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 400



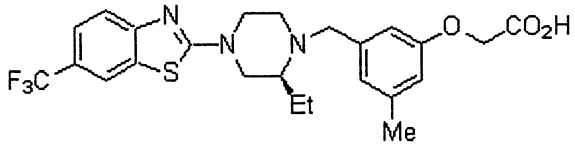
產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.33 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.27 (3 H，s)，2.76 (1 H，br)，2.93-3.02 (2 H，m)，3.38 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，3.49-3.56 (1 H，m)，3.71 (2 H，s)，3.87 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，4.25 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，4.63 (2 H，s)，6.62 (1 H，s)，6.77 (1 H，s)，6.99 (1 H，s)，7.24 (1 H，dd，J = 1.8，8.7 Hz)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 1.8 Hz)

實施例 401



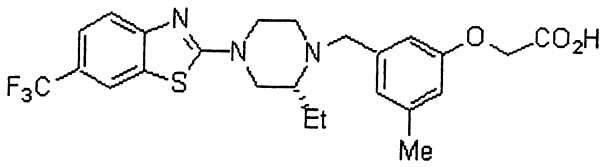
產率 88%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.41 (3H，d，J=6.5Hz)，2.29 (3H，s)，2.35 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.48 (1H，dd，J=12，4Hz)， 2.91 (1H，d，J=12Hz)，3.26 (1H，d，J=11.5Hz)，3.52 (1H，d，J=13Hz)， 3.54-3.65 (1H，m)，3.80 (1H，d，J=13Hz)，3.89 (1H，d，J=13Hz)，4.25-4.36 (1H，m)，4.62 (2H，s)，6.69 (1H，s)，6.75 (1H，s)，6.86 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 402



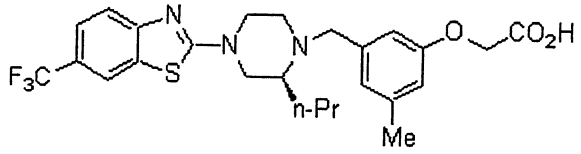
產率 94%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (3H，t，J=7Hz)，1.60-1.86 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.75-2.86 (1H，m)，2.87-3.00 (1H，m)，3.00-3.10 (1H，m)，3.51 (1H，d，J=13Hz)，3.65-3.80 (1H，m)，3.80-3.93 (3H，m)，4.28 (1H，d，J=13Hz)， 4.63 (1H，d，J=16.5Hz)， 4.71 (1H，d，J=16.5Hz) 6.63 (1H，s)，6.81 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 403



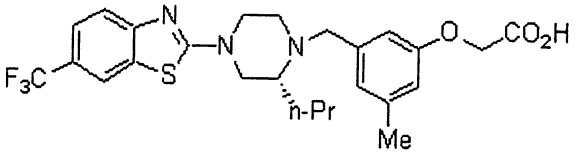
產率 86%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.96 (3H，t，J=7.5Hz)，1.62-1.86 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.76-2.88 (1H，m)，2.89-3.00 (1H，m)，3.01-3.13 (1H，m)，3.52 (1H，d，J=13Hz)，3.65-3.93 (4H，m)，4.30 (1H，d，J=13Hz)，4.63 (1H，d，J=16.5Hz)，4.72 (1H，d，J=16.5Hz)，6.63 (1H，s)，6.82 (1H，s)，7.03 (1H，s)，7.49-7.60 (2H，m)，7.84 (1H，s).

實施例 404



產率 68%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.89 (3H，t，J=7.0Hz)，1.22-1.69 (4H，m)，2.22-2.37 (1H，m)，2.24 (3H，s)，2.49-2.62 (1H，m)，2.68-2.82 (1H，m)，3.28 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.68 (3H，m)，3.69-3.80 (1H，m)，3.83 (1H，d，J=13.5Hz)，4.28 (2H，s)，6.53 (1H，s)，6.64 (1H，s)，6.67 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，8.22 (1H，s).

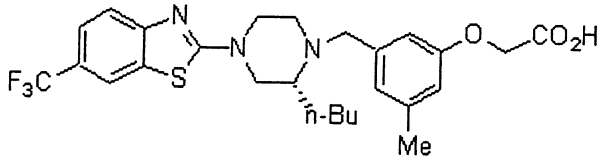
實施例 405



產率 87%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.19-1.28 (1 H，m)，1.45-1.52 (1 H，m)，1.65 (2 H，

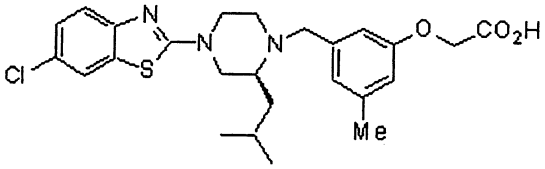
br)，2.78 (3 H，s)，2.93 (2 H，br)，3.05 (1 H，br)，3.52 (1 H，d，J = 12.6 Hz)，3.67-3.74 (1 H，m)，3.81-3.91 (3 H，m)，4.30 (1 H，d)，4.66 (2 H，q，J = 11.1 Hz)，6.62 (1 H，s)，6.81 (1 H，s)，7.03 (1 H，s)，7.52-7.61 (2 H，m)，7.84 (1 H，s)

實施例 406



產率 82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.88 (3H，t，J=6.5Hz)，1.18-1.70 (6H，m)，2.23 (3H，s)，2.24-2.37 (1H，m)，2.48-2.60 (1H，m)，2.67-2.80 (1H，m)，3.27 (1H，d，J=13.5Hz)， 3.36-3.82 (4H，m)，3.83 (1H，d，J=13.5Hz)，4.31 (2H，s)，6.54 (1H，s)，6.65 (1H，s)，6.67 (1H，s)，7.53 (1H，d，J=9.0Hz)，7.56 (1H，d，J=9.0Hz)，8.22 (1H，s).

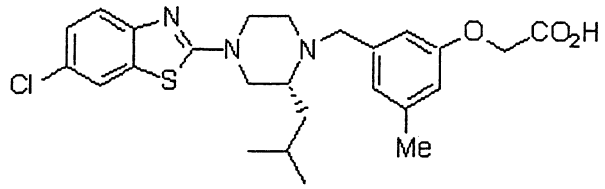
實施例 407



產率 70%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.88 (6H，t，J=6.5Hz)，1.21-1.35 (1H，m)，1.45-1.58 (1H，m)，1.58-1.73 (1H，m)，2.23 (3H，s)，2.32-2.43 (1H，m)，2.59-2.80 (2H，m)，3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.37-3.45 (1H，m)，3.45-3.60 (2H，m)，3.60-3.71 (1H，m)， 3.77 (1H，d，J=13.5Hz)，4.19 (2H，s)，6.51 (1H，s)，6.63 (1H，s)，

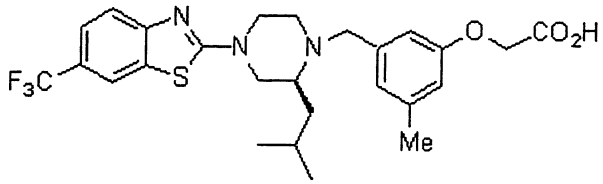
6.66 (1H，s)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2Hz).

實施例 408



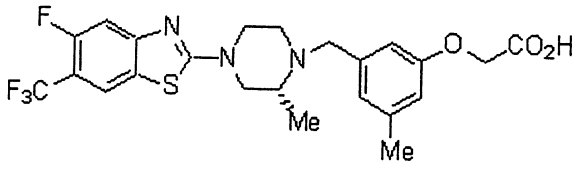
產率 77%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.87 (3H，d，J=6.5Hz)，0.89 (3H，d，J=6.5Hz)，1.21-1.36 (1H，m)，1.43-1.57 (1H，m)，1.58-1.73 (1H，m)，2.23 (3H，s)，2.30-2.43 (1H，m)，2.60-2.79 (2H，m)，3.34 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35-3.72 (4H，m)，3.77 (1H，d，J=13.5Hz)，4.25 (2H，s)，6.53 (1H，s)，6.64 (1H，s)，6.70 (1H，s)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 409



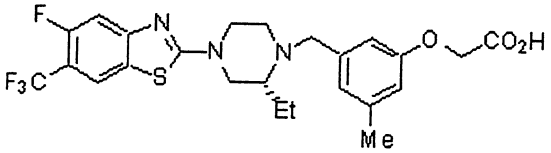
產率 76%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.77 (3H，d，J=6.5Hz)，0.92 (3H，d，J=6.5Hz)，1.40-1.75 (3H，m)，2.25 (3H，s)，2.80-3.05 (3H，m)，3.46 (1H，d，J=13Hz)，3.60-3.95 (4H，m)， 4.22 (1H，d，J=13Hz)， 4.56 (1H，d，J=16Hz)，4.65 (1H，d，J=16Hz)，6.63 (1H，s)，6.77 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.59 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 410



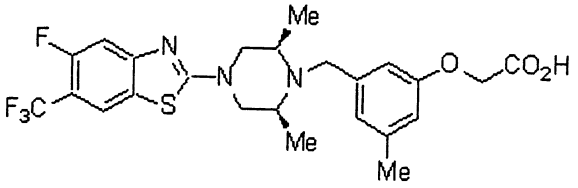
產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.33 (3H，d，J=6.5Hz)，2.28 (3H，s)，2.70-2.83 (1H，m)，2.92-3.08 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13Hz)， 3.54-3.65 (1H，m)，3.70-3.82 (2H，m)，3.87-3.97 (1H，m)，4.25 (1H，d，J=13Hz)，4.60 (1H，d，J=16.5Hz)，4.67 (1H，d，J=16.5Hz)，6.64 (1H，s)，6.78 (1H，s)，6.99 (1H，s)，7.26 (1H，d，J=11.5Hz)，7.74 (1H，d，J=7Hz).

實施例 411



產率 93%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，t，J=7.0Hz)，1.42-1.74 (2H，m)，2.13 (3H，s)，2.27-2.57 (2H，m)，2.62-2.82 (1H，m)，3.08-3.24 (1H，m)，3.35-3.77 (4H，m)，3.80-3.97 (1H，m)，4.37 (2H，s)，6.58 (1H，s)，6.63 (1H，s)，6.74 (1H，s)，7.20 (1H，d，J=11.5Hz)，7.66 (1H，d，J=7.0Hz).

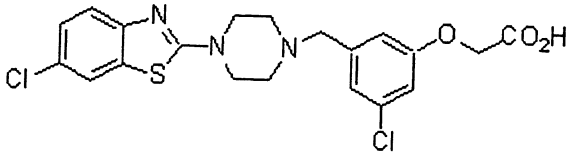
實施例 412



產率 80%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.18 (6H，d，J=6.0Hz)，2.25 (3H，s)，2.78-2.94 (2H，m)，3.13-3.29 (2H，m)，

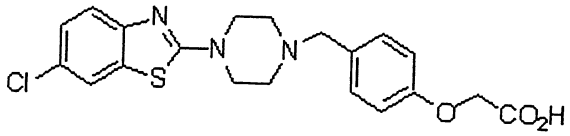
3.78-3.94 (4H，m)，4.54 (2H，s)，6.61 (1H，s)，6.74 (1H，s)，6.80 (1H，s)，7.24 (1H，d，J=11.5Hz)，7.72 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 413



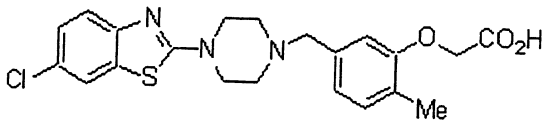
產率 82%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ3.52 (2H，s)，3.57 (8H，s)，4.65 (2H，s)，6.87 (2H，s)，6.98(1H，s)，7.29 (1H，d，J = 8.7，2.4 Hz)，7.42 (1H，dd，J = 8.7 Hz)，7.91 (1H，d，J = 2.4 Hz)

實施例 414



產率 83%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.40-2.55 (4H，m)，3.46 (2H，s)，3.53-3.56 (4H，m)，4.55 (2H，s)，6.85 (2H，d，J = 8.4 Hz)，7.22 (2H，d，J = 8.4 Hz)，7.28 (1H，dd，J = 8.4，2.4 Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.90 (1H，d，J = 2.4 Hz).

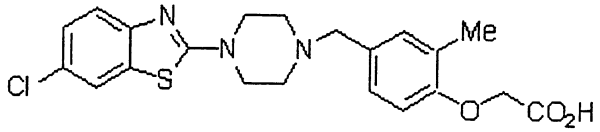
實施例 415



產率 51%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.16 (3H，s)，2.40-2.55 (4H，m)，3.47 (2H，s)，3.50-3.60 (4H，m)，4.67 (2H，s)，6.75-6.85 (2H，m)，7.08 (1H，d，J=7.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，1Hz)，7.41 (1H，d，J=8Hz)，7.88

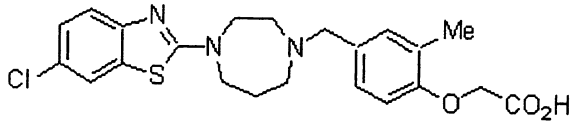
(1H，d，J=2Hz)，12.9 (1H，brs).

實施例 416



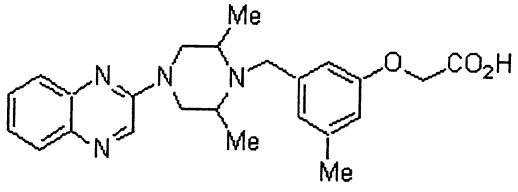
產率 92%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.19 (3H，s)，2.50-2.55 (4H，m)，3.52 (4H，s)，3.55-3.58 (4H，m)，6.76 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.07 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.11 (1H，s)，7.28 (1H，dd，8.7，1.5Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.7 Hz)，7.90 (1H，d，J = 1.5 Hz).

實施例 417



產率 91%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.90 (2H，m)，2.14 (3H，s)，2.58 (2H，m)，2.73 (2H，m)，3.50 (2H，s)，3.65-3.70 (4H，m)，4.49 (2H，s)，6.68 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.01 (1H，d，J = 8.4 Hz)，705 (1H，s)，7.26 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.40(1H，d，J =8.7Hz)，7.88(1H，d，J = 2.1Hz).

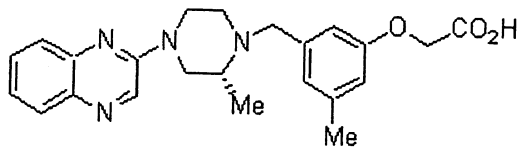
實施例 418



產率 28%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.33 (6H，d，J=6.0Hz)，2.27 (3H，s)，2.87-3.04 (2H，m)，3.12-3.29 (2H，m)，4.02 (2H，s)，4.30 (2H，d，J=13.0Hz)，4.59 (2H，s)，6.70 (2H，s)，6.83 (1H，s)，7.35-7.44 (1H，m)，7.52-

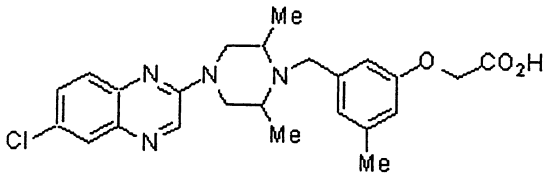
7.61 (1H，m)，7.65 (1H，d，J=7.0Hz)，7.86 (1H，d，J=7.0Hz)，8.51 (1H，s).

實施例 419



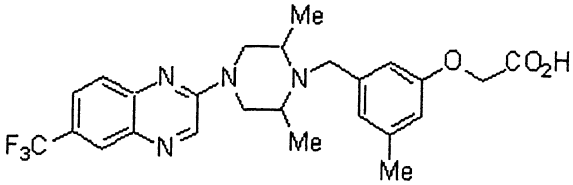
產率 37%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.37 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (3H，s)，2.84-3.23 (3H，m)，3.45 (1H，d，J=13.0Hz)，3.71-4.14 (4H，m)，4.34 (1H，d，J=13.0Hz)，4.62 (1H，d，J=16.0Hz)，4.69 (1H，d，J=16.0Hz)，6.60 (1H，s)，6.81 (1H，s)，7.12 (1H，s)，7.37-7.47 (1H，m)，7.53-7.63 (1H，m)，7.67 (1H，d，J=8.0Hz)，7.89 (1H，d，J=8.0Hz)，8.52 (1H，s).

實施例 420



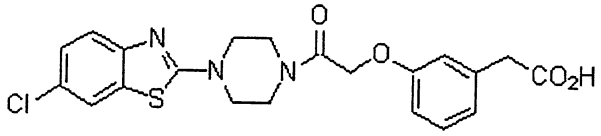
產率 55%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (6H，d，J=6.0Hz)，2.20 (3H，s)，2.77-2.92 (2H，m)，3.03-3.18 (2H，m)，3.89 (2H，s)，4.23 (2H，d，J=11.5Hz)，4.48 (2H，s)，6.61 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.78 (1H，s)，7.46 (1H，dd，J=9.0，2.0Hz)，7.54 (1H，d，J=9.0Hz)，7.81 (1H，d，J=2.0Hz)，8.47 (1H，s).

實施例 421



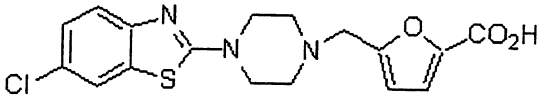
產率 60%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.32 (6H，d，J=6.0Hz)，2.27 (3H，s)，2.85-3.00 (2H，m)，3.16-3.30 (2H，m)，3.98 (2H，s)，4.29-4.41 (2H，m)，4.60 (2H，s)，6.67 (1H，s)，6.73 (1H，s)，6.83 (1H，s)，7.65-7.75 (2H，m)，8.12 (1H，s)，8.57 (1H，s).

實施例 422



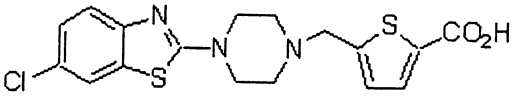
產率 46%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ3.53 (2H，s)，3.54-3.74 (8H，m)，4.87 (2H，s)，6.79-6.90 (3H，m)，7.22 (1H，t，J=7.5Hz)，7.32 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.46 (1H，d，J=8.5Hz)，7.94 (1H，d，J=2.0Hz)，12.31 (1H，br).

實施例 423



產率 21%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.45-2.55 (4H，m)，3.33 (2H，s)，3.55-3.60 (4H，m)，6.50-6.60 (1H，m)，7.15-7.20 (1H，m)，7.29 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.92 (1H，d，J=2.5Hz).

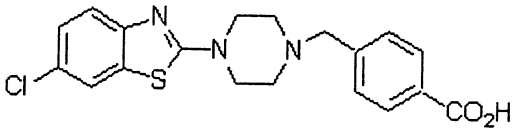
實施例 424



產率 76%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.58 (4H，s)，3.35 (2H，s)，3.59 (2H，s)，3.81 (2H，s)，7.06 (1H，d，J=3.6Hz)，7.29 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.43 (1H，d，

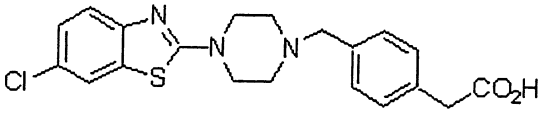
J=8.4Hz)，7.60 (1H，d，J=3.3Hz)，7.91 (1H，d，J=2.1Hz)，12.99 (1H，brs).

實施例 425



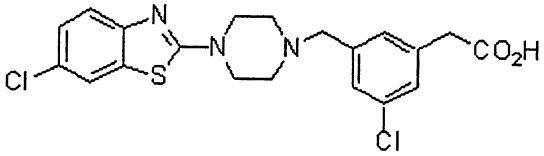
產率 76%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.25 (2H，m)，3.30 (2H，m)，3.62 (2H，m)，4.20 (2H，m)，4.45 (2H，brs)，7.33 (1H，dd，J=8.4，1.8Hz)，7.49 (1H，d，J=8.7Hz)，7.69-7.71 (2H，m)，7.98 (1H，d，J=1.8Hz)，8.02 (2H，d，J=8.1Hz).

實施例 426



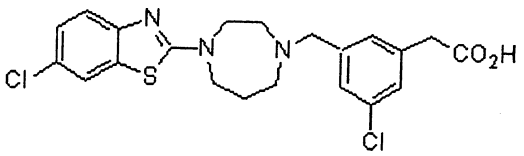
產率 81%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.45-2.50 (4H，m)，3.45-3.60 (8H，m)，7.15-7.35 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz)，12.31 (1H，brs).

實施例 427



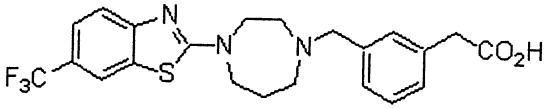
產率 94%，^{1}H-NMR(DMS-d_6)： δ2.50-2.55 (4H，m)，3.52 (4H，s)，3.57 (4H，s)，7.17 (1H，s)，7.24 (2H，s)，7.29 (1H，dd，J=2.1，8.4Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.4Hz)，7.91 (1H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 428



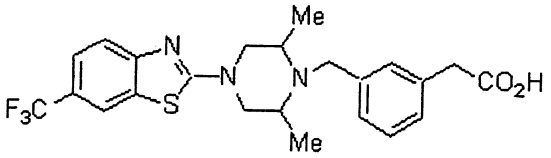
產率 86%，^{1}H-NMR(DMS-d_6)： δ1.92 (2H，s)，2.61 (2H，s)，2.77 (2H，s)，3.53 (2H，s)，3.61 (2H，s)，3.60-3.65 (4H，m)，7.15 (1H，s)，7.21 (1H，s)，7.22 (1H，s)，7.26 (1H，dd，J = 8.4，2.1Hz)，7.40 (1H，d，J = 8.4 Hz)，7.88 (1H，d，J = 2.1Hz).

實施例 429



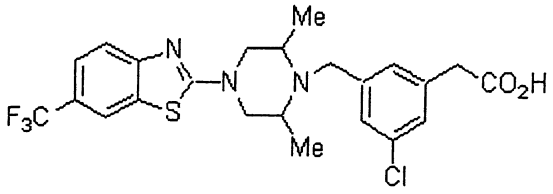
產率 18%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.85-2.00 (2H，m)，2.57-2.68 (2H，m)，2.74-2.85 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.61 (2H，s)，3.62-3.85 (4H，m)，7.09-7.31 (4H，m)，7.52-7.58 (2H，m)，8.22 (1H，s).

實施例 430



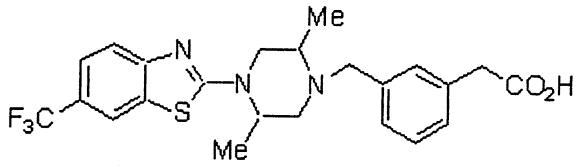
產率 95%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.05 (6H，d，J=6.5Hz)，2.65-2.80 (2H，m)，3.04-3.15 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.79 (2H，s)，3.83-3.95 (2H，m)，7.05-7.15 (1H，m)，7.20-7.30 (3H，m)，7.57 (2H，s)，8.24 (1H，s)，12.27 (1H，brs).

實施例 431



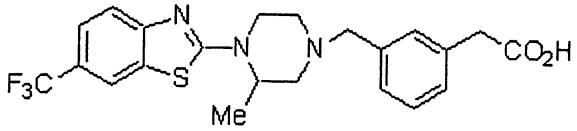
產率 61%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.08 (6H，d，J=6.5Hz)，2.74-2.86 (2H，m)，3.08 (1H，d，J=13Hz)，3.12 (1H，d，J=13Hz)，3.62 (2H，s)，3.78 (2H，s)，3.86-3.95 (2H，m)， 7.16-7.18 (2H，m)， 7.34 (1H，s)，7.52 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 432



產率 87%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.01 (3H，d，J=6.5Hz)，1.33 (3H，d，J=6.5Hz)，2.25-2.35 (1H，m)，2.75-2.85 (1H，m)，3.08-3.20 (1H，m)，3.49 (1H，d，J=14Hz)，3.56 (2H，s)，3.63-3.75 (3H，m)，4.23-4.35 (1H，m)，7.10-7.20 (1H，m)，7.20-7.35 (3H，m)，7.50-7.60 (2H，m)，8.21 (1H，s)，12.23 (1H，brs).

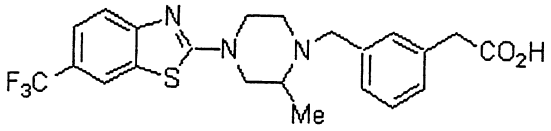
實施例 433



產率 87%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.33 (3H，d，J=6.5Hz)，2.10-2.30 (2H，m)， 2.72 (1H，d，J=11.5Hz)，2.94 (1H，d，J=12Hz)，3.35-3.50 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.75-3.90 (1H，m)，4.20-4.30 (1H，m)，7.15-7.32 (4H，m)， 7.56 (2H，s)，8.22 (1H，

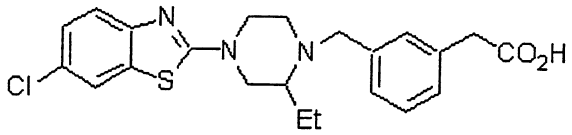
s)，12.28 (1H，brs).

實施例 434



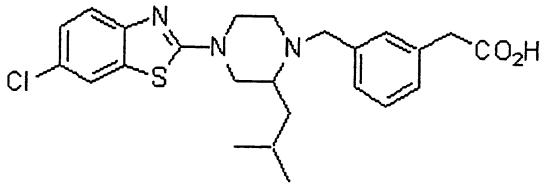
產率 82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.16 (3H，d，J=6Hz)，2.15-2.35 (1H，m)，2.55-2.68 (1H，m)，2.70-2.80 (1H，m)， 3.15-3.30 (2H，m)，3.35-3.50 (1H，m)，3.56 (2H，s)， 3.70-3.80 (1H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，3.97 (1H，d，J=13.5Hz)，7.10-7.35 (4H，m)，7.56 (2H，s)，8.23 (1H，s)，12.29 (1H，brs).

實施例 435



產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.00 (3 H，t，J = 7.5 Hz)，1.59-1.69 (1 H，m)，1.73-1.80 (1 H，m)，2.37-2.45 (1 H，m)，2.54-2.59 (1 H，m)，2.80-2.86 (1 H，m)，3.34-3.54 (3 H，m)，3.59-3.63 (1 H，m)，3.63 (2 H，s)，3.79 (1 H，dd，J = 2.7，13.2 Hz)，4.04 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.20-7.29 (5 H，m)，7.42 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.53 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

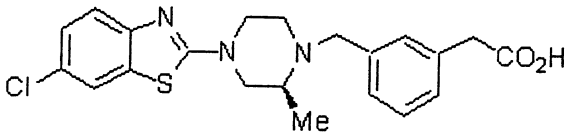
實施例 436



產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (6 H，dd，J = 6.3，

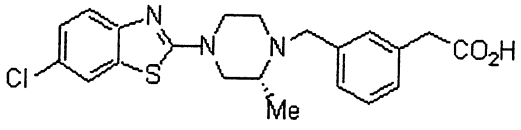
16.2 Hz)，1.38-1.47 (1 H，m)，1.51-1.59 (1 H，m)，1.64-1.75 (1 H，m)，2.43-2.51 (1 H，m)，2.71-2.76 (1 H，m)，2.79-2.87 (1 H，m)，3.40 (2 H，dt，J = 3.0，13.2 Hz)，3.57-3.64 (2 H，m)，3.63 (2 H，s)，3.76 (1 H，dd，J = 3.0，12.9 Hz)，3.99 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.21-7.31 (5 H，m)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.53 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

實施例 437



產率 89%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.25 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.30-2.38 (1 H，m)，2.68-2.74 (1 H，m)，2.83 (1 H，dt，J = 3.9，12.0 Hz)，3.18-3.28 (2 H，m)，3.39-3.49 (1 H，m)，3.63 (2 H，s)，3.63-3.70 (1 H，m)，3.86 (1 H，dd，J = 2.4，12.0 Hz)，4.10 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.19-7.30 (5 H，m)，7.43 (1 H，d，J = 8.4 Hz)，7.53 (1 H，d，J = 2.4 Hz)

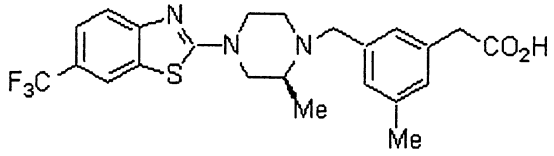
實施例 438



產率 91%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.30 (3 H，d，J = 6.0 Hz)，2.40 (1 H，t，J = 9.6 Hz)，2.78 (1 H，br)，2.88 (1 H，br)，3.33 (2 H，d，J = 12.6 Hz)，3.48-3.54 (1 H，m)，3.64 (2 H，s)，3.72 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.89 (1 H，d，J = 10.2 Hz)，4.16 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.22-7.33 (5

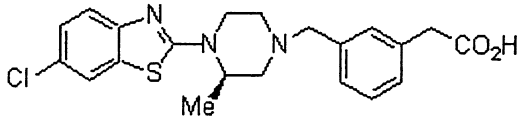
H，m)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 439



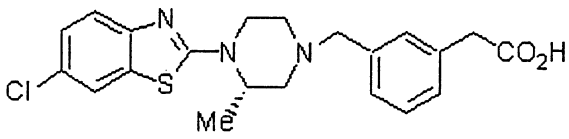
產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.26 (3H，d，J=6Hz)，2.25-2.40 (4H，m)，2.65-2.75 (1H，m)，2.80-2.90 (1H，m)，3.20 (1H，d，J=13Hz)，3.25-3.30 (1H，m)，3.45-3.53 (1H，m)，3.61 (2H，s)，3.68-3.80 (1H，m)，3.84-3.95 (1H，m)，4.07 (1H，d，J=13Hz)，7.03 (2H，s)，7.10 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s)

實施例 440



產率 67%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.31 (3H，d，J=6.5Hz)，2.03-2.25 (2H，m)，2.70 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=12Hz)，3.35-3.43 (2H，m)，3.56 (2H，s)，3.56-3.65 (1H，m)，3.79 (1H，d，J=11Hz)，4.15-4.25 (1H，m)，7.15 (1H，d，J=7Hz)，7.20-7.33 (4H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.89 (1H，d，J=1.5Hz)，12.30 (1H，brs).

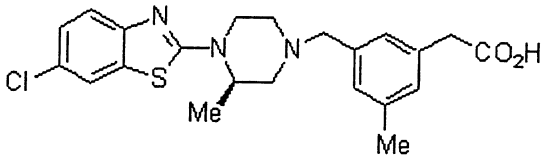
實施例 441



產率 86%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.37 (3H，d，J=7.0Hz)，

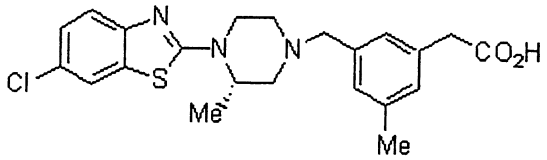
2.23 (1H，td，J=11.0，3.5Hz)，2.31 (1H，dd，J=11.0，3.5Hz)，2.71 (1H，d，J=11.0Hz)，2.91 (1H，d，J=11.0Hz)，3.44 (1H，d，J=13.5Hz)，3.47 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.60 (1H，d，J=11.0Hz)，3.64 (2H，s)，3.83 (1H，d，J=12.5Hz)，4.09-4.21 (1H，m)，7.14-7.33 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 442



產率 94%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.37 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.25-2.30 (1H，m)， 2.32 (3H，s)，2.71 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=11Hz)，3.39 (1H，d，J=13.5Hz)，3.45-3.54 (1H，m)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.60 (2H，s)，3.83 (1H，d，J=11.5Hz)，4.10-4.20 (1H，m)，7.01 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.23 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.54 (1H，d，J=2Hz).

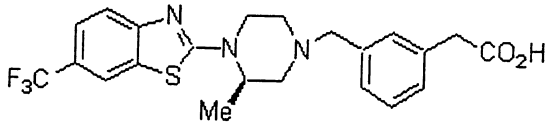
實施例 443



產率 82%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.37 (3H，d，J=6.5Hz)，2.13-2.36 (5H，m)，2.70 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.32-3.62 (5H，m)，3.76-3.87 (1H，m)，

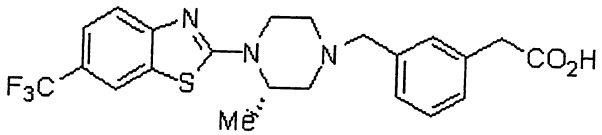
4.07-4.22 (1H，m)，6.99 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.07 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 444



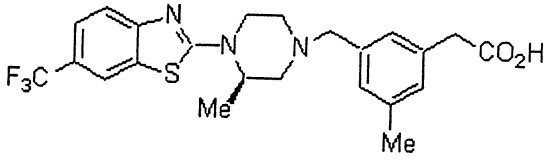
產率 87%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.33 (3H，d，J=6.5Hz)，2.10-2.30 (2H，m)， 2.72 (1H，d，J=11.5Hz)，2.93 (1H，d，J=11.5Hz)，3.30-3.50 (2H，m)，3.56 (2H，s)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.86 (1H，d，J=12.5Hz)，4.20-4.30 (1H，m)，7.10-7.35 (4H，m)， 7.56 (2H，s)，8.24 (1H，s)，12.43 (1H，brs).

實施例 445



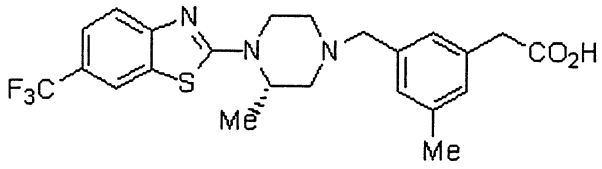
產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.34 (3H，d，J=6.5Hz)，2.14 (1H，td，J=11.5，3.5Hz)，2.25 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.66 (1H，d，J=11.5Hz)，2.83 (1H，d，J=11.5Hz)，3.37 (1H，d，J=13.5Hz)，3.38-3.55 (4H，m)，3.82 (1H，d，J=11.5Hz)，4.08-4.22 (1H，m)，7.10 (1H，s)，7.14-7.23 (3H，m)，7.45-7.56 (2H，m)，7.81 (1H，s).

實施例 446



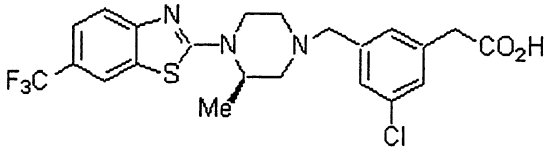
產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.39 (3H，d，J=6.5Hz)，2.23 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.25-2.31 (1H，m)， 2.32 (3H，s)，2.73 (1H，d，J=11.5Hz)，2.92 (1H，d，J=12Hz)，3.41 (1H，d，J=13Hz)，3.45-3.55 (1H，m)，3.56 (1H，d，J=13Hz)，3.59 (2H，s)，3.88 (1H，d，J=12Hz)，4.17-4.28 (1H，m)，7.01 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.09 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，7.83 (1H，s).

實施例 447



產率 72%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.39 (3H，d，J=6.5Hz)，2.13-2.34 (5H，m)，2.71 (1H，d，J=11.5Hz)，2.90 (1H，d，J=11.5Hz)，3.39 (1H，d，J=13.0Hz)，3.43-3.60 (4H，m)，3.87 (1H，d，J=12.5Hz)，4.13-4.26 (1H，m)，6.99 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.46-7.58 (2H，m)，7.83 (1H，s).

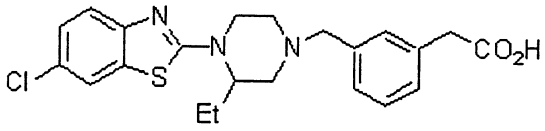
實施例 448



產率 90%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.40 (3H，d，J=6.5Hz)，2.26 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.35 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.72 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=12Hz)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.52 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.64 (2H，s)，3.85-3.95 (1H

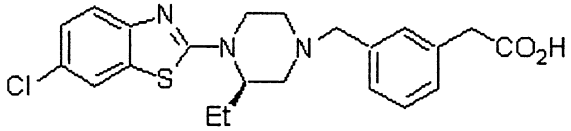
，m)，4.19-4.30 (1H，m)，7.18 (1H，s)，7.21 (1H，s)，7.29 (1H，s)，7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.57 (1H，d，J=8.5Hz)，7.84 (1H，s).

實施例 449



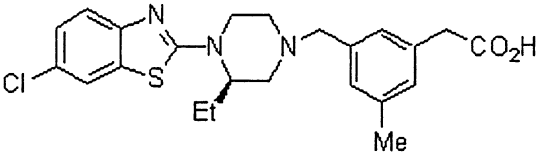
產率 68%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.85 (3H，t，J=7.5Hz)，1.82-1.99 (2H，m)，2.17-2.29 (2H，m)，2.78-2.92 (2H，m)，3.37-3.51 (1H，m)，3.42 (1H，d，J=13.0Hz)，3.59 (1H，d，J=13.0Hz)，3.65 (2H，s)，3.76-3.87 (1H，m)，3.93-4.04 (1H，m)，7.16-7.34 (5H，m)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 450



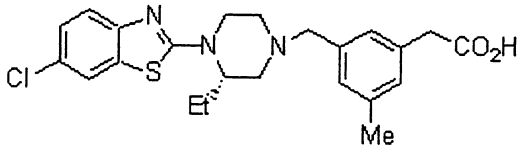
產率 95%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.79 (3H，t，J=7.5Hz)，1.72-1.95 (2H，m)，2.07-2.20 (2H，m)，2.81 (1H，d，J=11Hz)，2.89 (1H，d，J=11Hz)，3.25-3.39 (2H，m)，3.40 (1H，d，J=13.5Hz)，3.55 (2H，s)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80-3.95 (1H，m)，7.13-7.34 (5H，m)，7.38 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=2Hz)，12.45 (1H，brs).

實施例 451



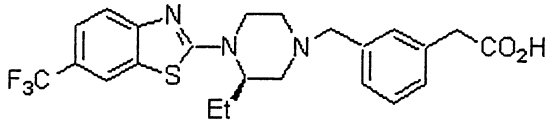
產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.86 (3H，t，J=7.5Hz)，1.80-2.00 (2H，m)，2.16-2.29 (2H，m)，2.33 (3H，s)，2.79-2.94 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.50 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.61 (2H，s)，3.75-3.87 (1H，m)，3.93-4.03 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

實施例 452



產率 77%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.80 (3H，t，J=7.5Hz)，1.67-1.97 (2H，m)，2.03-2.19 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.81 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.0Hz)，3.27-3.44 (2H，m)，3.48 (2H，s)，3.55 (1H，d，J=13.5Hz)，3.81-3.95 (2H，m)，6.96 (1H，s)，7.02 (2H，s)，7.26 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.38 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=2.0Hz).

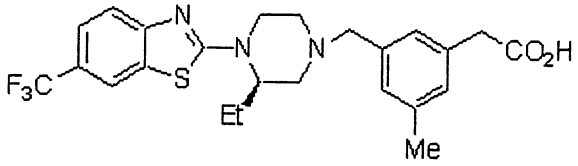
實施例 453



產率 96%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.80 (3H，t，J=7.5Hz)，1.76-1.96 (2H，m)， 2.09-2.20 (2H，m)，2.82 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.30-3.42 (2H，m)，3.43 (1H，d，J=13.5Hz)，3.56 (2H，s)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.88-4.00 (1H，m)，7.12-7.32 (4H，m)，

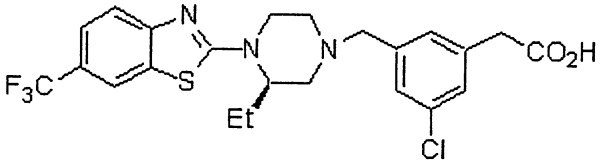
7.51 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=8.5Hz)，8.21 (1H，s)，12.3 (1H，brs).

實施例 454



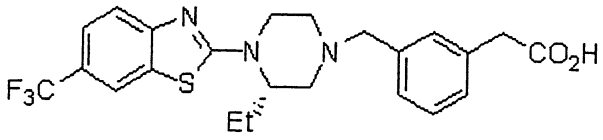
產率 89%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.85-2.00 (2H，m)，2.23 (2H，td，J=12.5，3.5Hz)，2.34 (3H，s)，2.81-2.96 (2H，m)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)，3.97-4.10 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.46-7.50 (2H，m)，7.81 (1H，s).

實施例 455



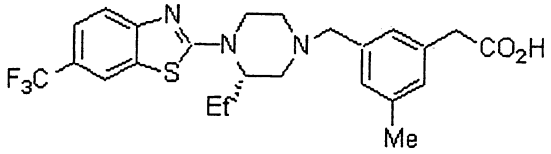
產率 89%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.88 (3H，t，J=7.5Hz)，1.93 (2H，quant，J=7.5Hz)，2.19-2.32 (2H，m)，2.78-2.93 (2H，m)，3.40 (1H，d，J=13.5Hz)，3.49 (1H，td，J=12.5，3.5Hz)，3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.64 (2H，s)，3.84-3.95 (1H，m)，3.96-4.10 (1H，m)，7.16 (1H，s)，7.22 (1H，s)，7.28 (1H，s)，7.45-7.57 (2H，m)，7.82 (1H，s).

實施例 456



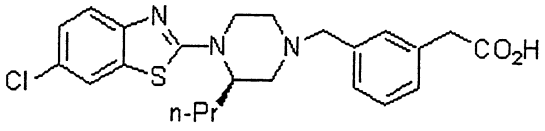
產率 93%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.86 (3H，t，J=7.5Hz)，1.92 (2H，quant，J=7.5Hz)， 2.15-2.31 (2H，m)， 2.80-2.96 (2H，m)，3.42 (1H，d，J=13Hz)，3.48 (1H，td，J=12.5，3Hz)，3.61 (1H，d，J=13Hz)，3.66 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)，3.96-4.10 (1H，m)， 7.15-7.33 (4H，m)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz) 7.81 (1H，s).

實施例 457



產率 96%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.85-2.00 (2H，m)，2.15-2.28 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.80-2.95 (2H，m)，3.39 (1H，d，J=13Hz)，3.51 (1H，td，J=13，3.5Hz)，3.58 (1H，d，J=13Hz)，3.62 (2H，s)，3.80-3.95 (1H，m)，3.96-4.10 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.50 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz) 7.81 (1H，s).

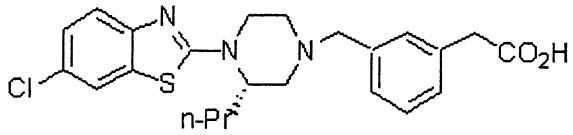
實施例 458



產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.11-1.28 (2H，m)，1.68-1.88 (2H，m)，2.20-2.18 (2H，m)，2.64-2.79 (2H，m)，3.23-3.48 (5H，m)，3.74-3.96

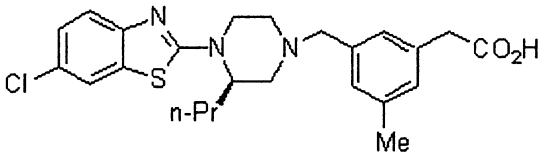
(2H，m)，6.98-7.23 (5H，m)，7.35 (1H，d，J=8.5Hz)，7.49 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 459



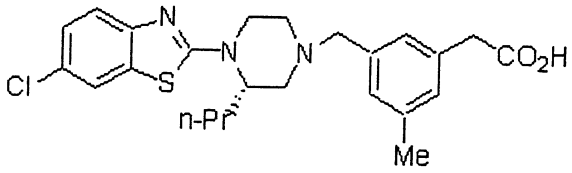
產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.91 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.19-1.29 (2 H，m)，1.77-1.94 (2 H，m)，2.18-2.28 (2 H，m)，2.81(1 H，d，J = 11.1 Hz)，2.89 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，3.40-3.47 (2 H，m)，3.61 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.66 (2 H，s)，3.90 (1 H，s)，3.99 (1 H，d，J = 12.0 Hz)，7.20-7.31 (5 H，m)，7.39 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.52 (1 H，d，J = 2.1Hz)

實施例 460



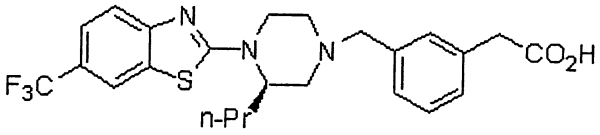
產率 69%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，t，J=7.0Hz)，1.16-1.34 (2H，m)，1.68-2.00 (2H，m)，2.12-2.27 (2H，m)，2.32 (3H，s)，2.79 (1H，d，J=11.5Hz)，2.86 (1H，d，J=11.5Hz)，3.35 (1H，d，J=13.5Hz)，3.39-3.62 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.82-4.03 (2H，m)，6.99 (1H，s)，7.03 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

實施例 461



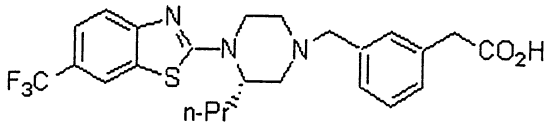
產率 91%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3 H，t，J = 7.2 Hz)，1.20-1.30 (2 H，m)，1.75-1.84 (1 H，m)，1.87-1.97 (1 H，m)，2.18-2.28 (2 H，m)，2.34 (3 H，s)，2.86 (2 H，dd，J = 11.1 Hz)，3.37 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.48 (1 H，dt，J = 3.3，12.6 Hz)，3.61 (1H，d，J = 12.1 Hz)，3.62 (2 H，s)，3.90 (1 H，s)，3.99 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，7.02 (1H，s)，7.07 (2 H，s)，7.22 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.40 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.52 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 462



產率 70%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3H，t，J=7.0Hz)，1.18-1.35 (2H，m)，1.75-1.98 (2H，m)，2.15-2.29 (2H，m)，2.81 (1H，d，J=11.5Hz)，2.88 (1H，d，J=11.5Hz)，3.41 (1H，d，J=13.0Hz)，3.48 (1H，td，J=12.5，3.0Hz)，3.58 (1H，d，J=13.0Hz)，3.62 (2H，s)，3.89-4.09 (2H，m)，7.14-7.32 (4H，m)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.53 (1H，d，J=8.5Hz)，7.81 (1H，s).

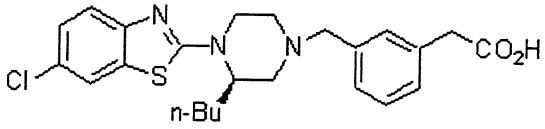
實施例 463



產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.92 (3 H，t，J = 7.2 Hz)

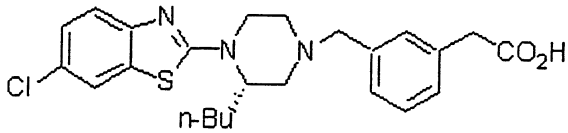
，1.21-1.31 (2 H，m)，1.80-1.94 (2 H，m)，2.20-2.29 (2 H，m)，2.82 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.91 (1 H，d，J = 11.1 Hz)，3.43 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.50 (1 H，dt，J = 3.0，12.6 Hz)，3.61 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.67 (2 H，s)，3.99 (1 H，d，J = 14.1 Hz)，4.06 (1 H，s)，7.20-7.34 (4 H，m)，7.52 (2 H，s)，7.82 (1 H，s)

實施例 464



產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.86 (3H，t，J=7.5Hz)，1.14-1.38 (4H，m)，1.74-1.99 (2H，m)，2.16-2.30 (2H，m)，2.81 (1H，d，J=11.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.42 (1H，d，J=13Hz)，3.46 (1H，td，J=13.5，3.5Hz)，3.60 (1H，d，J=13Hz)，3.66 (2H，s)，3.80-3.93 (1H，m)，3.95-4.06 (1H，m)，7.15-7.35 (5H，m)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.5Hz).

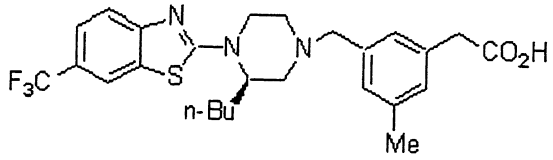
實施例 465



產率 91%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.86 (3H，t，J=7.5Hz)，1.13-1.40 (4H，m)，1.74-2.00 (2H，m)，2.16-2.30 (2H，m)，2.82 (1H，d，J=12Hz)，2.88 (1H，d，J=11.5Hz)，3.41 (1H，d，J=13.5Hz)，3.41-3.51 (1H，m)，3.60 (1H，d，J=13.5Hz)，3.66 (2H，s)，3.80-3.92 (1H，m)，3.94-4.05 (1H，m)，7.16-7.34 (5H，m)，7.39 (1H，d，

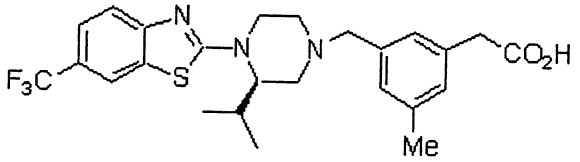
J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2Hz).

實施例 466



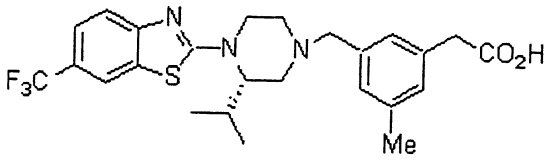
產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.87 (3H，t，J=7.5Hz)，1.17-1.39 (4H，m)，1.75-2.03 (2H，m)，2.17-2.30 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.83 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=10.5Hz)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.44-3.55 (1H，m)，3.58 (1H，d，J=13.5Hz)，3.62 (2H，s)，3.85-3.97 (1H，m)，4.00-4.10 (1H，m)，7.02 (1H，s)，7.06 (1H，s)，7.07 (1H，s)，7.51 (2H，s)，7.82 (1H，s).

實施例 467



產率 53%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.87 (3H，d，J=6.5Hz)，0.89 (3H，d，J=6.5Hz)，2.02-2.25 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.45-3.05 (4H，m)，3.10 (1H，d，J=13.0Hz)，3.35-3.58 (2H，m)，3.53 (2H，s)，4.01-4.22 (1H，m)，6.96 (1H，s)，7.00 (1H，s)，7.03 (1H，s)，7.49 (2H，s)，7.78 (1H，s).

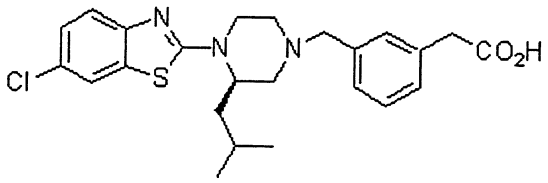
實施例 468



產率 70%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ0.85 (6H，t，J=7.5Hz)

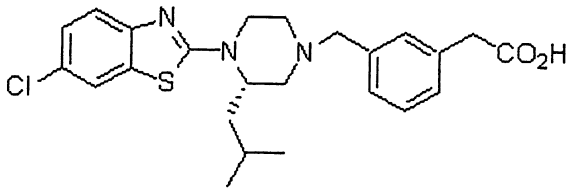
，2.00 (1H，d，J=11.5Hz)，2.14 (1H，t，J=11.5Hz)，2.28 (3H，s)，2.50-2.57 (1H，m)，2.93 (2H，t，J=11.5Hz)，3.32 (1H，d，J=13.5Hz)，3.32-3.48 (1H，m)，3.49 (2H，s)，3.57 (1H，d，J=13.5Hz)，3.58-3.65 (1H，m)，3.95-4.10 (1H，m)，6.97 (1H，s)，7.02 (2H，s)，7.49 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=8.5Hz)，8.18 (1H，s)，12.4 (1H，brs).

實施例 469



產率 67%，1H-NMR(DMSO-d6)：δ0.88 (3H，d，J=6.5Hz)，0.90 (3H，d，J=6.5Hz)，1.32-1.58 (2H，m)，1.80-1.96 (1H，m)，2.05-2.23 (2H，m)，2.75 (1H，d，J=10.5Hz)，2.89 (1H，d，J=11.5Hz)，3.30-3.53 (2H，m)，3.48 (2H，s)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80-4.08 (2H，m)，7.10-7.30 (5H，m)，7.38 (1H，d，J=8.5Hz)，7.87 (1H，d，J=2.0Hz).

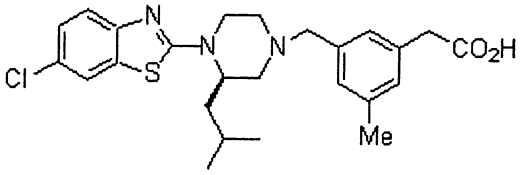
實施例 470



產率 88%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.90 (6H，dd，J=6，2Hz)，1.30-1.59 (2H，m)，1.80-1.95 (1H，m)，2.08-2.24 (2H，m)，2.75 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=11.5Hz)

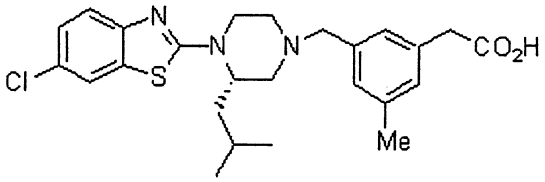
，3.20-3.37 (1H，m)，3.38 (1H，d，J=13.5Hz)，3.55 (2H，s)，3.62 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80-3.96 (1H，m)，3.97-4.10 (1H，m)，7.10-7.32 (5H，m)，7.38 (1H，d，J=8.5Hz)，7.89 (1H，d，J=2Hz)，12.43 (1H，brs).

實施例 471



產率 62%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.91 (3H，d，J=6.5Hz)，0.93 (3H，d，J=6.5Hz)，1.34-1.64 (2H，m)，1.85-2.00 (1H，m)，2.11-2.38 (2H，m)，2.31 (3H，s)，2.77 (1H，d，J=11.0Hz)，2.86 (1H，d，J=10.5Hz)，3.32 (1H，d，J=13.0Hz)，3.38-3.64 (2H，m)，3.56 (2H，s)，3.83-4.07 (2H，m)，6.98 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.21 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.39 (1H，d，J=8.5Hz)，7.52 (1H，d，J=2.0Hz).

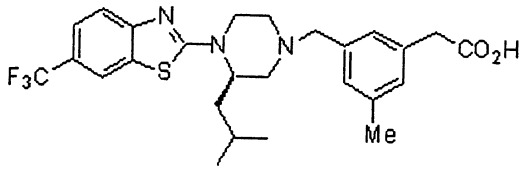
實施例 472



產率 92%，1H-NMR(CDCl3)：δ0.90 (6H，t，J=6Hz)，1.42-1.53 (2H，m)，1.93-2.01 (1H，m)，2.02-2.12 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.75 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=11.5Hz)，3.31 (1H，d，J=13.5Hz)，3.32-3.50 (1H，m)，3.51 (2H，s)，3.61 (1H，d，J=13.5Hz)，3.87-4.04

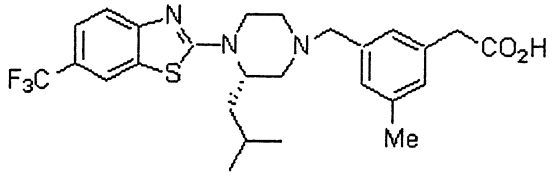
(2H，m)，6.97 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.38 (1H，d，J=8.5Hz)，7.89 (1H，d，J=2Hz)，12.28 (1H，brs).

實施例 473



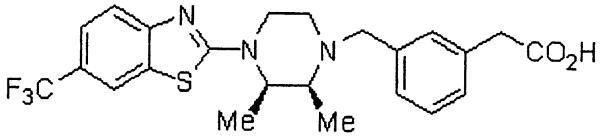
產率 99%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.90 (3H，d，J=6.0Hz)，0.92 (3H，d，J=6.0Hz)，1.34-1.64 (2H，m)，1.84-1.98 (1H，m)，2.07-2.30 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.74 (1H，d，J=11.0Hz)，2.82 (1H，d，J=10.5Hz)，3.28 (1H，d，J=13.5Hz)，3.35-3.54 (4H，m)，3.87-4.07 (2H，m)，6.91 (1H，s)，6.93 (1H，s)，7.02 (1H，s)，7.50 (2H，s)，7.81 (1H，s).

實施例 474



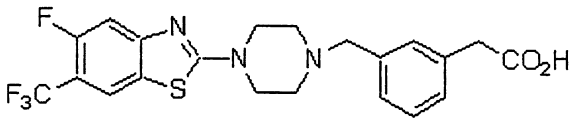
產率 98%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.93 (6 H，dd，J = 3.6，6.3 Hz)，1.42-1.50 (1 H，m)，1.55-1.64 (1 H，m)，1.90-1.99 (1 H，m)，2.23 (2 H，td，J = 3.6，11.4 Hz)，2.34 (3 H，s)，2.81 (1 H，d，J = 11.4 Hz)，2.92 (1 H，d，J = 10.2 Hz)，3.37 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.52 (1 H，td，J = 3.3，12.9 Hz)，3.62 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，3.62 (2 H，s)，4.04 (2 H，br)，7.02 (1 H，s)，7.07 (2 H，s)，7.52 (2 H，s)，7.82(1 H，s)

實施例 475



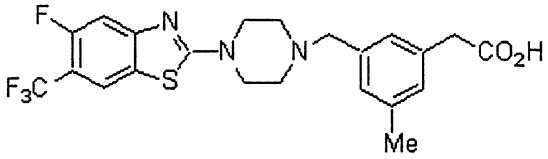
產率 62%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6.5Hz)，1.38 (3H，d，J=6.5Hz)，2.11-2.26 (1H，m)，2.65-2.89 (2H，m)，2.98-3.15 (1H，m)，3.35-3.52 (1H，m)，3.67 (2H，s)，3.68-3.82 (1H，m)，4.03-4.22 (2H，m)，7.17-7.36 (4H，m)，7.48-7.60 (2H，m)，7.83 (1H，s).

實施例 476



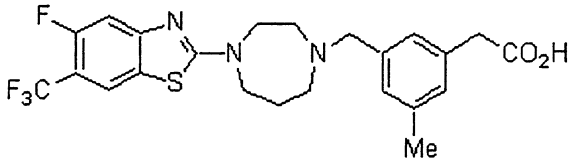
產率 80%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ2.43-2.58 (4H，m)，3.54 (2H，s)，3.57 (2H，s)，3.58-3.70 (4H，m)，7.13-7.34 (4H，m)，7.47 (1H，d，J=12.5Hz)，8.27 (1H，d，J=7.5Hz)，12.28 (1H，s).

實施例 477



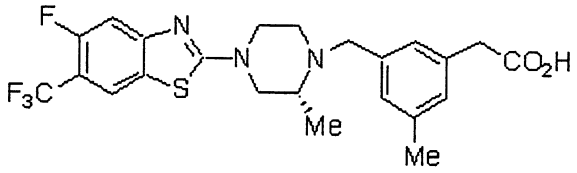
產率 92%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.28 (3H，s)，2.50-2.62 (4H，m)，3.47 (2H，s)，3.52 (2H，s)，3.58-3.68 (4H，m)，6.97 (2H，s)，7.04 (1H，s)，7.25 (1H，d，J=11.5Hz)，7.73 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 478



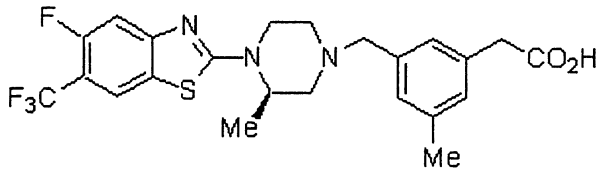
產率 59%，1H-NMR(CD3OD)： δ2.06-2.18 (2H，m)，2.31 (3H，s)，2.87-2.97 (2H，m)，2.99-3.08 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.70-3.98 (4H，m)，3.82 (2H，s)，7.07 (2H，s)，7.11 (1H，s)，7.29 (1H，d，J=12.0Hz)，7.98 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 479



產率 85%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.15 (3H，d，J=6Hz)，2.16-2.27 (1H，m)，2.28 (3H，s)，2.55-2.68 (1H，m)，2.69-2.80 (1H，m)， 3.17 (1H，d，J=13.5Hz)，3.18-3.26 (1H，m)，3.35-3.48 (1H，m)，3.49 (2H，s)， 3.65-3.79 (1H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，3.92 (1H，d，J=13.5Hz)，6.96 (1H，s)，7.00 (1H，s)，7.01 (1H，s)，7.45 (1H，d，J=12Hz)，8.25 (1H，d，J=8Hz)，12.40 (1H，brs).

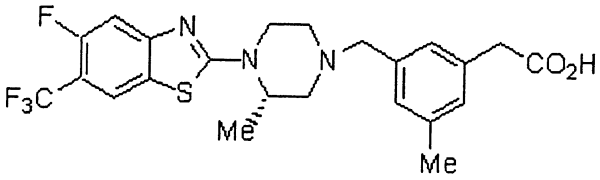
實施例 480



產率 67%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.39 (3H，d，J=7.0Hz)，2.14-2.35 (2H，m)，2.32 (3H，s)，2.72 (1H，d，J=11.0Hz)，2.91 (1H，d，J=11.0Hz)，3.40 (1H，d，J=14.0Hz)，3.43-3.62 (2H，m)，3.58 (2H，s)，3.86 (1H，d，J=12.5Hz)，4.12-4.28 (1H，m)，6.99 (1H，s)，7.02-7.10 (2H，m)，7.25 (1H，d，J=11.5Hz)，7.73 (1H，d，

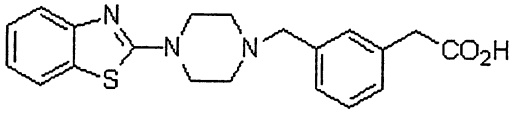
J=7.0Hz).

實施例 481



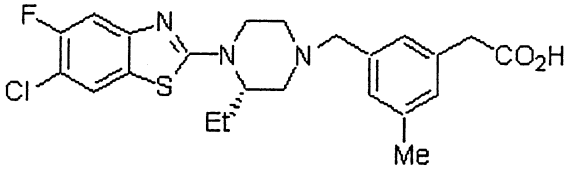
產率 78%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.38 (3H，d，J=7.0Hz)，2.12-2.35 (2H，m)，2.30 (3H，s)，2.70 (1H，d，J=11.5Hz)，2.88 (1H，d，J=11.5Hz)，3.32-3.60 (5H，m)，3.84 (1H，d，J=11.5Hz)，4.10-4.25 (1H，m)，6.97 (1H，s)，7.04 (2H，s)，7.24 (1H，d，J=12.0Hz)，7.73 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 482



產率 82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ2.45-2.60 (4H，m)，3.48-3.63 (8H，m)，7.06 (1H，td，J=7.5，1.0Hz)，7.13-7.33 (5H，m)，7.45 (1H，d，J=7.5Hz)，7.76 (1H，d，J=7.5Hz)，12.32 (1H，brs).

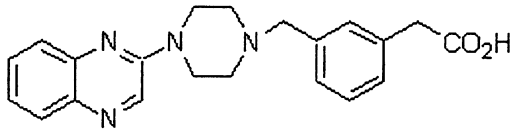
實施例 483



產率 60%，1H-NMR(CDCl3)： δ0.85 (3H，t，J=7.5Hz)，1.80-2.00 (2H，m)，2.12-2.26 (2H，m)，2.31 (3H，s)，2.77-2.91 (2H，m)，3.36 (1H，d，J=13.5Hz)，3.36-3.62 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.75-3.87 (1H，m)，3.88-4.02

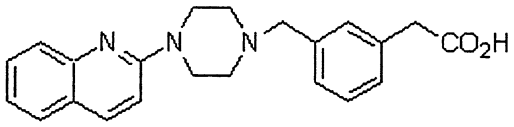
(1H，m)，6.98 (1H，s)，7.04 (2H，s)，7.24 (1H，d，J=10.5Hz)，7.51 (1H，d，J=7.0Hz).

實施例 484



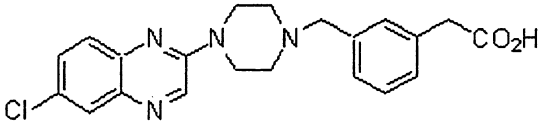
產率 67%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.75 (4H，t，J=5.0Hz)，3.68 (4H，s)，3.85 (4H，t，J=5.0Hz)，7.13-7.21 (1H，m)，7.22-7.34 (2H，m)，7.37-7.46 (2H，m)，7.54-7.64 (1H，m)，7.69 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，7.89 (1H，dd，J=8.0，1.0Hz)，8.56 (1H，s).

實施例 485



產率 57%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.82 (4H，t，J=4.5Hz)，3.66 (2H，s)，3.74 (2H，s)，3.83 (4H，t，J=4.5Hz)，6.93 (1H，d，J=9.0Hz)，7.07-7.15 (1H，m)，7.20-7.31 (3H，m)，7.47 (1H，s)，7.54 (1H，td，J=8.0，1.5Hz)，7.60 (1H，d，J=8.0)，7.70 (1H，d，J=8.0Hz)，7.89 (1H，d，J=9.0Hz).

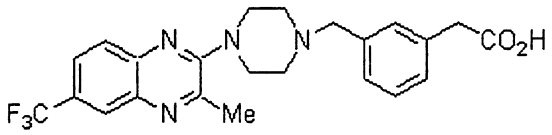
實施例 486



產率 42%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.65-2.77 (4H，m)，3.64 (4H，s)，3.76-3.88 (4H，m)，7.13-7.32 (3H，m)，7.38 (1H，s)，7.50 (1H，dd，J=9.0，2.0Hz)，7.59 (1H，d，

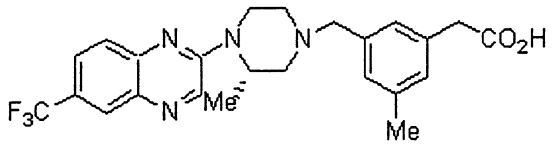
J=9.0Hz)，7.86 (1H，d，J=2.0Hz)，8.53 (1H，s).

實施例 487



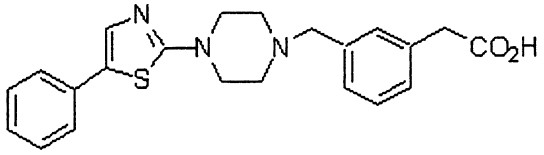
產率 81%，1H-NMR(CDCl3)： δ2.60-2.74 (4H，m)，2.63 (3H，s)，3.35-3.49 (4H，m)，3.52 (2H，s)，3.54 (2H，s)，7.05-7.23 (3H，m)，7.29 (1H，s)，7.69 (1H，d，J=9.0Hz)，7.80 (1H，d，J=9.0Hz)，8.14 (1H，s).

實施例 488



產率 79%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.35 (3H，d，J=6.5Hz)，2.12-2.35 (5H，m)，2.79 (1H，d，J=11.5Hz)，2.99 (1H，d，J=11.5Hz)，3.27-3.43 (2H，m)，3.50-3.62 (3H，m)，4.35 (1H，d，J=12.5Hz)，4.59-4.72 (1H，m)，6.98 (1H，s)，7.05 (1H，s)，7.08 (1H，s)，7.70 (2H，s)，8.13 (1H，s)，8.56 (1H，s).

實施例 489



產率 76%，1H-NMR(CD3OD)： δ2.69-2.78 (4H，m)，3.52-3.60 (4H，m)，3.61 (2H，s)，3.71 (2H，s)，7.18-7.39 (7H，m)，7.42-7.50 (3H，m).

實施例 490

3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲基]苯乙酸

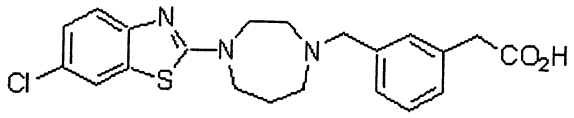


令{3-[[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]甲基]苯基}乙腈0.35g(0.914mmol)、濃硫酸2ml及水2ml之混合物，於80℃攪拌2小時。冷却後，以5N-氫氧化鈉水溶液鹼化後，加乙酸乙酯以逆萃取。水層以2N-鹽酸水溶液中和後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑，得3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲苯基乙酸之無色無晶型固體0.08g(22%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.45-2.50 (4H，m)，3.53 (2H，s)，3.53-3.65 (6H，m)，7.10-7.35 (5H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz)，12.28 (1H，brs).

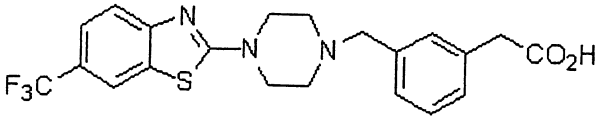
以下依實施例490同樣方法，得實施例491～512記載化合物。

實施例491



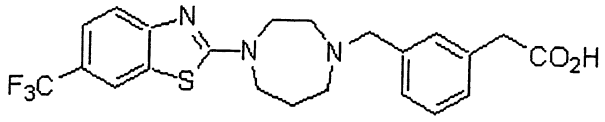
產率：43%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.90-1.96 (2H，m)，2.61(2H，t，J=4.8Hz)，2.77-2.80 (2H，m)，3.57-3.62 (4H，m)，3.62-3.71 (4H，m)，7.12-7.16 (2H，m)，7.21-7.28 (3H，m)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.4Hz).

實施例492



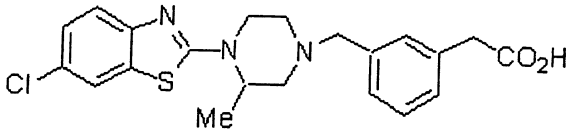
產率：78%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.52 (4H，t，J=5Hz)，3.54 (2H，s)，3.57 (2H，s)，3.63 (4H，t，J=5Hz)，7.10-7.35 (4H，m)，7.57 (2H，s)，8.24 (1H，s)，12.31 (1H，s).

實施例 493



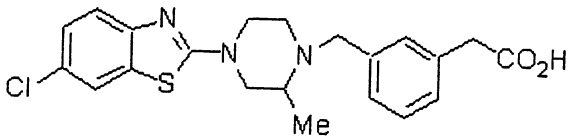
產率：18%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-2.00 (2H，m)，2.57-2.68 (2H，m)，2.74-2.85 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.61(2H，s)，3.62-3.85(4H，m)，7.09-7.31 (4H，m)，7.52-7.58 (2H，m)，8.22 (2H，s).

實施例 494



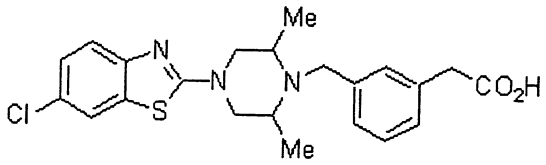
產率：79%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.31 (3H，d，J=6.5Hz)，2.15 (1H，td，J=12，3.5Hz)，2.22 (1H，dd，J=11.5，3.5Hz)，2.70 (1H，d，J=11.5Hz)，2.91 (1H，d，J=12Hz)，3.41 (1H，td，J=12，3.5Hz)，3.44 (1H，d，J=13.5Hz)，3.56 (2H，s)，3.59 (1H，d，J=13.5Hz)，3.80 (1H，d，J=12Hz)，4.10-4.30 (1H，m)，7.10-7.35 (5H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz)，12.40 (1H，brs).

實施例 495



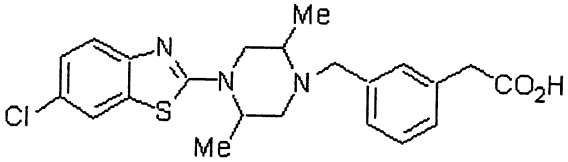
產率：69%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.05-1.25 (3H，m)，2.15-2.30(1H，s)，2.50-2.65 (1H，m)，2.65-2.80 (1H，m)，3.05-3.40 (3H，m)，3.57 (2H，s)，3.60-3.70(1H，m)，3.70-3.85 (1H，m)，3.90-4.00 (1H，m)，7.05-7.35 (5H，m)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90(1H，s)，12.29 (1H，s).

實施例 496



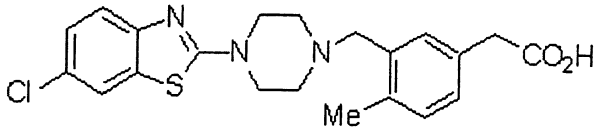
產率：92%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.04 (6H，d，J=6Hz)，2.60-2.80 (2H，m)，2.95-3.10 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.77 (2H，s)，3.77-3.87 (2H，m)，7.00-7.10 (1H，m)，7.20-7.30 (4H，m)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz)，12.5 (1H，brs).

實施例 497



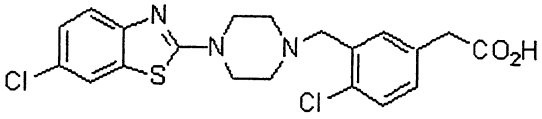
產率：76%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.00 (3H，d，J=6Hz)，1.30 (3H，d，J=6Hz)，2.30 (1H，d，J=9.5Hz)，2.70-2.85 (1H，m)，3.05-3.15 (1H，m)，3.40-3.45(1H，m)，3.49 (2H，s)，3.62 (2H，s)，3.63-3.70 (1H，m)，4.10-4.30 (1H，m)，7.05-7.10 (1H，m)，7.20-7.35 (4H，m)，7.38 (1H，d，J=9Hz)，7.87 (1H，d，J=2Hz).

實施例 498



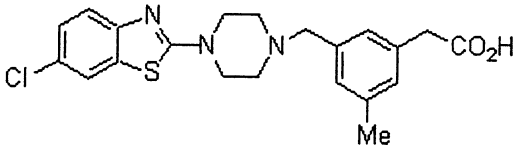
產率：42%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)：2.31(3H，s)，2.50 (4H，t，J=5Hz)，3.47 (2H，s)，3.52 (2H，s)，3.55 (4H，t，J=5Hz)，7.00-7.18 (3H，m)，7.28(1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42(1H，d，J= 8.5Hz)，7.91(1H，d，J=2Hz)，12.25 (1H，brs).

實施例 499



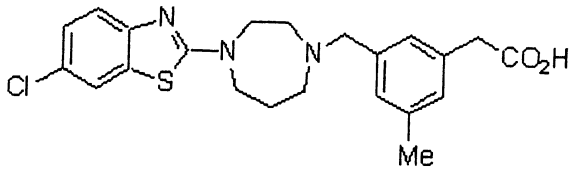
產率：39%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.58 (4H，t，J=5Hz)，3.58 (4H，t，J=5Hz)，3.61 (2H，s)，3.62 (2H，s)，7.19 (1H，dd，J=8，2Hz)，7.29 (1H，dd，J=8.5，1.5Hz)，7.39(1H，d，J=8.5Hz)，7.42 (1H，d，J=8Hz)，7.43 (1H，d，J=1.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz)，12.41 (1H，brs).

實施例 500



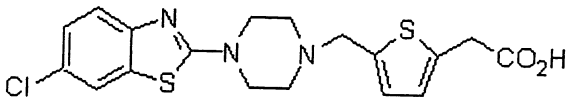
產率：68%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.32 (3H，s)，2.67 (4H，t，J=5Hz)，3.59 (2H，s)，3.61 (2H，s)，3.67 (4H，t，J=5Hz)，6.99 (1H，s)，7.04 (1H，s)，7.14 (1H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 501



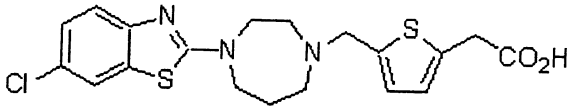
產率：73%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.88-1.94 (2H，m)，2.25 (3H，s)，2.60 (2H，t，J=4.5Hz)，2.74-2.78 (2H，m)，3.48 (2H，s)，3.56 (2H，s)，3.66-3.73 (4H，m)，6.94-6.98 (3H，m)，7.26 (1H，dd，J=8.7，2.1Hz)，7.40 (1H，d，J=8.4Hz)，7.88 (1H，d，J =2.1Hz).

實施例 502



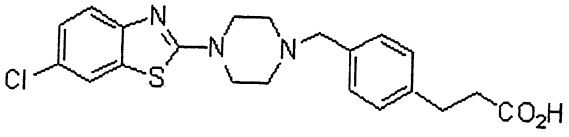
產率：67%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.71 (4H，t，J=5Hz)，3.67 (4H，t，J=5Hz)，3.78 (2H，s)，3.81 (2H，s)，6.78 (2H，s)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.56 (1H，d，J=2Hz).

實施例 503



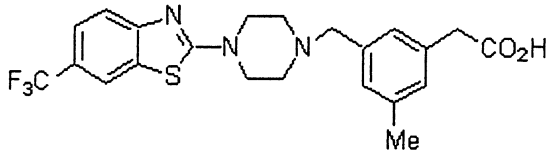
產率：46%，^{1}H-NMR($CDCl_3$); δ2.16-2.20 (2H，m)，2.91-2.95 (2H，m)，3.03-3.06 (2H，m)，3.68 (2H，t，J=6.0Hz)，3.79 (2H，s)，3.90-3.91 (2H，m)，3.97 (2H，s)，6.75 (1H，d，J=3.6Hz)，6.77 (1H，d，J=3.3Hz)，7.24 (1H，dd，J=9.0，2.4Hz)，7.43 (1H，d，J=9.0Hz)，7.55 (1H，d，J=2.1Hz).

實施例 504



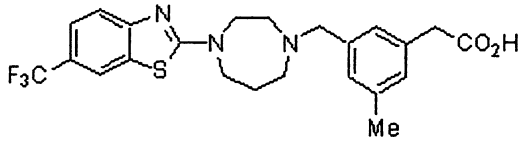
產率：2%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.40-2.50 (4H，m)，2.53 (2H，t，J=7.5Hz)，2.81 (2H，t，J=7.5Hz)，3.50 (2H，s)，3.55 (4H，t，J=5Hz)，7.19 (2H，d，J=8Hz)，7.23 (2H，d，J=8Hz)，7.29 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.41 (1H，d，J=8.5Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz)，12.05 (1H，brs).

實施例 505



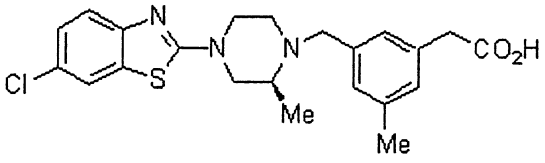
產率：70%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.28(3H，s)，2.45-2.55(4H，m)，3.49 (2H，s)，3.51 (2H，s)，3.60-3.65 (4H，m)，6.97 (1H，s)，7.02 (2H，s)，7.57 (2H，s)，8.25 (1H，s)，12.4 (1H，brs).

實施例 506



產率：55%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.85-2.00 (2H，m)，2.25 (3H，s)，2.55-2.70 (2H，m)，2.70-2.85(2H，m)，3.49 (2H，s)，3.57 (2H，s)，3.60-3.85 (4H，m)，6.94 (1H，s)，6.99 (2H，s)，7.55 (2H，s)，8.22 (1H，s)，12.4 (1H，brs).

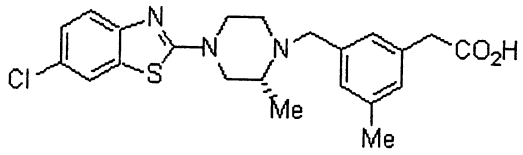
實施例 507



產率 99%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.24 (3 H，d，J = 6.0 Hz)

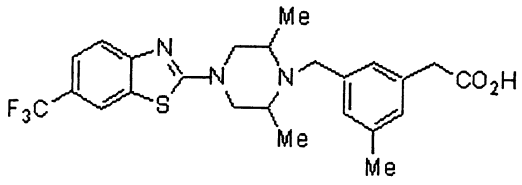
，2.26-2.33 (1 H，m)，2.33 (3 H，s)，2.64-2.71 (1 H，m)，2.82 (1 H，dt，J = 3.6，12.0 Hz)，3.19 (2 H，d，J = 12.9 Hz)，3.38-3.45 (1 H，m)，3.61 (2 H，s)，3.70 (1 H，dt，J = 3.6，12.9 Hz)，3.86 (1 H，dd，J = 2.1，11.7 Hz)，4.05 (1 H，d，J = 12.9 Hz)，7.03 (2 H，d，J = 4.5 Hz)，7.09 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

實施例 508



產率 93%，1H-NMR(CDC13)： δ1.24 (3 H，d，J = 6.3 Hz)，2.27-2.37 (1 H，m)，2.33 (3 H，s)，2.56-2.71 (1 H，m)，2.83 (1 H，dt，J = 3.3，12.0 Hz)，3.19 (2 H，d，J = 13.2 Hz)，3.38-3.47 (1 H，m)，3.60 (2 H，s)，3.70 (1 H，dt，J = 4.8，12.6 Hz)，3.86 (1 H，dd，J = 2.7，12.6 Hz)，4.06 (1 H，d，J = 13.2 Hz)，7.03 (2 H，s)，7.09 (1 H，s)，7.23 (1 H，dd，J = 2.1，8.7 Hz)，7.43 (1 H，d，J = 8.7 Hz)，7.54 (1 H，d，J = 2.1 Hz)

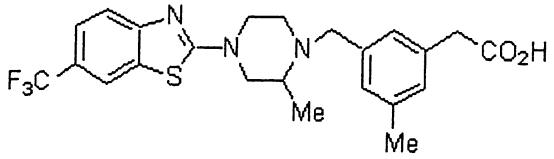
實施例 509



產率 95%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.04 (6H，d，J=6Hz)，2.26 (3H，s)，2.60-2.80 (2H，m)， 3.07 (1H，d，J=13Hz)，3.09 (1H，d，J=13Hz)，3.48 (2H，s)，3.73 (2H

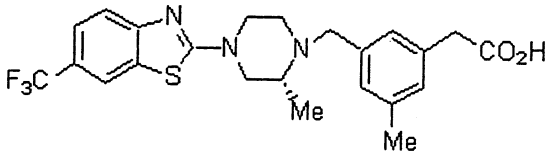
，s)，3.80-3.90 (2H，m)，6.88 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.55 (2H，s)，8.22 (1H，s)，12.21 (1H，brs).

實施例 510



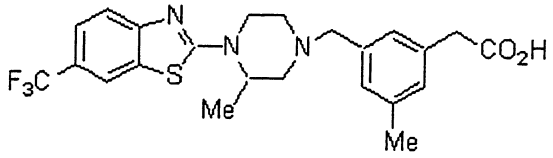
產率 82%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.15 (3H，d，J=6.5Hz)，2.18-2.25 (1H，m)，2.28 (3H，s)，2.55-2.68 (1H，m)，2.68-2.80 (1H，m)，3.15-3.48 (3H，m)，3.50 (2H，s)，3.70-3.76 (1H，m)，3.80-3.90 (1H，m)，3.93 (1H，d，J=13.5Hz)，6.96 (1H，s)，7.02 (2H，s)，7.56 (2H，s)，8.23 (1H，s)，12.43 (1H，brs).

實施例 511



產率 64%，1H-NMR(CDCl3)： δ1.23 (3H，d，J=6.5Hz)，2.22-2.40 (4H，m)，2.60-2.74 (1H，m)，2.76-2.89 (1H，m)，3.10-3.31 (2H，m)，3.38-3.52 (1H，m)，3.59 (2H，s)，3.67-3.80 (1H，m)，3.84-3.96 (1H，m)，4.04 (1H，d，J=13.0Hz)，6.97-7.12 (3H，m)，7.47-7.60 (2H，m)，7.83 (1H，s).

實施例 512

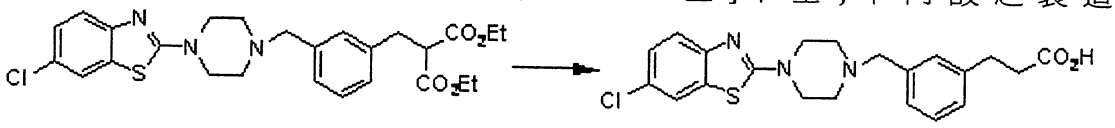


產率 93%，1H-NMR(DMSO-d6)： δ1.33 (3H，d，J=6.5Hz)

，2.05-2.28 (2H，m)，2.29 (3H，s)，2.72 (1H，d，J=11Hz)，2.93 (1H，d，J=11Hz)，3.25-3.50 (2H，m)，3.51 (2H，s)，3.51-3.60 (1H，m)，3.86 (1H，d，J=11Hz)，4.20-4.35 (1H，m)，6.97 (1H，s)，7.05 (2H，s)，7.56 (2H，s)，8.24 (1H，s)，12.43 (1H，brs).

實施例 513

3-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲基}苯丙酸之製造

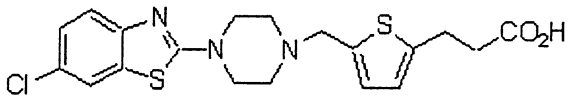


令 2-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苄基}丙二酸二乙酯 0.38g(0.736mmol)中加 6N-鹽酸水溶液，加熱回流 2 小時。冷却後，加飽和碳酸氫鈉水溶液以中和後，加乙酸乙酯以萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，於無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑。残渣以二異丙醚洗淨，得 3-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲基}苯丙酸之無色結晶 0.08g(22%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.50-2.52 (4H，m)，2.53 (2H，t，J=7.5Hz)，2.82 (2H，t，J=7.5Hz)，3.51 (2H，s)，3.57 (4H，t，J=5Hz)，7.10-7.20 (3H，m)，7.24 (1H，d，J=7.5Hz)，7.28 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.42 (1H，d，J=8.5Hz)，7.91 (1H，d，J=2Hz)，12.15 (1H，brs).

以下依實施例 513 同樣方法，得實施例 514 記載化合物。

實施例 514

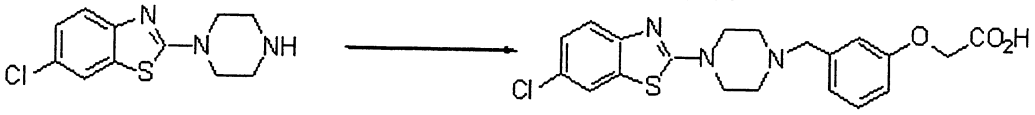


產率：55%，^{1}H-NMR($CDCl_3$)： δ2.63 (4H，t，J=5Hz)，2.72 (2H，t，J=7.5Hz)，3.13 (2H，t，J=7.5Hz)，3.64 (4H，t，J=5Hz)，3.72 (2H，s)，6.68 (1H，d，J=3.5Hz)，6.73 (1H，d，J=3.5Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.5，2Hz)，7.43 (1H，d，J=8.5Hz)，7.55 (1H，d，J=2Hz).

實施例 515

3-{3-[4-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲基}苯氧乙酸之製造

依參考例 155 同樣方法，得以下化合物。



產率：55%，^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ2.50-2.55 (4H，m)，3.51 (2H，s)，3.55-3.65 (4H，m)，4.61 (2H，s)，6.75-7.00 (3H，m)，7.20-7.35 (2H，m)，7.42 (1H，d，J=8Hz)，7.90 (1H，d，J=2Hz).

實施例 516

3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}-4-甲苯基乙酸之製造

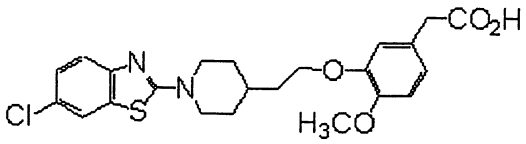


令[3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}-4 甲苯基]乙腈 1.14g (2.68mmol)、氫氧化鈉 0.54g(13.5mmol)、水 1.6ml 及乙醇 21ml 之混合物，於 80℃下攪拌 6 小時。令反應液於減壓下濃縮，用 2N-鹽酸水溶液調至 pH=7 後，濾取析出結晶，得 3-{2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基}-4-甲苯基乙酸之無色結晶 0.63g(53%)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)： δ1.20-1.38 (2H，m)，1.67-1.91 (5H，m)，2.09 (3H，s)，3.10-3.25 (4H，m)，3.93-4.06 (4H，m)，6.54 (1H，d，J=7.5Hz)，6.82 (1H，s)，6.92 (1H，d，J=7.5Hz)，7.27 (1H，dd，J=8.5，2.0Hz)，7.40 (1H，d，J=8.5Hz)，7.88 (1H，d，J=2.0Hz).

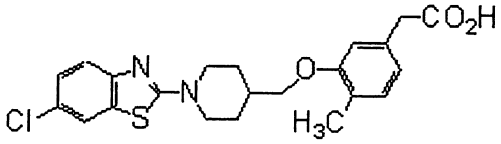
依同法可合成以下本發明化合物。

實施例 517



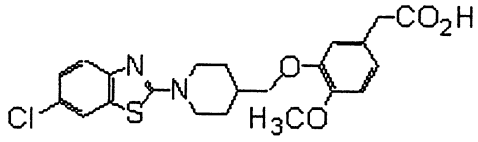
m/z=461(M+H)+

實施例 518



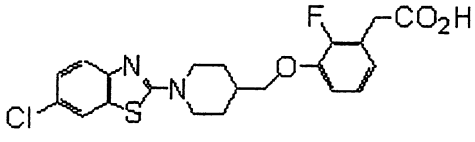
m/z=431(M+H)+

實施例 519



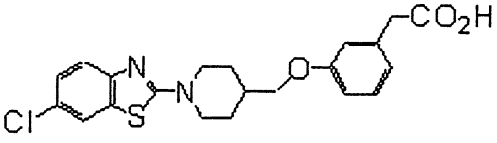
m/z=447(M+H)+

實施例 520



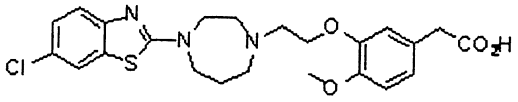
m/z=435(M+H)+

實施例 521



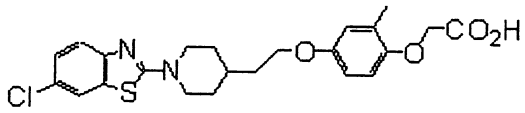
Rf=0.49(AcOEt)

實施例 522



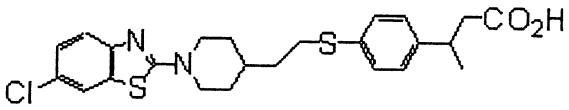
1H NMR(DMSO-d6)： d 12，9(br，1H)，7.86(s，1H)，7.39(d，1H，J = 6.3Hz)，7.25(d，1H，J = 6.3Hz)，6.88(s，1H)，6.87(d，1H，J = 6.0Hz)，6.77(d，1H，J = 6.0Hz)，4.01(m，2H)，3.72(s，3H)，3.67(br，4H)，3.46(s，2H)，2.94(s，2H)，2.87(t，2H，J = 4.2Hz)，2.75(br，2H)，1.90(s，2H).

實施例 523



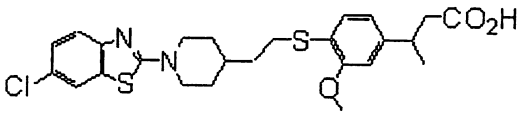
m/z=461(M+H)+

實施例 524



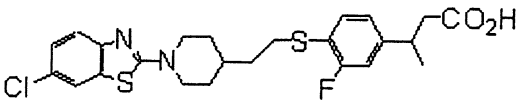
m/z=475(M+H)+

實施例 525



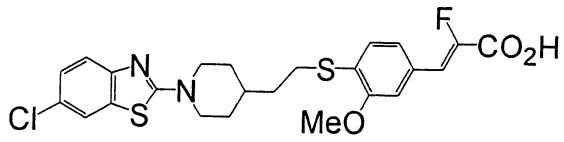
m/z=505(M+H)+

實施例 526



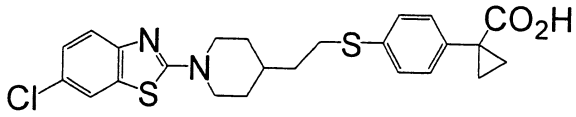
m/z=493(M+H)+

實施例 527



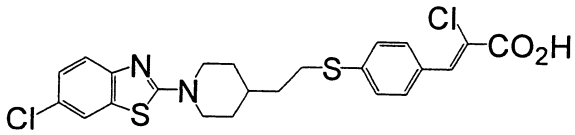
MS (ESI) m/e $C_{24}H_{25}ClFN_2O_3S_2$ (MH)+ 計算值 507.1，實測值 507

實施例 528



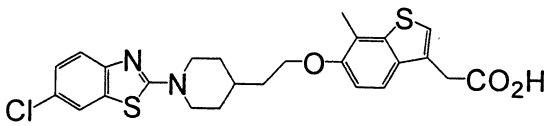
MS (ESI) m/e $C_{24}H_{26}ClN_2O_2S_2$ (MH)+ 計算值 473.1，實測值 473

實施例 529



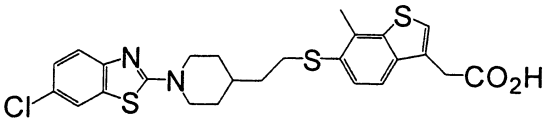
MS (ESI) m/e $C_{23}H_{23}Cl_2N_2O_2S_2$ (MH)+ 計算值 493.1，實測值 493

實施例 530



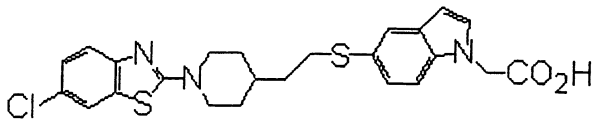
MS (ESI) m/e $C_{25}H_{26}ClN_2O_3S_2$ (MH^+)計算值 501.1，實測值 501.4

實施例 531



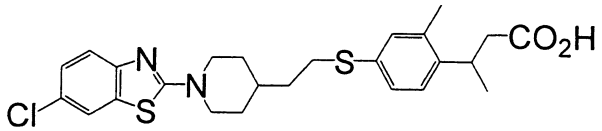
MS (ESI) m/e $C_{25}H_{26}ClN_2O_2S_3$ (MH^+)計算值 517.1，實測值 517.4

實施例 532



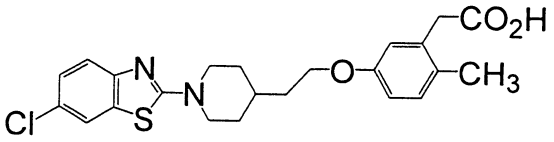
MS (ESI) m/e $C_{24}H_{25}ClN_3O_2S_2$ (MH^+)計算值 486.1，實測值 486.4

實施例 533



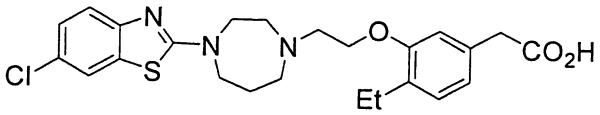
m/z=489(M+H)+

實施例 534



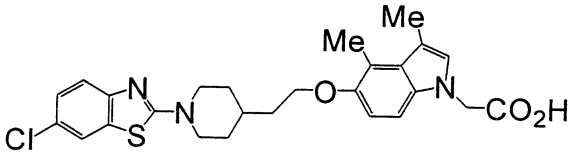
m/z=445(M+H)+

實施例 535



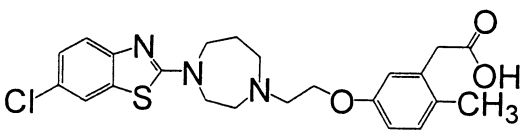
MS (ESI) m/e $C_{24}H_{29}ClN_3O_3S$ (MH^+) 計算值 474.2，實測值 474.4

實施例 536



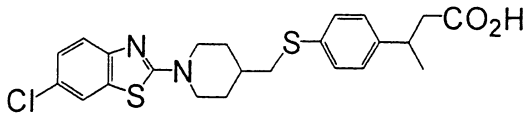
MS (ESI) m/e $C_{26}H_{29}ClN_3O_3S$ (MH)+ 計算值 498.2，實測值 498

實施例 537



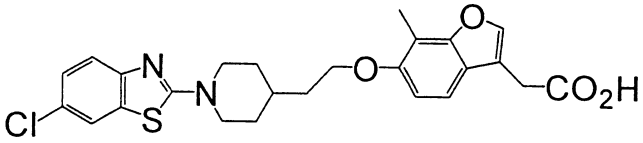
m/z=460(M+H)+

實施例 538



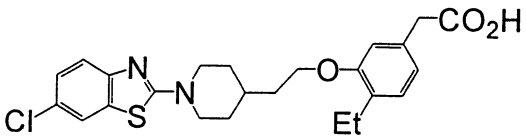
m/z=461(M+H)+

實施例 539



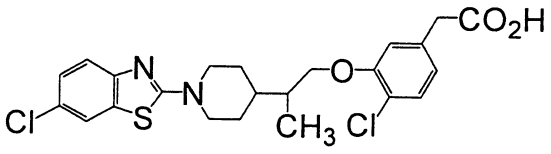
MS (ESI) m/e $C_{25}H_{26}ClN_2O_4S$ (MH^+) 計算值 485.1，實測值 485.2

實施例 540



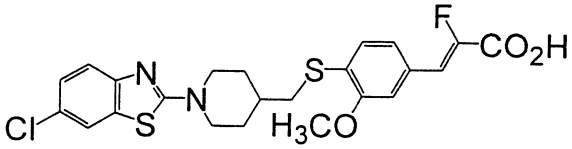
MS (ESI) m/e $C_{24}H_{28}ClN_2O_3S$ (MH^+)計算值 459.2，實測值 459.4

實施例 541



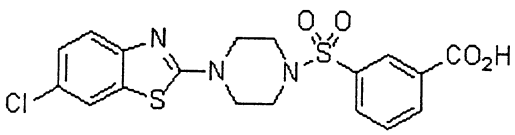
m/z=479(M+H)+

實施例 542



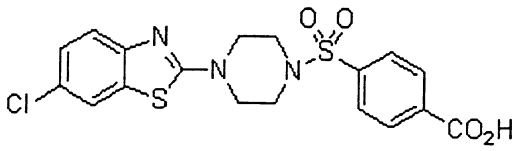
m/z=493(M+H)+

實施例 543



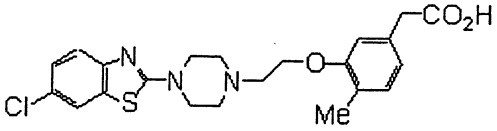
MS (ESI) m/z 438 [M+H]+

實施例 544



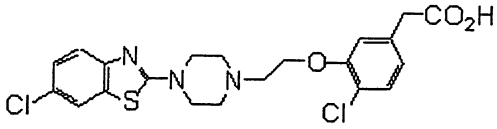
MS (ESI) m/z 438 [M+H]+

實施例 545



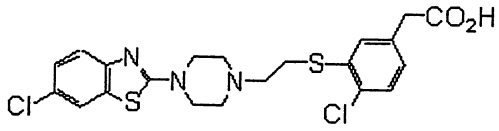
m/z=446(M+H)+

實施例 546



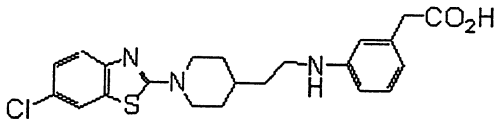
m/z=466(M+H)+

實施例 547



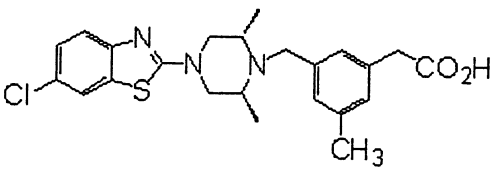
m/z=482(M+H)+

實施例 548



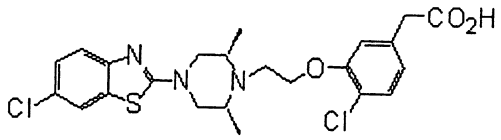
m/z=430(M+H)+

實施例 549



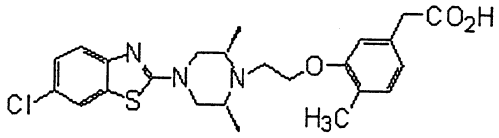
m/z=444(M+H)+

實施例 550



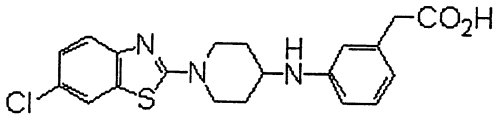
m/z=494(M+H)+

實施例 551



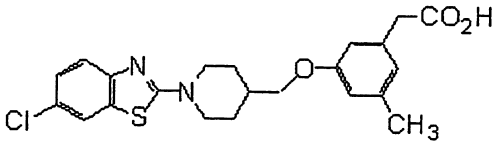
m/z=474(M+H)+

實施例 552



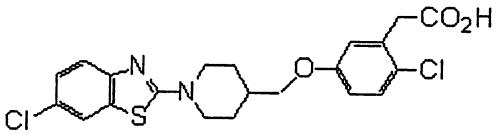
m/z=402(M+H)+

實施例 553



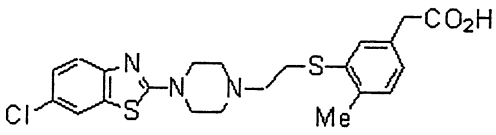
m/z=431(M+H)+

實施例 554



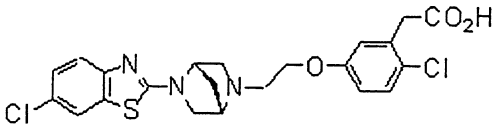
m/z=451(M+H)+

實施例 555



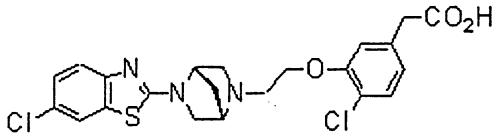
m/z=462(M+H)+

實施例 556



m/z=478(M+H)+

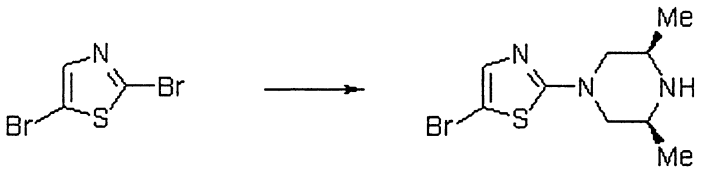
實施例 557



m/z=478(M+H)+

參考例 228

1-(5-溴噻唑-2-基)-3，5-二甲基哌啡之製造

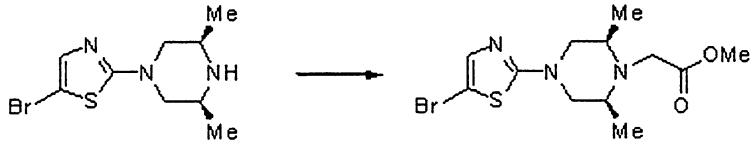


令 2，5-二溴噻唑(29.5g)、2，6-二甲哌啡(13.8g)、碳酸鉀(20.1g)、二甲基甲醯胺(150mL)之混合物，於 60℃下攪拌 6 小時。反應液加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物(21.5g)。產率 64%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.14 (6H，d，J = 6.3 Hz)，2.05(1H，br)，2.59-2.63 (2H，m)，2.98-3.02 (2H，m)，3.70-3.74 (2H，m)，7.06 (1H，s).

參考例 229

[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啶-1-基]乙酸甲酯之製造



令 1-(5-溴噻唑-2-基)-3，5-二甲哌啡(21.5g)、溴乙酸甲酯(8.8mL)、碳酸鉀(12.9g)、二甲基甲醯胺(150mL)之混合物，於 60℃下攪拌 2.5 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取

。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(20.1g)。產率 74%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.17 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.80-2.84 (2H，m)，3.13-3.16 (2H，m)，3.65 (2H，s)，3.65-3.68 (2H，m)，3.73 (3H，s)，7.08 (1H，s).

參考例 230

2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙醇之製造

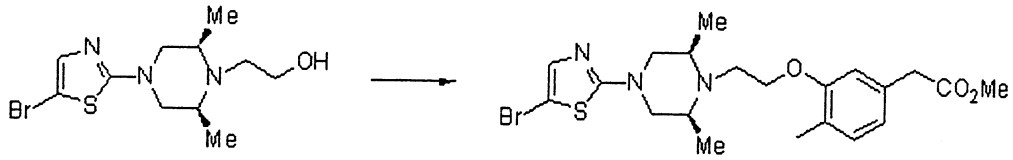


令[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啶-1-基]乙酸甲酯(20.1g)之四氫呋喃(300mL)溶液，於-78℃滴加入二異丁基氫化鋁(1M 甲苯溶液、200mL)。於-78℃攪拌 3.5 小時後，反應液加氯化銨水溶液(150mL)、乙醚(45mL)，過濾不溶物。母液以乙醚萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂洗淨。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製得標題化合物(13.2g)。產率 71%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.17 (6H，d，J = 5.8 Hz)，2.44(1H，br)，2.84 (6H，dd，J = 16.9，11.1 Hz)，3.60-3.64 (4H，m)，7.06 (1H，s).

參考例 231

[3-[2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙氧基]-4-甲苯基]乙酸甲酯之製造



令 2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙醇(9.87g)、三乙胺(8.6mL)、二氯甲烷(100mL)之混合物，於 0℃下滴加入甲磺醯氯(2.9mL)。於 0℃下攪拌 0.5 小時後，反應液加水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂下乾燥，減壓蒸除溶劑。所得殘渣在乙腈(100mL)溶解，加(3-羥基-4-甲苯基)乙酸甲酯(5.0g)、碳酸銫(12.0g)，於 60℃下攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，過濾不溶物，減壓蒸除母液。殘渣以柱層析精製得標題化合物(8.49g)。產率 57%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.27 (6H，d，J = 6.6 Hz)，2.20 (3H，s)，2.87-2.91 (4H，m)，3.25-3.27 (2H，m)，3.60 (2H，s)，3.68(2H，brm)，3.71 (3H，s)，4.03-4.05 (2H，m)，6.75 (1H，d，J = 1.4 Hz)，6.79 (1H，dd，J = 7.7，1.4 Hz)，7.07 (1H，s)，7.10 (1H，d，J = 7.7 Hz).

參考例 232

[3-[2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙氧基]-4-甲苯基]乙酸之製造



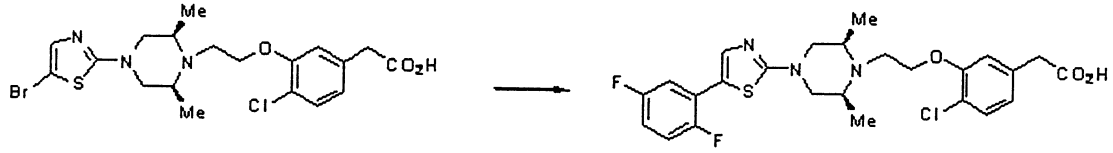
令[3-[2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙氧基]-4-甲苯基]乙酸甲酯(8.49g)、2N 氫氧化鈉水溶液(22mL)、甲醇(50mL)、四氫呋喃(50mL)之混合物，於室温下攪拌 1.5

小時。反應液加水、飽和食鹽水，以乙酸乙酯洗淨。水層以2N鹽酸中和後，以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂洗淨。減壓蒸除溶劑，殘渣以二異丙醚洗淨，得標題化合物(5.81g)。產率71%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.16 (6H，d，J = 5.5 Hz)，2.13 (3H，s)，2.71-2.83 (4H，m)，3.12-3.14 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.65-3.68 (2H，m)，3.99-4.01 (2H，m)，6.74 (1H，d，J = 7.4 Hz)，6.87 (1H，s)，7.07 (1H，d，J = 7.4 Hz)，8.34 (1H，s).

實施例558

[3-[2-[4-[5-(2，5-二氟苯基)噻唑-2-基]-2，6-二甲哌啡-1-基]乙氧基]-4-甲苯基]乙酸之製造

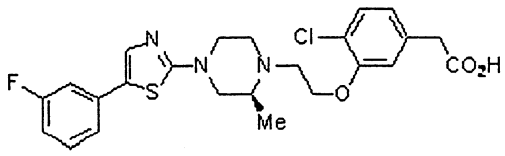


令[3-[2-[4-(5-溴噻唑-2-基)-2，6-二甲哌啡-1-基]乙氧基]-4-甲苯基]乙酸(400mg)、2，5-二氟苯硼酸(270mg)、肆(三苯膦)鈀(100mg)、1M碳酸鈉(4.3mL)、二甲基甲醯胺(8mL)之混合物，用微波爐反應裝置於180℃下反應5分。反應液加水，以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(369mg)。產率87%。

MS(ESI) m/z 502[M+H]

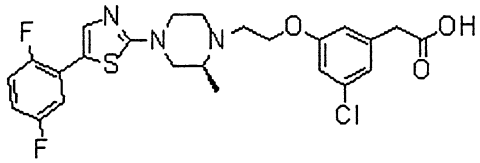
依同法得下述化合物。

實施例559



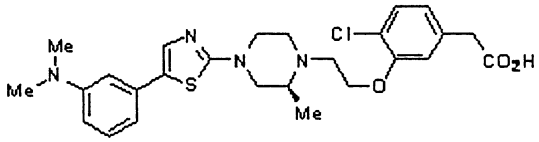
MS(ESI) m/z 508[M+]

實施例 560



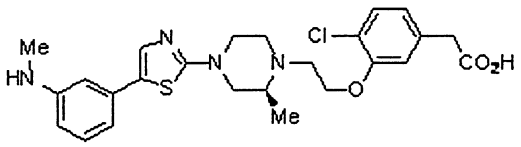
MS(ESI) m/z 508[M+]

實施例 561



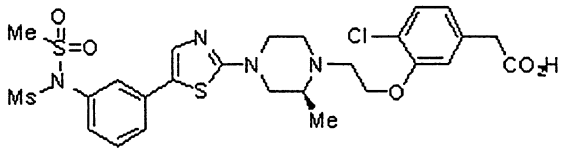
MS(ESI) m/z 515，517 [M+H]+

實施例 562



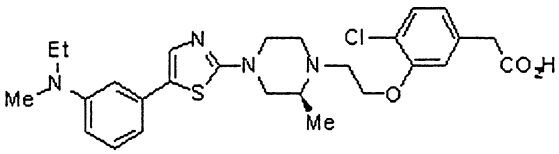
MS(ESI) m/z 501，503 [M+H]+

實施例 563



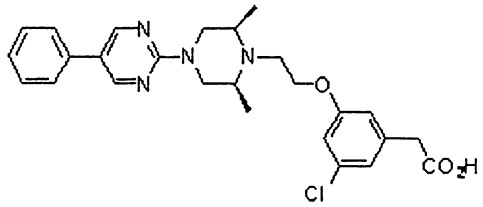
MS(ESI) m/z 579，581 [M+H]+

實施例 564



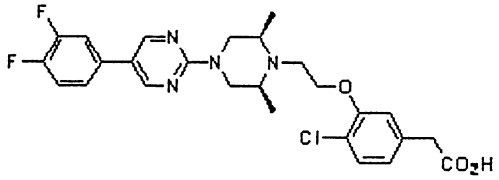
MS(ESI) m/z 529，531 [M+H]+

實施例 565



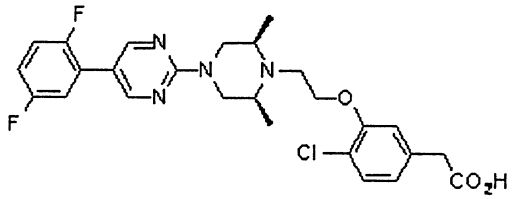
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.11 (6H，d，J = 5.1 Hz)，2.60-2.70 (2H，m)，3.00-3.05 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.96-4.05 (2H，m)，4.32-4.45 (2H，m)，6.80-6.96 (3H，m)，8.44 (2H，s).

實施例 566



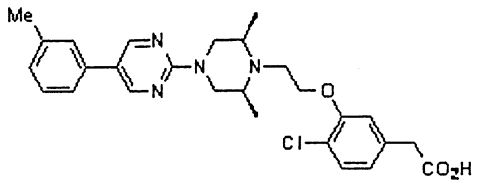
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.17 (6H，d，J = 4.9 Hz)，2.64-2.74 (4H，m)，3.09-3.18 (2H，m)，3.55 (2H，s)，4.03-4.10 (2H，m)，4.48-4.60 (2H，m)，6.83 (1H，dd，J = 8.0，0.8 Hz)，7.09 (1H，d，J = 1.1 Hz)，7.33 (1H，d，J = 8.0 Hz)，7.47-7.83 (3H，m)，8.71 (2H，s).

實施例 567



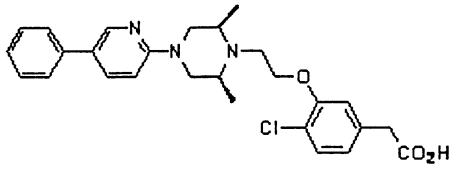
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.17 (6H，d，J = 4.4 Hz)，2.64-2.76 (4H，m)，3.10-3.18 (2H，m)，3.56 (2H，s)，4.04-4.11 (2H，m)，4.49-4.60 (2H，m)，6.83 (1H，d，J = 8.0 Hz)，7.07-7.59 (5H，m)，8.59 (2H，s).

實施例 568



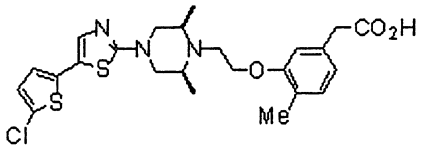
1H-NMR (CDCl3) δ： 1.31 (6H，d，J = 5.8 Hz)，2.40 (3H，s)，2.90-3.08 (4H，m)，3.35-3.42 (2H，m)，3.54 (2H，s)，4.08-4.16 (2H，m)，4.52-4.67 (2H，m)，6.79-7.34 (7H，m)，8.52 (2H，s).

實施例 569



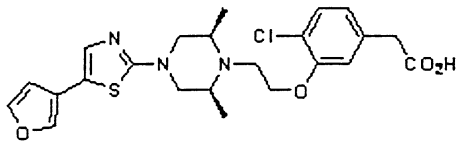
1H-NMR (丙酮) δ： 8.62 (2.0H，s)，7.61-7.59 (2.0H，m)，7.45 (2.0H，dd，J = 7.55，7.55 Hz)，7.37-7.28 (2.0H，m)，7.14 (1.0H，d，J = 1.89 Hz)，6.89 (1.0H，dd，J = 8.10，1.89 Hz)，4.64 (2.0H，d，J = 11.81 Hz)，4.16 (2.0H，dd，J = 6.11，6.11 Hz)，3.59 (2.0H，s)，3.24 (2.0H，dd，J = 6.11，6.11 Hz)，2.93-2.64 (4.0H，m)，1.25 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 570



MS(ESI) m/z 508[M+H]+

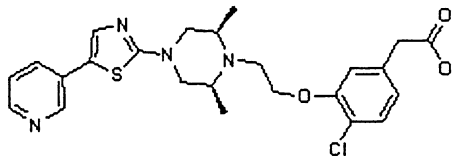
實施例 571



1H-NMR(DMSO-d6)) d：7.81(1H，s)，7.67(1H，s)，7.32-

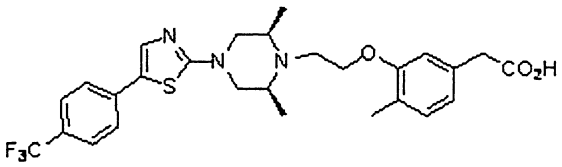
7.29(2H，m)，7.07(1H ，s)，6.81(1H，d，J=8.8Hz)，6.75(1H，s)，4.06-4.03(2H，m)，3.67(2H，d，J=10.8Hz)，3.52(2H，s)，3.12-3.09(2H，m)，2.82-2.69(4H，m)，1.13(6H，d，J=5.7Hz).

實施例 572



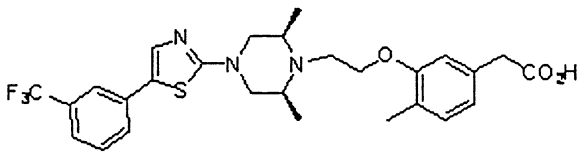
MS(ESI) m/z 525[M+H]+

實施例 573



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.79 (1.0H，s)，7.70-7.64 (4.0H，m)，7.03 (1.0H，d，J = 7.56 Hz)，6.85 (1.0H，s)，6.71 (1.0H，d，J = 7.56 Hz)，3.99 (2.0H，dd，J = 5.49，5.49 Hz)，3.79 (2.0H，d，J = 9.06 Hz)，3.47 (2.0H，s)，3.15-3.11 (2.0H，m)，2.89-2.78 (4.0H，m)，2.11 (3.0H，s)，1.17 (6.0H，d，J = 5.22 Hz).

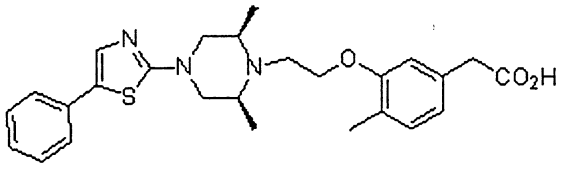
實施例 574



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.83-7.70 (3.0H，m)，7.63-7.50 (2.0H，m)，7.03 (1.0H，d，J = 7.69 Hz)，6.85 (1.0H，s)，6.70 (1.0H，d，J = 7.69 Hz)，4.02-3.96 (2.0H，m)，3.79 (2.0H，d，J = 9.06 Hz)，3.47 (2.0H，s)，3.17-3.10

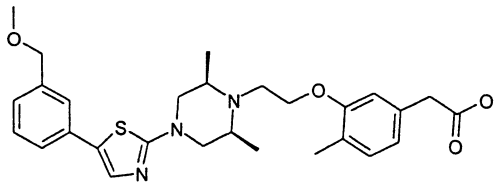
(2.0H，m)，2.91-2.76 (4.0H，m)，2.12 (3.0H，s)，1.26-1.11 (6.0H，d，J = 6.0 Hz).

實施例 575



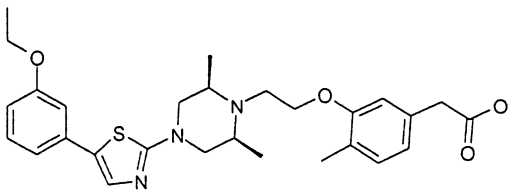
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.58 (1.0H，s)，7.46 (2.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.35 (2.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.21 (1.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.03 (1.0H，d，J = 7.80 Hz)，6.85 (1.0H，s)，6.70 (1.0H，d，J = 7.80 Hz)，4.01-3.97 (2.0H，m)，3.76 (2.0H，d，J = 10.99 Hz)，3.45 (2.0H，s)，3.14-3.11 (2.0H，m)，2.89-2.74 (4.0H，m)，2.11 (3.0H，s)，1.17 (6.0H，d，J = 5.49 Hz).

實施例 576



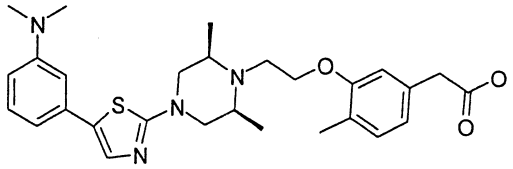
1H-NMR(CDCl3) δ 1.17(6H，m)，2.12(3H，s)，2.82(4H，m)，2.13(2H，br)，3.30(3H，d，J=2.1Hz)，3.49(2H，s)，3.77(2H，d，J=10.2Hz)，3.99(2H，br)，4.41(2H，s)，6.71(1H，brd)，6.85(1H，brd)，7.04(1H，brd)，7.15(1H，brd)，7.30-7.41(3H，m)，7.60(1H，d，1.8Hz)

實施例 577



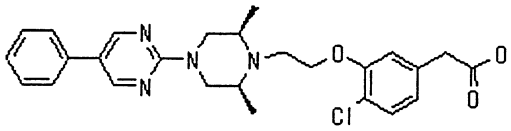
1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.16(6H，d，J=6.0Hz)，1.33(3H，t，J=6.9Hz)，2.12(3H，s)，2.74-2.90(4H，m)，3.13(2H，t，J=5.1Hz)，3.49(2H，s)，3.76(2H，d，J=10.5Hz)，3.97-4.08(4H，m)，6.72(1H，d，J=7.8Hz)，6.78(1H，dd，J=8.4Hz，2.4Hz)，6.85(1H，s)，6.98-7.06(3H，m)，7.24(1H，t，J=8.1Hz)，7.61(1H，s)

實施例 578



1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.16(6H，d，J=5.7Hz)，2.12(3H，s)，2.72-2.91(4H，m)，2.91(6H，s)，3.12(2H，brs)，3.49(2H，s)，3.76(2H，d，J=10.5Hz)，3.99(2H，brs)，6.57-6.61(1H，m)，6.70-6.77(3H，m)，6.85(1H，s)，7.05(1H，d，J=7.5Hz)，7.15(1H，t，J=7.8Hz)，7.54(1H，s)

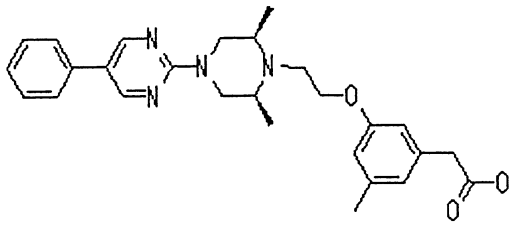
實施例 579



1H-NMR (丙酮) δ： 8.62 (2.0H，s)，7.61-7.59 (2.0H，m)，7.45 (2.0H，dd，J = 7.55，7.55 Hz)，7.37-7.28 (2.0H，m)，7.14 (1.0H，d，J = 1.89 Hz)，6.89 (1.0H，dd，J = 8.10，1.89 Hz)，4.64 (2.0H，d，J = 11.81 Hz)，4.16 (2.0H，dd，J = 6.11，6.11 Hz)，3.59 (2.0H，s)，3.24 (2.0H，dd，J = 6.11，6.11 Hz)，2.93-2.64 (4.0H，m)，

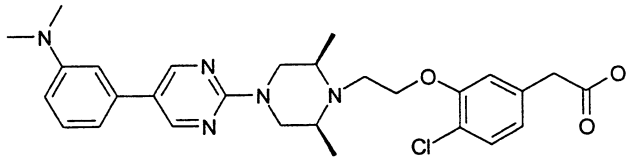
1.25 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 580



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.69 (2.0H，s)，7.63 (2.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.45 (2.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.35 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，6.62 (3.0H，s)，4.53 (2.0H，d，J = 8.79 Hz)，3.96 (2.0H，dd，J = 6.48，6.48 Hz)，3.45 (2.0H，s)，3.03 (2.0H，dd，J = 6.48，6.48 Hz)，2.67 (4.0H，d，J = 7.97 Hz)，2.23 (3.0H，s)，1.14 (6.0H，d，J = 4.94 Hz).

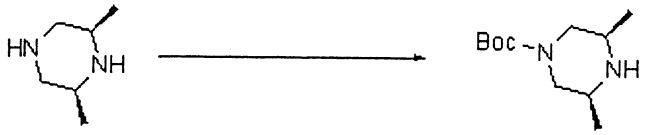
實施例 581



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.65 (2.0H，s)，7.32 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.23 (1.0H，dd，J = 8.10，8.10 Hz)，7.09 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，6.87-6.81 (3.0H，m)，6.72-6.67 (1.0H，m)，4.52 (2.0H，d，J = 9.61 Hz)，4.07 (2.0H，dd，J = 5.40，5.40 Hz)，3.55 (2.0H，s)，3.13 (2.0H，dd，J = 5.40，5.40 Hz)，2.93 (6.0H，s)，2.73-2.62 (4.0H，m)，1.18 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

參考例 233

3，5-二甲羰基哌啉-1-羧酸第三丁酯之製造



於合 2，6-二甲哌啡(10.0g)之二氯甲烷(200mL)混合物，於冰冷下加二碳酸二第三丁酯(19.1g)。於室温攪拌 17 小時，反應液加水，以二氯甲烷萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物 18.7g。產率 100%。

1H-NMR(CDCl3) δ 1.15(6H，d，J=6.3)，1.32 (2H，m)，1.49 (9H，s)，2.43 (1H，m)，2.85(2H，m)，3.99(1H，m).

參考例 234

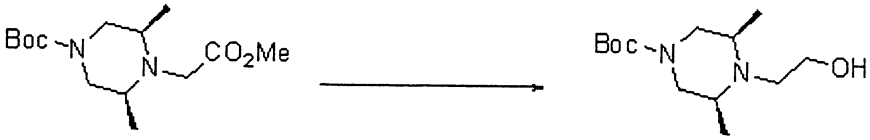
4-甲氧羰甲基-3，5-二甲哌啡-1-羧酸第三丁酯之製造



令 3，5-二甲羰基哌啡-1-羧酸第三丁酯(18.7g)、碳酸鉀(14.5g)、溴乙酸甲酯(14.7g)、DMF(90mL)之混合物，於 60℃下攪拌 3 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物。可不經精製用於次反應。

參考例 235

4-(2-羥乙基)-3，5-二甲哌啡-1-羧酸第三丁酯之製造

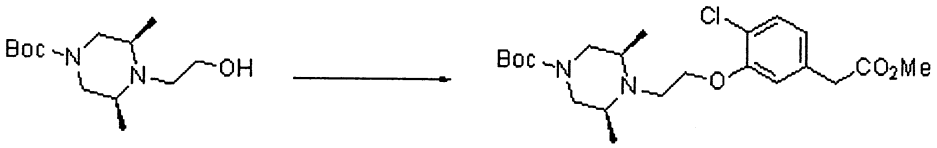


上述反應所得 3，5-二甲羰基哌啡-1-羧酸第三丁酯在 THF(300mL)溶解後，於冰冷却下加氫化鋁鋰(3.31g)。於 0℃攪拌 1 小時後，依次加水、2N 氫氧化鈉水溶液。過濾

不溶物後，令母液減壓濃縮，得標題化合物(20.3g)。產率90%。

參考例 236

4-[2-(5-羰基甲基-2-氯苯氧基)乙基]-3，5-二甲哌啡1-1羧酸第三丁酯之製造

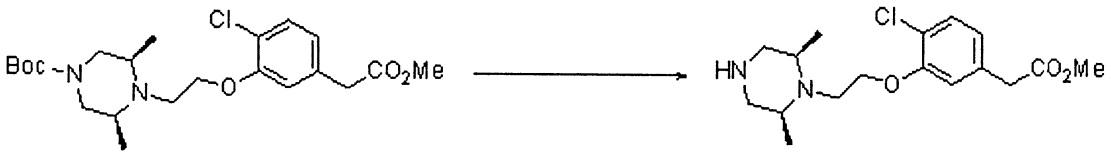


令 4-(2-羥乙基)-3，5-二甲哌啡-1-羧酸第三丁酯(3.0g)、三乙胺(1.76g)、甲磺醯氯(1.60g)、二氯甲烷(60mL) 之混合物，於冰冷下攪拌 1.5 小時。反應液加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂乾燥後，減壓蒸除溶劑。所得殘渣以乙腈(60mL)溶解後，加(4-氯-3-羥苯基)乙酸甲酯(2.33g)、碳酸銫(4.54g)，於 60℃下攪拌 5 小時。過濾不溶物後，濃縮母液，所得殘渣以柱層析精製，得標題化合物(3.58g)。產率 70%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.09(6H，d，J=6.0)，1.40(9H，s)，2，40-2.50(2H，m)，2.52-2，61(2H，m)，3.08-3.12(2H，m)，3.64(3H，s)，3.71(2H，2)，3.77(2H，m)，4.02-4.09(2H，m)，6.87(1H，d，J=8.0)，7.13(1H，s)，7.37(1H，d，J=8.0)

參考例 237

[4-氯-3-[2-(2，6-二甲哌啡-1-基)乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製造



令 4-[2-(5-羰基甲基-2-氯苯氧基)乙基]-3，5-二甲哌啡1-1羧酸第三丁酯(400mg)、4N 鹽酸-二噁烷溶液(4mL)，於室温下攪拌 2 小時。反應液加水、乙酸乙酯後，以碳酸鈉中和。混合物以乙酸乙酯萃取後，令有機層以飽和食鹽水洗淨。減壓蒸除溶劑，得標題化合物(291mg)。產率 94%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ：1.02(3H，d，J=6.3)，2.22-2.29(2H，m)，2.50-2.54(2H，m)，2.72-2.76(2H，m)，3.03-3.07(2H，m)，4.03-4.07(2H，m)，6.87(1H，d，J=8.2)，7.13(1H，s)，7.37(1H，d，J=8.2)

實施例 582

[4-氯-3-[2-(2，6-二甲基-4-苯胺甲醯基哌啡-1-基)乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製造



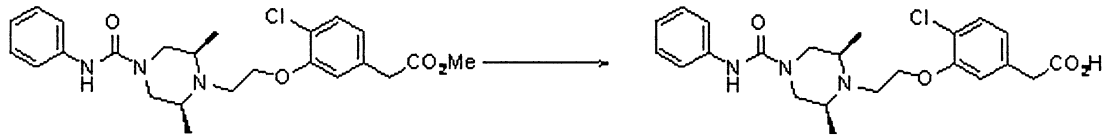
令[4-氯-3-[2-(2，6-二甲哌啡-1-基)乙氧基]苯基]乙酸甲酯(50mg)、異氰酸苯酯(19mg)、碳酸鉀(41mg)、二氯甲烷(2mL)之混合物，於室温下攪拌 3 小時。過濾不溶物後，令母液減壓濃縮、殘渣以柱層析精製，得標題化合物(52m)。產率 77%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.15(6H，d，J=5.8)，2.11(2H，brm)，2.57(2H，brm)，2.67(2H，brm)，3.13(2H，brm)，3.64(3H，s)，3.71(2H，s)，4.04-4.09(2H，m)，6.86-

6.97(2H，m)，7.14(1H，s)，7.22-7.25(2H，m)，7.36-7.47(3H，m)，8.48(1H，s).

實施例 583

[4-氯-3-[2-(2，6-二甲基-4-苯胺甲醯基哌啡-1-基)乙氧基]苯基]乙酸之製造

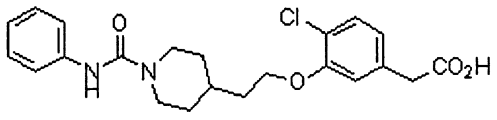


令[4-氯-3-[2-(2，6-二甲基-4-苯胺甲醯基哌啡-1-基)乙氧基]苯基]乙酸甲酯(50mg)、2N 氫氧化鈉(0.1mL)、四氫呋喃(1mL) 之混合物，於室溫下攪拌 4 小時。以 2N 鹽酸中和後。以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(18mg)。產率 37%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.12 (6H，d，J = 5.8 Hz)，2.42-2.70 (4H，m)，3.06-3.16 (2H，m)，3.56 (2H，s)，3.93-4.11 (4H，m)，6.81-7.47 (6H，m)，8.46 (1H，s).

依同法得下述化合物。

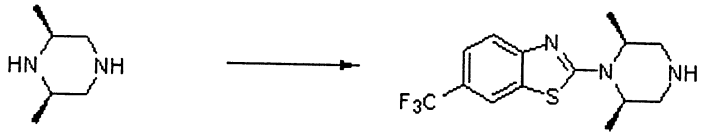
實施例 584



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.10-1.29 (2H，m)，1.70-1.83 (4H，m)，2.73-2.87 (2H，m)，3.59 (2H，s)，4.07-4.20 (4H，m)，6.83-7.51 (6H，m)，8.46 (1H，s).

參考例 238

2-(2，6-二甲哌啡-1-基)-6-三氟甲基苯并噻唑之製造

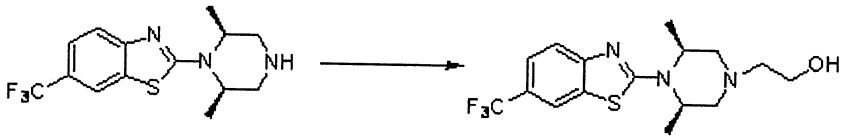


將含順-2，6-二甲哌啡(247mg)之四氫呋喃(5mL)溶液，於-78℃加 n-BuLi(2.67 M 己烷溶液、1.62mL)。於室温攪拌 30 分後，加三甲矽烷氯(0.27mL)。攪拌 40 分後，加 2-氯-6-三氟甲基苯并噻唑(500mg)之四氫呋喃(2mL) 溶液，再攪拌 2 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。令有機層水洗後，以碳酸鈉乾燥。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(367mg)。產率 54%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.47 (6H，d，J = 6.87 Hz)，2.13 (2H，s)，2.91-3.10 (4H，m)，4.14-4.23 (2H，m)，7.51-7.59 (2H，m)，7.85 (1H，s).

參考例 239

2-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]乙醇之製造



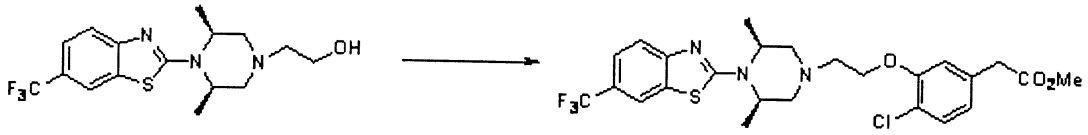
令 2-(2，6-二甲哌啡-1-基)-6-三氟甲基苯并噻唑(360mg)、(2-溴乙氧基)-第三丁二甲矽烷(257uL)、碳酸鉀(157mg)、二甲基甲醯胺(2mL)之混合物，於 60℃下攪拌 20 小時。反應液加水並以乙酸乙酯萃取。令有機層水洗後，於碳酸鈉乾燥。蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(265mg)。產率 65%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.53 (6H，d，J = 6.59 Hz)，2.54-

2.57 (2H，br m)，2.67-2.70 (2H，br m)，2.80-2.90 (2H，br m)，3.74-3.77 (2H，br m)，4.29-4.32 (2H，br m)，7.52-7.61 (2H，m)，7.87 (1H，s).

實施例 585

[4-氯-3-[2-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製法



令 2-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]乙醇(138mg)之二氯甲烷(3mL)溶液，加甲磺醯氯(45μL)、三乙胺(107μL)，於室温下攪拌 1 小時。反應液加水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑。所得殘渣加二甲基甲醯胺(2mL)、碳酸銫(248mg)、(4-氯-3-羥苯基)乙酸甲酯(92mg)，於 60℃下攪拌 2 小時。反應液加 2N 鹽酸以中和後，以乙酸乙酯萃取。令有機層水洗後，於硫酸鎂乾燥。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(178mg)。產率 89%。

實施例 586

[4-氯-3-[2-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]乙氧基]苯基]乙酸之製造



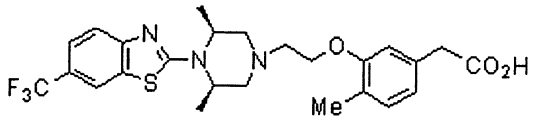
令[4-氯-3-[2-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯(178mg)、2N 氫氧化鈉水溶液(0.66mL)、四氫呋喃(2mL)、甲醇(2mL)之混合物，於

室温攪拌2小時。以2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取。令有機層水洗後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(83mg)。產率48%。

MS(ESI) m/z 528 [M+H]+

依同法得下述化合物。

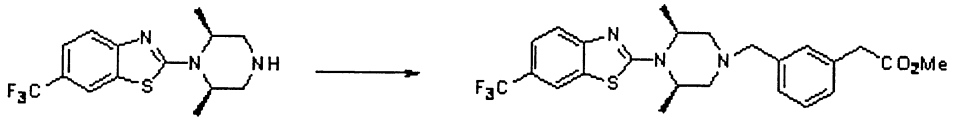
實施例587



MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

實施例588

[3-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸甲酯之製造



令2-(2，6-二甲哌啡-1-基)-6-三氟甲基苯并噻唑(163mg)、(3-溴甲苯基)乙酸甲酯(126mg)、碳酸鉀(75mg)、二甲基甲醯胺(4mL)之混合物，於室温攪拌18小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。令有機層水洗後，於硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(171mg)。產率65%。

實施例589

[3-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸之製造

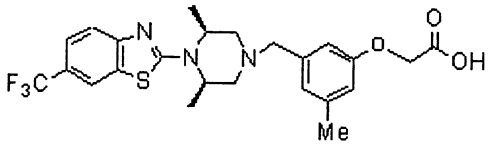


冷[3-[3，5-二甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸甲酯(171mg)、2N 氫氧化鈉(1mL)、甲醇(2mL)之混合物，於室溫下攪拌1小時。以2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(82mg)。產率52%。

MS(ESI) m/z 464 [M+H]+

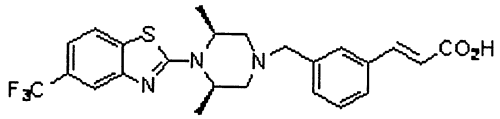
依同法得下述化合物。

實施例590



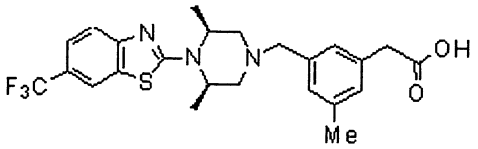
MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

實施例591



MS(ESI) m/z 475 [M+H]+

實施例592



MS(ESI) m/z 478 [M+H]+

參考例240

4-甲氧羧亞甲哌啶-1-羧酸第三丁酯之製造



令氫化鈉(4.02g)在四氫呋喃(300mL)懸浮液，於0℃下加膦乙酸三甲酯。於0℃下攪拌1小時後，加含1-Boc-4-哌啶

酮(20g)之四氫呋喃(150mL)溶液。於50℃下攪拌1.5小時後，反應液加水，以乙酸乙酯萃取。令有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(27.0g)。產率100%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.47 (9H，s)，2.27-2.29 (2H，m)，2.93-2.94 (2H，m)，3.47-3.51 (4H，m)，3.70 (3H，s)，5.72 (1H，s).

參考例241

[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-亞基]乙酸甲酯之製造

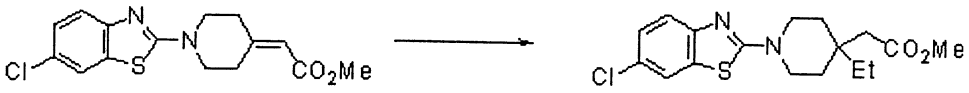


令4-羧亞甲哌啶-1-羧酸第三丁酯(8.00g)、4N鹽酸/二噁烷溶液(80mL)，於室溫下攪拌1小時。減壓蒸除溶劑後，殘渣在二甲基甲醯胺(60mL)溶解，於0℃下加碳酸鉀(8.65g)、2，6-二氯苯并噻唑(6.39g)。於50℃下攪拌1小時，再於60℃下攪拌3小時後，加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(9.48g)。產率94%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.47-2.49 (2H，m)，3.14-3.19 (2H，m)，3.72 (3H，s)，3.70-3.77 (4H，m)，5.81 (1H，s)，7.25 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.46 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.57 (1H，d，J = 2.2 Hz).

參考例242

[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙酸甲酯之製造

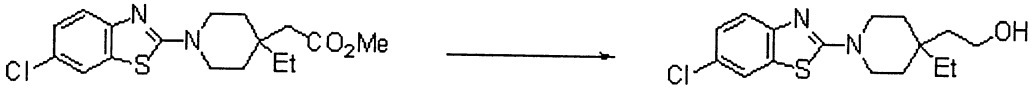


令碘化銅(1.77g)在四氫呋喃(18mL)懸浮、於-30℃下加溴化乙鎂(1.0M 四氫呋喃溶液、18.6mL)。於-25℃下攪拌0.5小時後，令反應液於-78℃冷却。滴加入合[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-亞基]乙酸甲酯(1.00g)之四氫呋喃(10mL)溶液後，加三氟甲磺酸三甲矽烷酯(1.12mL)。於-78℃下攪拌2小時後，加碳酸氫鈉水溶液。過濾不溶物後，母液以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂洗淨。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(979mg)。產率90%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.93 (3H，t，J = 7.6 Hz)，1.67-1.75 (6H，m)，2.42 (2H，s)，3.57-3.68 (4H，m)，3.70 (3H，s)，7.26 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.47 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.58 (1H，d，J = 2.2 Hz).

參考例243

2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙醇之製造



令氫化鋁鋰(202mg)在四氫呋喃(10mL)懸浮，於0℃下加[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙酸甲酯(940mg)之四氫呋喃(10mL)溶液。於0℃下攪拌1小時後，反應液依次加入水(0.2mL)、10%氫氧化鈉(0.2mL)、水(0.6mL)，濾取不溶物。母液以乙酸乙酯萃取後，令有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析

精製，得標題化合物(790mg)。產率 91%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.87 (3H，t，J = 7.5 Hz)，1.44 (2H，q，J = 7.5 Hz)，1.58-1.60 (4H，m)，1.68 (2H，t，J = 7.5 Hz)，1.81 (1H，br)，3.60-3.62 (4H，m)，3.71-3.74 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J = 8.8，2.2 Hz)，7.44 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.2 Hz).

參考例 244

6-氯-2-[4-(2-氯乙基)-4-乙哌啶-1-基]苯并噻唑之製造之製造

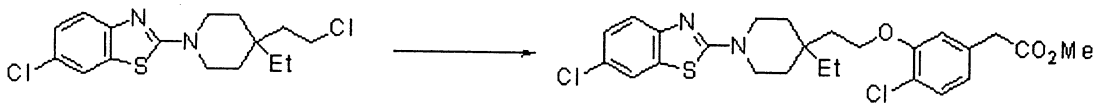


令 2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙醇(764mg)、亞磺醯氯(4mL)之混合物，於 60℃下攪拌 1.5 小時。反應液加冰，以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(739mg)。產率 92%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.91 (3H，t，J = 7.6 Hz)，1.47 (2H，q，J = 7.6 Hz)，1.60-1.63 (4H，m)，1.92-1.94 (2H，m)，3.53-3.56 (2H，m)，3.62-3.65 (4H，m)，7.26 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.47 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.58 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 593

[3-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製造



令 6-氯-2-[4-(2-氯乙基)-4-乙哌啶-1-基]苯并噻唑(150mg)、(4-氯-3-羥苯基)乙酸甲酯(176mg)、碳酸銫(285mg)、二甲基甲醯胺(2mL)之混合物，於 75℃下攪拌 24 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(174mg)。產率 79%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.94 (3H，t，J = 7.6 Hz)，1.52-1.78 (8H，m)，3.59 (2H，s)，3.60-3.63 (2H，m)，3.68-3.70 (2H，m)，3.72 (3H，s)，4.09-4.18 (2H，m)，6.80-6.88 (2H，m)，6.98-6.98 (1H，m)，7.27-7.32 (1H，m)，7.48 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.57 (1H，d，J = 1.9 Hz).

實施例 594

[3-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸之製造

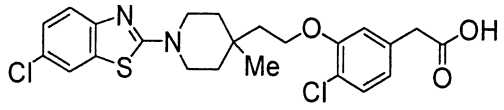


令[3-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-乙哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯(152mg)、2N 氫氧化鈉水溶液(0.45mL)、四氫呋喃(1mL)、甲醇(1mL)之混合物，於室温攪拌 2 小時。反應液以 2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(53mg)。產率 36%。

MS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$

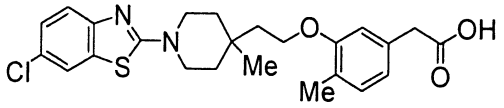
依同法得下述化合物。

實施例 595



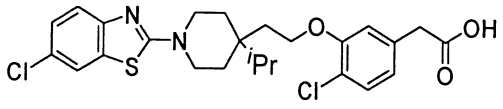
MS (ESI) m/z 479 $[M+H]^+$

實施例 596



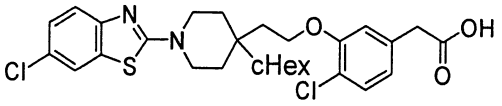
MS (ESI) m/z 459 $[M+H]^+$

實施例 597



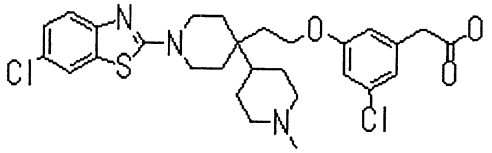
MS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$

實施例 598



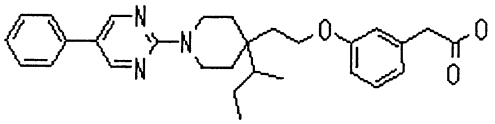
MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$

實施例 599



MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

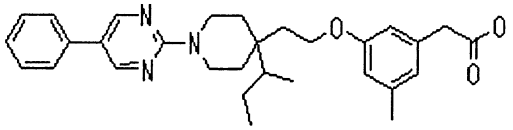
實施例 600



1H-NMR (丙酮) δ： 8.65 (1H，s)，7.60-7.63 (2H，m)，7.48 (2H，t，J = 7.55 Hz)，7.36 (1H，t，J = 7.55 Hz)，7.20-7.25 (1H，m)，6.97 (1H，s)，6.84-6.87 (2H，m)，

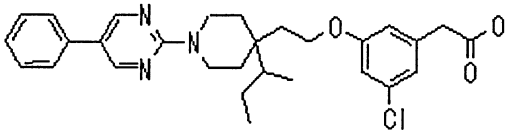
4.19-4.27 (2H，m)，4.14 (2H，t，J = 7.42 Hz)，3.65-3.72 (2H，m)，3.62 (2H，s)，2.05-2.10 (2H，m)，1.57-1.79 (7H，m)，0.96-1.00 (6H，m).

實施例 601



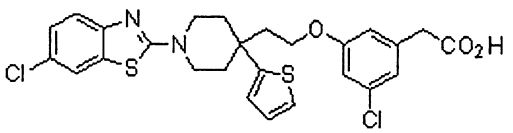
1H-NMR (丙酮) δ： 8.65 (1H，s)，7.62-7.65 (2H，m)，7.48 (2H，t，J = 7.55 Hz)，7.36 (1H，t，J = 7.55 Hz)，6.76 (1H，s)，6.72 (2H，s)，4.19-4.27 (2H，m)，4.14 (2H，t，J = 7.42 Hz)，3.65-3.72 (2H，m)，3.62 (2H，s)，2.25(3H，s)，2.05-2.10 (2H，m)，1.57-1.79 (7H，m)，0.96-1.00 (6H，m).

實施例 602



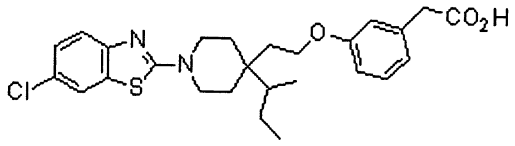
1H-NMR (丙酮) δ： 8.65 (1H，s)，7.62-7.65 (2H，m)，7.48 (2H，t，J = 7.55 Hz)，7.36 (1H，t，J = 7.55 Hz)，6.76 (1H，s)，6.72 (2H，s)，4.19-4.27 (2H，m)，4.14 (2H，t，J = 7.42 Hz)，3.65-3.72 (2H，m)，3.62 (2H，s)，2.05-2.10 (2H，m)，1.57-1.79 (7H，m)，0.96-1.00 (6H，m).

實施例 603



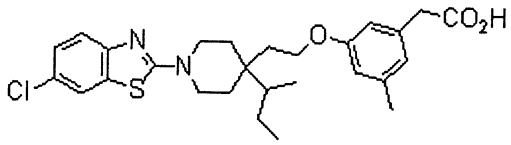
MS(ESI) m/z 547 [M+H]+

實施例 604



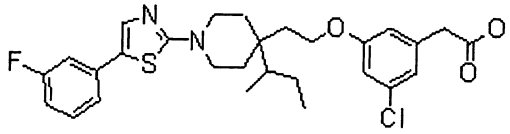
1H-NMR (CDCl3) δ： 0.87-1.98 (15H，m)，3.44-3.78 (6H，m)，4.03 (3H，t，J = 7.1 Hz)，6.78-7.45 (7H，m)，7.54 (1H，d，J = 1.9 Hz).

實施例 605



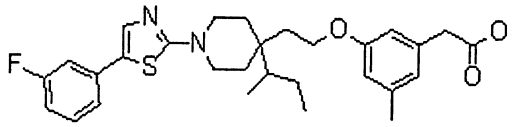
1H-NMR (CDCl3) δ： 0.83-1.99 (15H，m)，2.30 (3H，s)，3.47-3.79 (6H，m)，4.02 (2H，t，J = 7.1 Hz)，6.62 (2H，s)，6.69 (1H，s)，7.22-7.26 (1H，m)，7.46 (1H，d，J = 9.1 Hz)，7.54 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 606



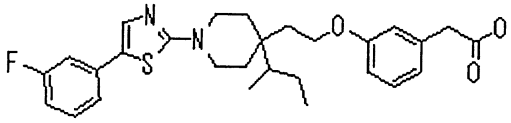
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.42 (1.0H，s)，7.29-7.24 (1.0H，m)，7.17 (1.0H，ddd，J = 7.97，1.30，1.30 Hz)，7.10 (1.0H，ddd，J = 9.89，2.13，2.13 Hz)，6.93-6.85 (2.0H，m)，6.80 (1.0H，dd，J = 1.92，1.92 Hz)，6.72 (1.0H，dd，J = 1.79，1.79 Hz)，4.03 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，3.67-3.57 (4.0H，m)，3.47-3.39 (2.0H，m)，1.93 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，1.82-1.77 (2.0H，m)，1.67-1.54 (4.0H，m)，1.50-1.42 (1.0H，m)，0.98-0.90 (6.0H，m).

實施例 607



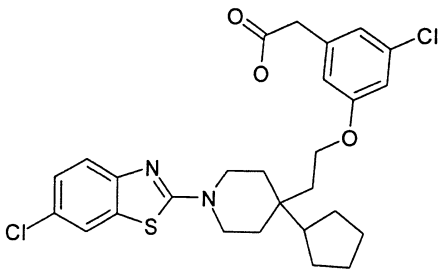
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.42 (1.0H，s)，7.30 (1.0H，dd，J = 5.63，2.06 Hz)，7.17 (1.0H，d，J = 8.79 Hz)，7.12-7.07 (1.0H，m)，6.92-6.85 (1.0H，m)，6.69 (1.0H，s)，6.63 (2.0H，d，J = 4.67 Hz)，4.04 (2.0H，dd，J = 7.00，7.00 Hz)，3.68-3.57 (4.0H，m)，3.47-3.39 (2.0H，m)，2.31 (3.0H，s)，1.95-1.54 (8.0H，m)，1.49-1.42 (1.0H，m)，0.97-0.90 (6.0H，m).

實施例 608



1H-NMR (丙酮) δ： 7.60 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，7.42-7.33 (1.0H，m)，7.30-7.18 (3.0H，m)，6.99-6.92 (2.0H，m)，6.89-6.83 (2.0H，m)，4.15-4.09 (2.0H，m)，3.72-3.47 (6.0H，m)，1.85-1.56 (6.0H，m)，1.31-1.27 (3.0H，m)，0.99-0.92 (6.0H，m).

實施例 609

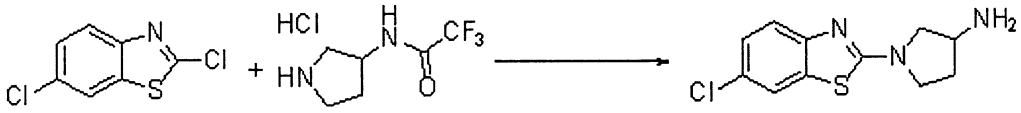


1H-NMR(DMSO-d6) δ 1.25(2H，br)，1.46-1.64(10H，m)，1.94(2H，t，J=6.9Hz)，2.12(1H，m)，3.43-3.52(2H，m)，

3.56(2H，s)，3.70-3.80(2H，br)，4.02(3H，2H，J=6.9Hz)，6.83(1H，s)，6.90(1H，s)，6.96(1H，s)，7.25-7.29(1H，m)，7.40(1H，d，J=8.7Hz)，7.89(1H，d，J=2.4Hz)

參考例 245

1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺之製造

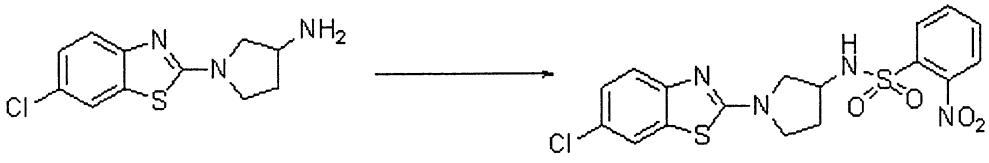


令 2，6-二氯苯并噻唑(2.00g)、2-(三氟甲醯胺基)吡咯啶(2.14g)、碳酸鉀(4.06g)、二甲基甲醯胺(15mL)之混合物，於 60℃攪拌 2 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，令殘渣以正己烷洗淨。令所得精製物在四氫呋喃(20mL)、甲醇(10mL)溶解，加 2N 氫氧化鈉並攪拌 2.5 小時。減壓蒸除溶劑後加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓並蒸除溶劑，得標題化合物(2.49g)。產率 100%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.72-1.80(2H，m)，3.45-3.63(5H，m)，7.26(1H，dd，H=2.0，8.0)，7.41(1H，d，J=8.5)，7.88(1H，d，J=2.0)

參考例 246

N-[1(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]-2-硝苯磺醯胺之製造



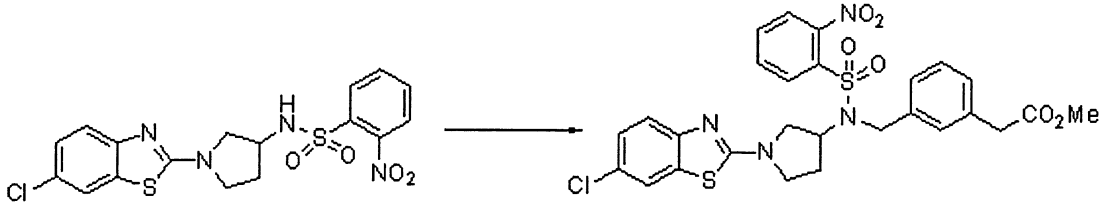
令 1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺(2.49g)、2-硝苯

磺醯氯(2.40g)、三乙胺(3.02mL)、二甲基甲醯胺(15mL)之混合物，於60℃下攪拌3小時。反應液加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製得標題化合物(2.01g)。產率47%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.99-2.03 (1H，m)，2.19-2.23 (1H，m)，3.55-3.63 (4H，m)，4.07-4.09 (1H，m)，7.30 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.45 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.90-7.94 (3H，m)，8.01-8.10 (2H，m).

參考例247

[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]-(2-硝苯磺醯基)胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造



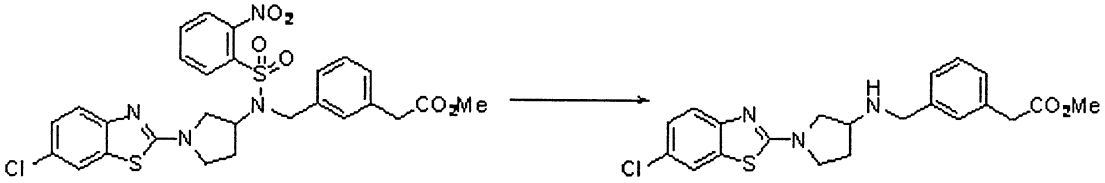
令N-[1(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]-2-硝苯磺醯胺(500mg)在二甲基甲醯胺(5mL)溶解後，加氫化鈉(60%、油性、50mg)，於室溫下攪拌1小時。加(3-溴甲苯基)乙酸甲酯(305mg)後，攪拌16小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(412mg)。產率60%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.11-2.19 (1H，m)，2.34-2.37 (1H，m)，3.53-3.59 (6H，m)，3.69 (3H，s)，3.78-3.81 (1H，m)

，4.53-4.63 (2H，m)，7.07-7.19 (4H，m)，7.25-7.32 (1H，m)，7.50-7.58 (3H，m)，7.65-7.67 (2H，m)，7.85 (1H，d，J = 7.7 Hz).

實施例 610

[3-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造

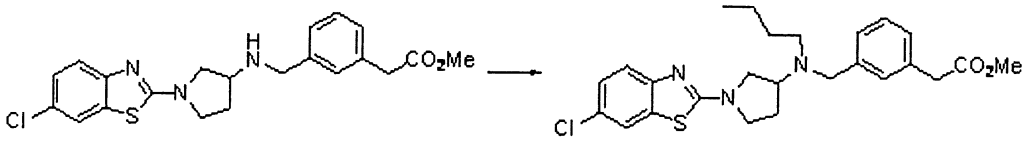


令[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]-(2-硝苯磺醯基)胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯(412mg)、硫氫乙酸(95μL)、1，8-二吖雙環[5，4，0]-7-十一烯基(4mL)、二甲基甲醯胺(4mL)之混合物，於室溫下攪拌1小時。反應液加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，以柱層析精製，得標題化合物(204mg)。產率 71%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.11-2.14 (1H，m)，2.27-2.32 (1H，m)，3.49-3.59 (2H，m)，3.63 (2H，s)，3.70 (3H，s)，3.74-3.82 (2H，m)，3.89 (2H，s)，7.23 (2H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.31-7.33 (3H，m)，7.45 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.46 (1H，s)，7.54 (1H，d，J = 2.2 Hz)，8.02(1H，brs).

實施例 611

[3-[[丁基-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造

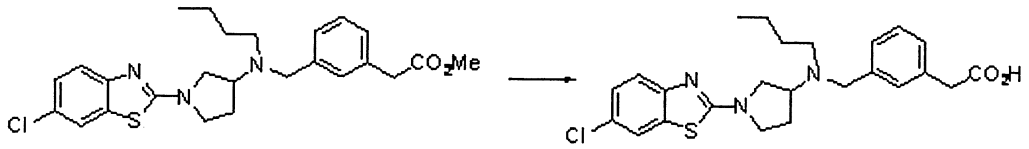


令[3-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯(68mg)、1-碘丁烷(37μL)、碳酸鉀(45mg)、二甲基甲醯胺(1mL)之混合物，於80℃下攪拌3.5小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(28mg)。產率36%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.90 (3H，t，J = 7.3 Hz)，1.24-1.36 (2H，m)，1.47-1.50 (2H，m)， 2.54-2.56 (2H，m)，3.51-3.71 (14H，m)，7.21-7.29 (5H，m)，7.50 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.58 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例612

[3-[[丁基-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]胺基]甲基]苯基]乙酸之製造

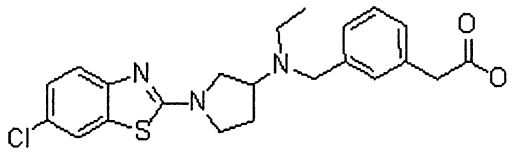


令[3-[[丁基-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯(28mg)、2N氫氧化鈉(0.15mL)、四氫呋喃(1mL)、甲醇(0.5mL)之混合物，於室溫下攪拌1小時。以2N鹽酸中和後，減壓濃縮。以乙酸乙酯萃取後，令有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鈉乾燥，得標題化合物(19mg)。產率68%。

MS (ESI) m/z 458 [M+H]+

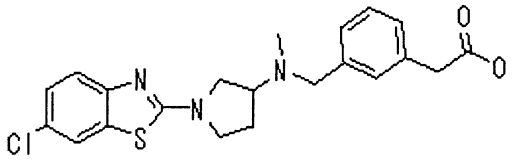
依同法得下述化合物。

實施例 613



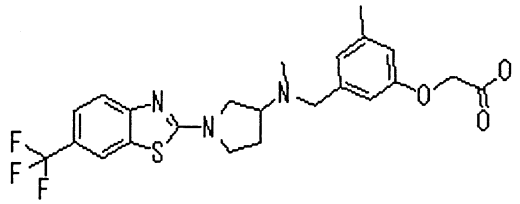
MS (ESI) m/z 430 [M+H]+

實施例 614



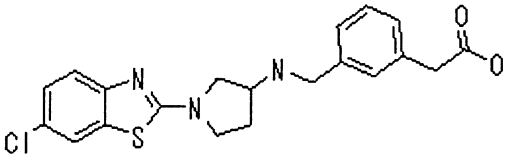
MS (ESI) m/z 416 [M+H]+

實施例 615



MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

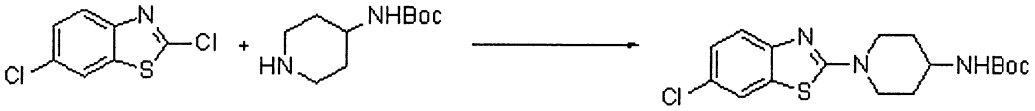
實施例 616



MS (ESI) m/z 402 [M+H]+

參考例 248

4-Boc-1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺之製造

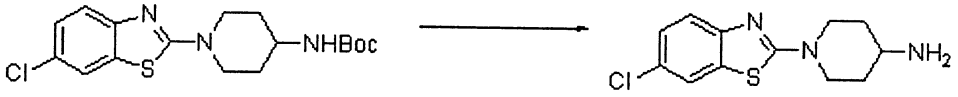


令 4-Boc-胺哌啶(3.23g)、2，6-二氯苯并噻唑(3.29g)、碳酸鉀(6.68g)、二甲基甲醯胺(20mL)之混合物，於 60℃下攪

拌 16 小時。在反應液加水後，濾取晶析物。所得標題化合物可不經精製用於次反應。

參考例 249

1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺之合成

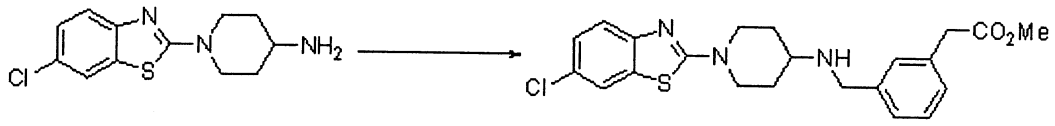


令上述反應所得 4-Boc-1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺在氯仿溶解後，加 4N 鹽酸/二噁烷溶液，於室溫攪拌 16 小時。減壓溶劑並濃縮後，加水，以乙酸乙酯洗淨。水層以 2N 氫氧化鈉中和後，以乙酸乙酯萃取。令有機層以硫酸鎂洗淨後，減壓蒸除溶劑，得標題化合物(3.31g)。產率 77%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.24-1.33 (4H，m)，3.20-3.30 (3H，m)，3.90-3.95 (2H，m)，7.27 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.40 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.88 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 617

[3-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造



令 1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺(500mg)、(3-溴甲苯基)乙酸甲酯(454mg)、碳酸鉀(284mg)、二甲基甲醯胺(6mL)之混合物，於室溫下攪拌 1 小時。反應液中加水並以乙酸乙酯萃取。令有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸

鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，以柱層析精製，得標題化合物(434mg)。產率 55%。

實施例 618

[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造



令[3-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯(110mg)、甲碘(800mg)、碳酸鉀(71mg)、二甲基甲醯胺(2mL)之混合物，於 80℃下攪拌 5 小時。在反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，以柱層析精製，得標題化合物(65mg)。產率 56%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.03-1.07 (3H，br m)，1.63-1.66 (2H，br m)，1.89-1.92 (2H，br m)，2.58-2.62 (1H，br m)，2.91(2H，s)，2.98 (2H，s)，3.09-3.13 (2H，m)，3.64-3.67 (2H，br m)，3.71 (3H，s)，4.20-4.23 (2H，br m)，7.25-7.28 (5H，m)，7.44 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.57 (1H，d，J = 10.0 Hz).

實施例 619

[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙胺基]甲基]苯基]乙酸 之製造



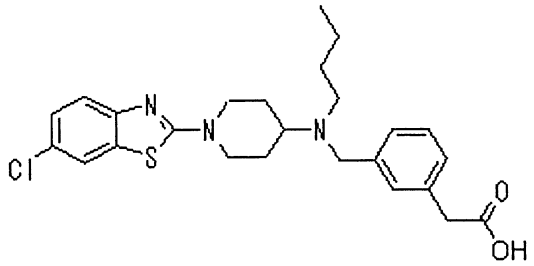
令[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙胺基]甲基]苯

基]乙酸甲酯(65mg)、2N氫氧化鈉(0.36mL)、四氫呋喃(1mL)、甲醇(1mL)之混合物，於室溫下攪拌1小時。以2N鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取。令有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，所得殘渣以乙酸乙酯/正己烷之混合溶劑洗淨，得標題化合物(19mg)。產率30%。

MS (ESI) m/z 444 [M+H]+

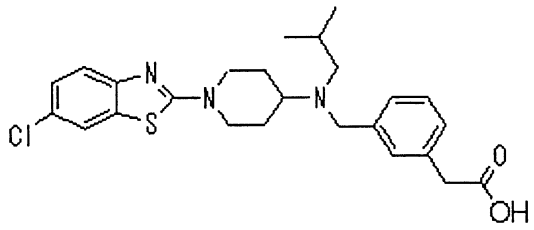
依同法得下述化合物。

實施例620



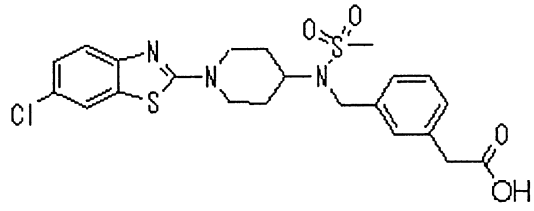
MS (ESI) m/z 472 [M+H]+

實施例621



MS (ESI) m/z 472 [M+H]+

實施例622



MS (ESI) m/z 494 [M+H]+

參考例250

[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]異丙胺之製造

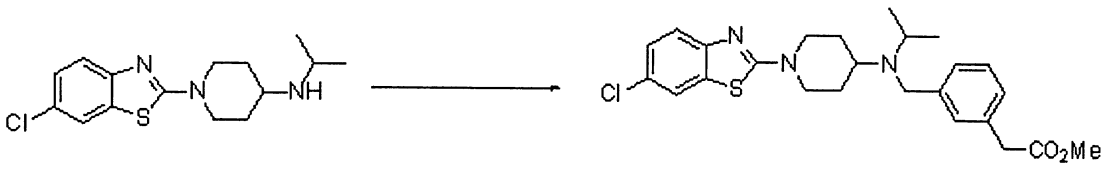


令1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基胺(335mg)、丙酮(92ul)、乙酸(0.1mL)、甲醇(3mL)之混合物，於室温下攪拌5分。反應液中加三乙醯氧硼氫化鈉(332mg)，於室温下攪拌16小時。減壓濃縮反應液後，加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(160mg)。產率41%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.11 (6H，d，J = 6.3 Hz)，1.48-1.51 (2H，m)，2.01-2.05 (2H，m)，2.84-2.91 (1H，m)，3.00-3.08 (1H，m)，3.14-3.24 (2H，m)，4.08-4.16 (2H，m)，7.23 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.42 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.55 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例623

[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]異丙胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯之製造

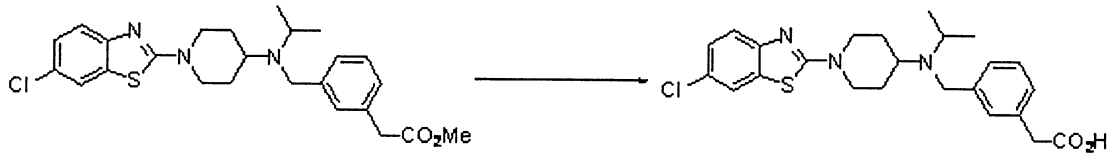


令[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]異丙胺(159mg)、(3-溴甲苯基)乙酸甲酯(138mg)、碳酸鉀(107mg)、二甲基甲醯胺(2mL)之混合物，於80℃下攪拌8小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸

鎂下乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(90mg)。產率 37%。

實施例 624

[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]異丙胺基]甲基]苯基]乙酸之製造

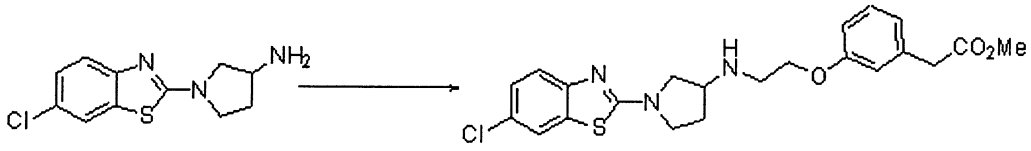


令[3-[[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]異丙胺基]甲基]苯基]乙酸甲酯(90mg)、2N 氫氧化鈉(0.5mL)、四氫呋喃(2mL)、甲醇(1mL)之混合物，於室溫下攪拌 1 小時。以 2N 鹽酸中和後，令反應液於減壓下濃縮、以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂下乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(28mg)。產率 32%。

MS (ESI) m/z 458 [M+H]+

實施例 625

[3-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製造



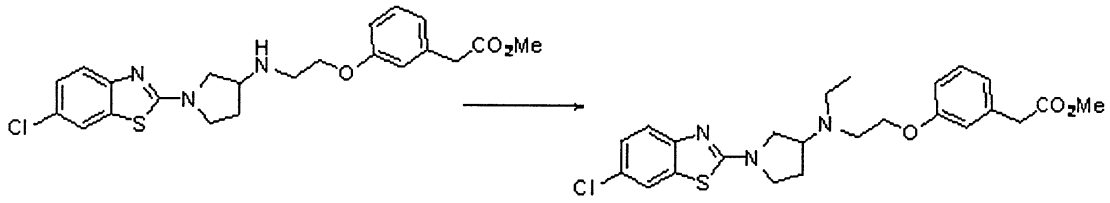
令 1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺(190mg)、[3-(2-溴乙氧基)苯基]乙酸甲酯(205mg)、碳酸鉀(114mg)之混合物，於 80℃攪拌 2 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥，減壓蒸

除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(174mg)。產率52%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 2.01-2.06 (1H，m)，2.31-2.36 (1H，m)，3.09 (2H，t，J = 4.9 Hz)，3.48-3.50 (1H，m)，3.62 (2H，s)，3.64-3.80 (4H，m)，3.72 (3H，s)，4.12 (2H，t，J = 4.9 Hz)，6.83-6.91 (3H，m)，7.24-7.28 (3H，m)，7.50 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.59 (1H，d，J = 1.9 Hz).

實施例 626

[3-[2-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]乙胺基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯之製造

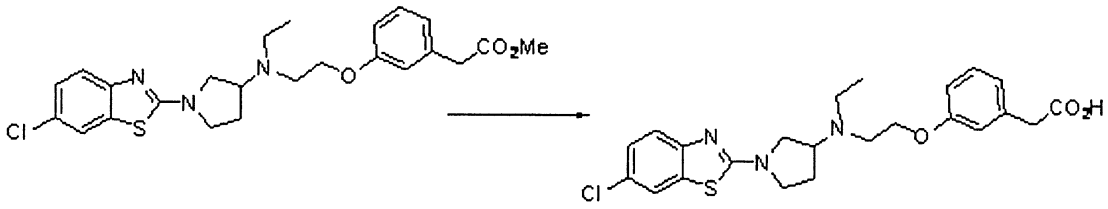


令[3-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基胺基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯(174mg)、乙基碘(68uL)、碳酸鉀(81mg)、二甲基甲醯胺(2mL)之混合物，於80℃下攪拌6.5小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以柱層析精製，得標題化合物(101mg)。產率55%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.14 (3H，t，J = 6.7 Hz)，2.08-2.11 (1H，m)，2.29-2.32 (1H，m)，2.79-2.81 (2H，m)，2.98-3.03 (2H，m)，3.46-3.86 (5H，m)，3.62 (2H，s)，3.71 (3H，s)，4.05-4.08 (2H，m)，6.82-6.90 (3H，m)，7.23-7.29 (2H，m)，7.50 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.59 (1H，d，J = 1.9 Hz).

實施例 627

[3-[2-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]乙胺基]乙氧基]苯基]乙酸之製造

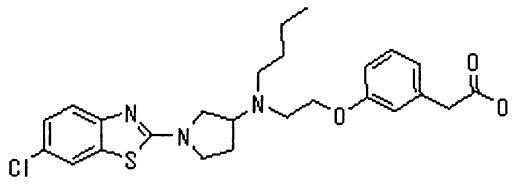


令[3-[2-[[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)吡咯啶-3-基]乙胺基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯(101mg)、2N 氫氧化鈉水溶液(0.535mL)、四氫呋喃(1mL)、甲醇(0.5mL)之混合物，於室溫下攪拌 1 小時。令反應液於減壓下濃縮後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以乙酸乙酯/正己烷洗淨，得標題化合物(13mg)。產率 14%。

MS (ESI) m/z 459 [M+H]+

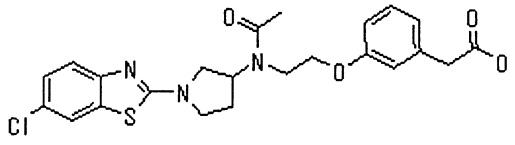
依同法得下述化合物。

實施例 628



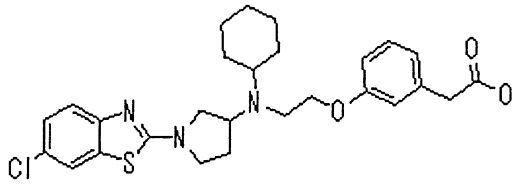
MS (ESI) m/z 487 [M+H]+

實施例 629



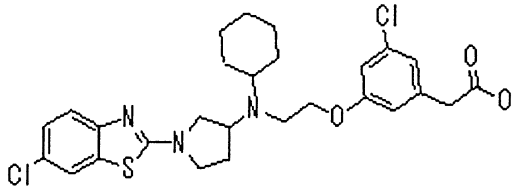
MS (ESI) m/z 473 [M+H]+

實施例 630



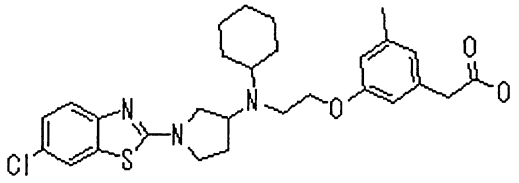
MS (ESI) m/z 516 [M+H]+

實施例 631



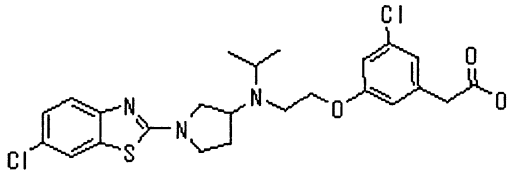
MS (ESI) m/z 548 [M+H]+

實施例 632



MS (ESI) m/z 528 [M+H]+

實施例 633



MS (ESI) m/z 508 [M+H]+

參考例 251

(1-苄基-4吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙酸甲酯之製造



令 1-苄基-4-哌啶酮(3mL)、吡咯啶(6.95mL)、甲苯(30mL)之混合物，回流 1 小時。減壓蒸除溶劑後，殘渣加乙酸(0.96mL)，於室温攪拌 5 分。反應液加鋅(1.37g)、溴乙酸甲酯(2.17mL)，於室温攪拌 2 小時。反應液加碳酸鈉水溶

液(20mL)後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(2.77g)。產率 52%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.71-1.73 (4H，m)，1.81-1.84 (4H，m)，2.45-2.56 (10H，m)，3.55-3.58 (2H，m)，3.69 (3H，s)，7.26-7.36 (5H，m).

參考例 252

2-(1-苄基-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙醇之製造

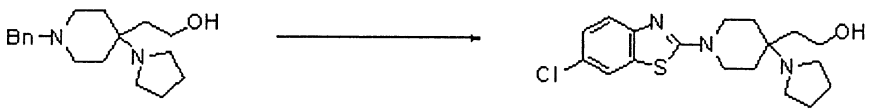


令氫化鋁鋰(324mg)在四氫呋喃(25mL)懸浮，於 0℃下加含(1-苄基-4 吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙酸甲酯(2.70g)之四氫呋喃(25mL)溶液。於 0℃下攪拌 1 小時後，反應液依次加水(0.35mL)、10%氫氧化鈉水溶液(0.35mL)、水(1.05mL)。過濾不溶物後，母液以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物。所得目的物可不經精製用於次反應。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.74-1.76 (6H，m)，1.89-1.94 (4H，m)，2.06-2.17 (2H，m)，2.80-2.83 (6H，m)，3.54 (3H，s)，3.85-3.87 (2H，m)，7.33 (5H，t，J = 3.6 Hz).

參考例 253

2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基]乙醇之製造

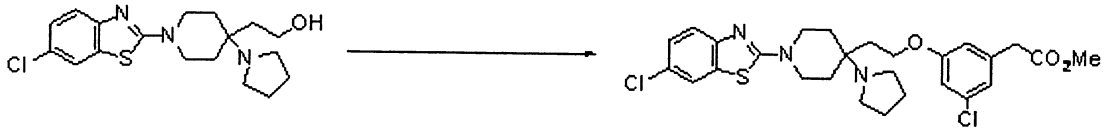


令上述所得 2-(1-苄基-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙醇在甲醇(60mL)溶解後，加 Pd/C(600mg)，於氫氣下攪拌 19 小時。過濾不溶物後，令母液減壓濃縮。所得殘渣加二甲基甲醯胺(30mL)、碳酸鉀(1.24g)、2，6-二氯苯并噻唑(1.83g)，於 60℃下攪拌 21 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(2.58g)。產率 83%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.83-1.86 (4H，m)，2.00-2.01 (6H，m)，2.91-2.98 (4H，m)，3.29-3.38 (2H，m)，3.92-4.05 (4H，m)，7.26 (1H，d，J = 2.2 Hz)，7.45 (1H，t，J = 7.8 Hz)，7.59 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 634

[3-氯-5-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基]乙醇]苯基]乙酸甲酯之製造



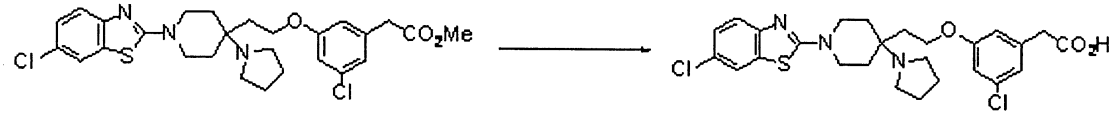
令 2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基]乙醇(1.60g)、三丁膦(1.15mL)、1，1'-(偶氮二羰基) 二哌啶(1.16g)、四氫呋喃(25mL)之混合物，於室溫攪拌 1 小時。過濾不溶物後，母液加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(874mg)。產率 36%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.77-1.81 (6H，m)，1.94-2.03 (4H，

m)，2.69-2.72 (4H，m)，3.53-3.77 (4H，m)，3.56 (2H，s)，3.72 (3H，s)，4.01 (2H，m)，6.75-6.84 (3H，m)，7.25 (1H，dd，J = 8.7，2.1 Hz)，7.44 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.57 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 635

[3-氯-5-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基]乙醇]苯基]乙酸之製造

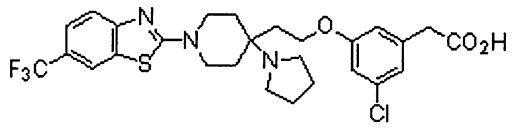


令[3-氯-5-[2-[1-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基]乙醇]苯基]乙酸甲酯(851mg)、2N 氫氧化鈉(2.33mL)、四氫呋喃(5mL)、甲醇(5mL) 之混合物，於室溫下攪拌0.5小時。以 2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以己烷洗淨，得標題化合物(725mg)。產率 88%。

MS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$

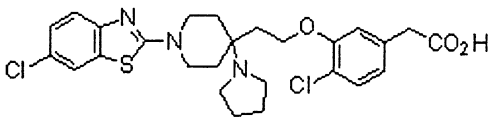
依同法得下述化合物。

實施例 636



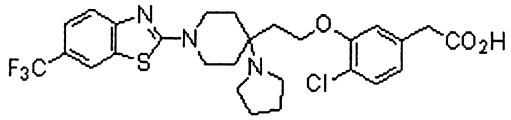
MS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$

實施例 637



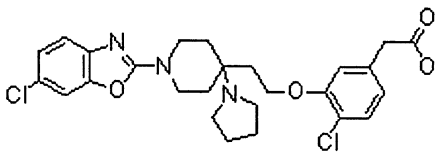
MS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$

實施例 638



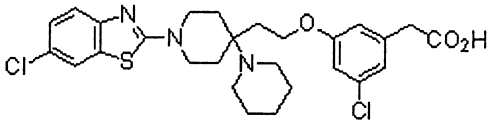
MS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$

實施例 639



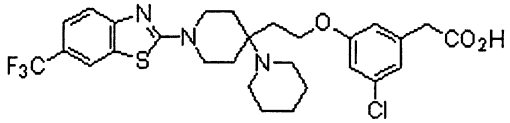
MS(ESI) m/z 520[M+H]+

實施例 640



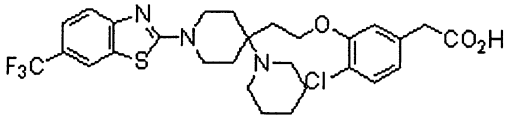
MS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$

實施例 641



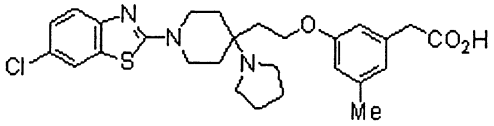
MS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$

實施例 642



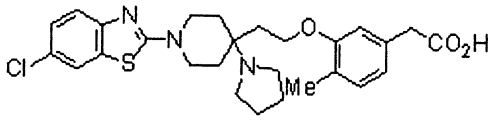
MS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$

實施例 643



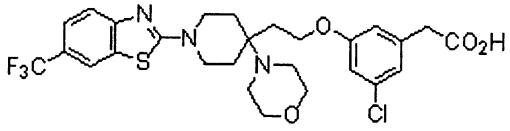
MS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$

實施例 644



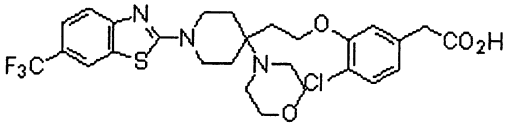
MS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$

實施例 645



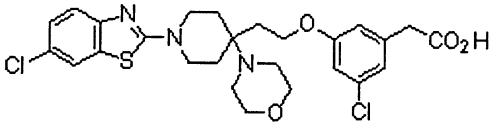
MS (ESI) m/z 584 $[M+H]^+$

實施例 646



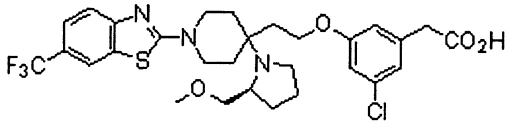
MS (ESI) m/z 584 $[M+H]^+$

實施例 647



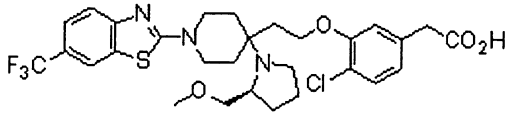
MS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$

實施例 648



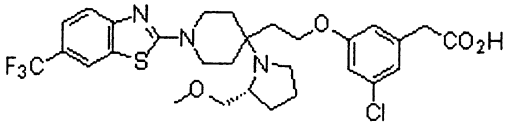
MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

實施例 649



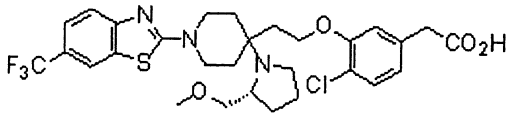
MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

實施例 650



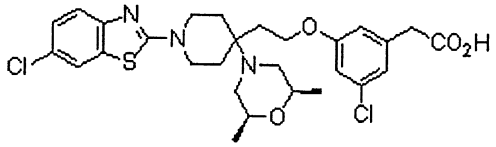
MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

實施例 651



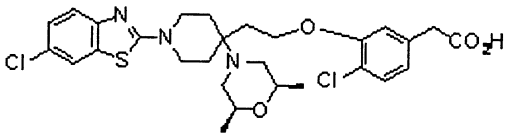
MS (ESI) m/z 612 $[M+H]^+$

實施例 652



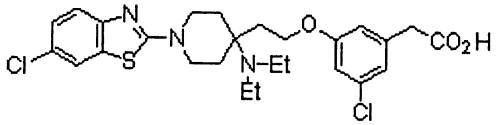
MS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$

實施例 653



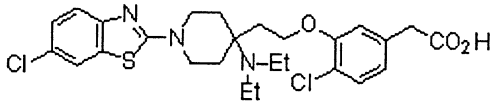
MS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$

實施例 654



1H-NMR (CDCl3) δ： 1.08 (6H，t，J = 7.1 Hz)，1.65-1.77 (2H，m)，1.92-2.05 (4H，m)，2.65 (4H，q，J = 7.1 Hz)，3.54-3.77 (6H，m)，4.01 (2H，t，J = 6.6 Hz)，6.70 (1H，s)，6.78 (1H，s)，6.87 (1H，s)，7.22 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.43 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.54 (1H，d，J = 2.2 Hz).

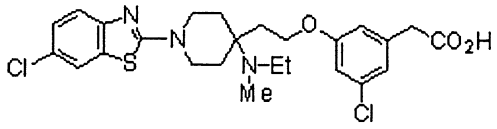
實施例 655



1H-NMR (CDCl3) δ： 1.07 (6H，t，J = 7.0 Hz)，1.70-

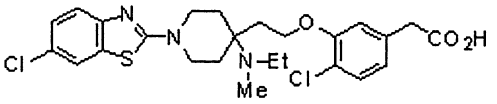
2.10 (6H，m)，2.66 (4H，q，J = 7.0 Hz)，3.56-3.79 (6H，m)，4.05-4.13 (2H，m)，6.76-6.85 (2H，m)，7.19-7.30 (2H，m)，7.42 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.53 (1H，d，J = 1.6 Hz).

實施例 656



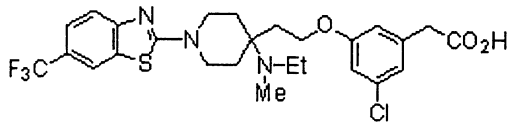
1H-NMR (CDCl3) δ： 1.08 (3H，t，J = 6.9 Hz)，1.64-2.03 (6H，m)，2.26 (3H，s)，2.53 (2H，q，J = 6.9 Hz)，3.52-3.68 (6H，m)，3.96-4.03 (2H，m)，6.68-6.88 (3H，m)，7.22 (1H，dd，J = 8.5，2.2 Hz)，7.43 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.54 (1H，d，J = 2.2 Hz).

實施例 657



1H-NMR (CDCl3) δ： 1.05 (3H，t，J = 7.1 Hz)，1.64-2.03 (6H，m)，2.23 (3H，s)，2.44-2.56 (2H，m)，3.45-3.68 (6H，m)，3.98-4.08 (2H，m)，6.68-6.85 (2H，m)，7.18-7.25 (2H，m)，7.41 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.52 (1H，d，J = 1.4 Hz).

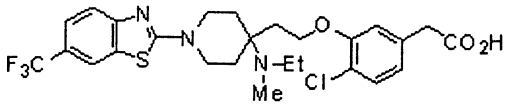
實施例 658



1H-NMR (CDCl3) δ： 1.08 (3H，t，J = 7.1 Hz)，1.64-2.06 (6H，m)，2.26 (3H，s)，2.52 (2H，q，J = 7.1 Hz)，

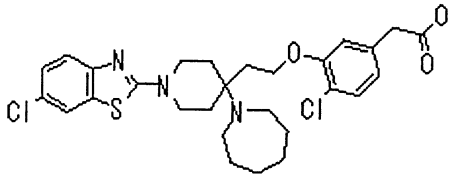
3.56 (2H，s)，3.60-3.80 (4H，m)，4.00 (2H，t，J = 6.7 Hz)，6.68-6.89 (3H，m)，7.49-7.58 (2H，m)，7.83 (1H，s).

實施例 659



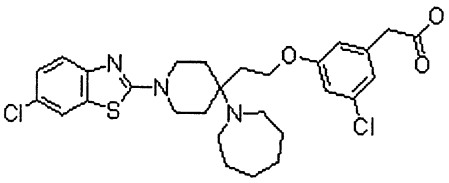
1H-NMR (CDCl3) δ： 1.07 (3H，t，J = 6.9 Hz)，1.70-2.07 (6H，m)，2.25 (3H，s)，2.52 (2H，q，J = 6.9 Hz)，3.53 (2H，s)，3.59-3.76 (5H，m)，4.03-4.10 (2H，m)，6.74-6.84 (2H，m)，7.23-7.28 (1H，m)，7.47-7.57 (2H，m)，7.82 (1H，s).

實施例 660



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.54 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 8.79 Hz)，7.31-7.29 (1.0H，m)，7.24-7.21 (1.0H，m)，6.85-6.79 (2.0H，m)，4.09 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，3.78-3.58 (6.0H，m)，2.79-2.73 (4.0H，br m)，2.10-1.52 (14.0H，m).

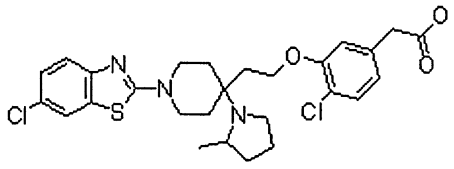
實施例 661



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.54 (1.0H，d，J = 2.20 Hz)，7.43 (1.0H，d，J = 8.24 Hz)，7.25-7.20 (1.0H，m)，6.87 (1.0H

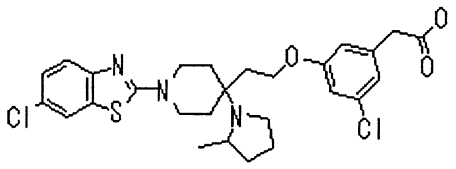
，s)，6.78 (1.0H，s)，6.70 (1.0H，s)，3.99 (2.0H，dd，J = 7.00，7.00 Hz)，3.77-3.56 (6.0H，m)，2.76-2.72 (4.0H，m)，2.13-1.91 (10.0H，m)，1.73-1.56 (4.0H，m).

實施例 662



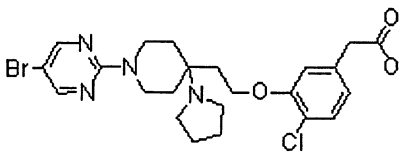
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.53 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，7.41 (1.0H，d，J = 8.79 Hz)，7.26-7.20 (2.0H，m)，6.86 (1.0H，s)，6.76 (1.0H，d，J = 8.52 Hz)，4.17-4.10 (2.0H，m)，3.92-3.84 (1.0H，m)，3.81-3.40 (4.0H，m)，3.33-3.24 (2.0H，m)，2.97-2.89 (1.0H，m)，2.76-2.66 (1.0H，m)，2.19-1.61 (8.0H，m)，1.54-1.42 (2.0H，m)，1.04 (3.0H，d，J = 6.30 Hz).

實施例 663



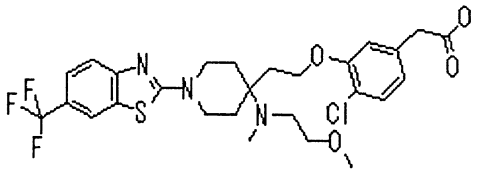
MS(ESI) m/z 548 [M+H]+

實施例 664



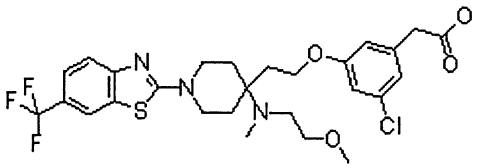
MS(ESI) m/z 525[M+H]+

實施例 665



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.83 (1.0H，d，J = 1.24 Hz)，7.55 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.50 (1.0H，dd，J = 8.78，1.24 Hz)，7.30 (1.0H，d，J = 8.10 Hz)，6.85 (1.0H，d，J = 1.78 Hz)，6.80 (1.0H，dd，J = 8.10，1.78 Hz)，4.15-4.10 (2.0H，m)，3.79-3.61 (6.0H，m)，3.47 (2.0H，t，J = 6.45 Hz)，3.36 (3.0H，s)，2.71 (4.0H，t，J = 6.45 Hz)，2.07-1.98 (4.0H，m)，1.82-1.71 (2.0H，m).

實施例 666



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.83 (1.0H，d，J = 0.89 Hz)，7.56 (1.0H，d，J = 8.85 Hz)，7.51 (1.0H，dd，J = 8.85，0.89 Hz)，6.88-6.87 (1.0H，m)，6.79 (1.0H，dd，J = 1.92，0.96 Hz)，6.71-6.69 (1.0H，m)，4.02 (2.0H，t，J = 6.31 Hz)，3.79-3.63 (4.0H，m)，3.57 (2.0H，s)，3.46 (2.0H，t，J = 6.24 Hz)，3.35 (3.0H，s)，2.68 (3.0H，t，J = 6.24 Hz)，2.31 (3.0H，s)，2.07-1.91 (4.0H，m)，1.77-1.64 (2.0H，m).

參考例 254

2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙醇之製造

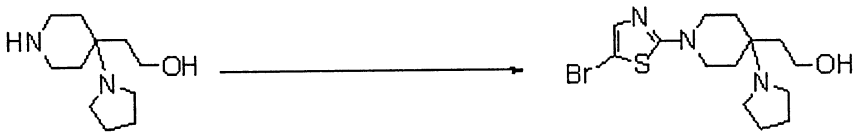


令 2-(1-苄基-4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙醇(9.28g)、10%Pd/C(1.86g)、甲醇(100mL)之混合物，於 4 大氣壓及氫氣下攪拌 3 日。過濾不溶物後，濃縮母液，得標題化合物(6.30g)。產率 99%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.76-1.79 (6H，m)，1.88-1.91 (4H，m)，2.77-2.80 (4H，m)，3.02-3.05 (2H，br m)，3.15-3.18 (2H，br m)，3.53-3.55 (2H，br m).

參考例 255

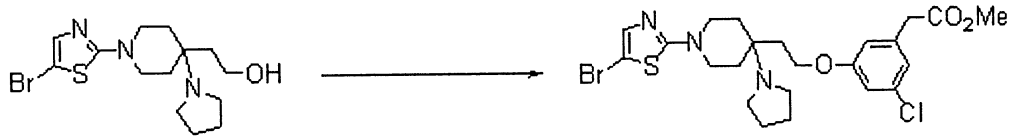
2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙醇之製造



令 2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-4-基)乙醇(4.11g)、2，5-二溴噻唑(5.03g)、碳酸鉀(3.43g)、二甲基甲醯胺(75mL)之混合物，於 60℃下攪拌 16 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂洗淨。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(3.88g)。產率 52%。

實施例 667

[3-[2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙氧基]-5-氯苯基]乙酸甲酯之製造



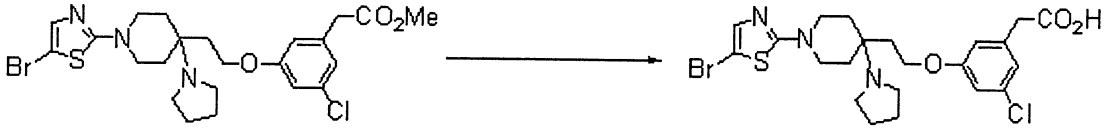
令 2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙醇(1.30g)、(3-氯-5-羥苯基)乙酸(796mg)、三丁膦(0.99mL)、1，1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.00g)、四氫呋喃(20mL)之混合

物，於室温下攪拌4小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(1.45g)。產率74%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.71-1.85 (8H，m)，2.09-2.10 (2H，m)，2.69-2.71 (4H，br m)，3.48-3.53 (4H，m)，3.61 (2H，s)，3.71 (3H，s)，4.12-4.16 (2H，m)，6.83 (2H，dd，J = 8.0，2.2 Hz)，7.07 (1H，d，J = 2.2 Hz)，7.31 (1H，d，J = 8.0 Hz).

實施例668

[3-[2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙氧基]-5-氯苯基]乙酸之製造



令[3-[2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙氧基]-5-氯苯基]乙酸甲酯(1.45g)、2N氫氧化鈉(3.3mL)、四氫呋喃(15mL)、甲醇(15mL)之混合物，於室温下攪拌3小時。反應液加水，以氯仿洗淨。令水層以2N鹽酸中和後，用氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(916mg)。產率65%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.75-1.89 (10H，m)，2.64-2.67 (4H，m)，3.33-3.36 (2H，m)，3.34 (2H，s) 3.51-3.55 (2H，m)，4.11-4.14 (2H，m)，6.85 (1H，dd，J = 7.8，2.1

Hz)，7.10 (1H，d，J = 2.1 Hz)，7.19 (1H，s)，7.34 (1H，d，J = 7.8 Hz).

實施例 669

[3-氯-5-[2-[1-[5-(3-氟苯基)噻唑-2-基]-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸之製造

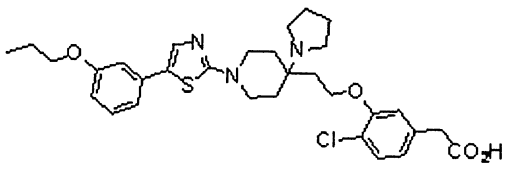


令[3-[2-[1-(5-溴噻唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基-哌啶-4-基]乙氧基]-5-氯苯基]乙酸(60mg)、3-氟苯硼酸(32mg)、肆(三苯膦)鈀(13mg)、1M 碳酸鈉(0.55mL)、二甲基甲醯胺(1mL)之混合物，用微波爐反應裝置，於 180℃下反應 5 分。過濾不溶物後，母液加甲酸，減壓蒸除溶劑。殘渣以高速液體層析精製，得標題化合物(14.4mg)。產率 24%。

1H-NMR(DMSO-d6)) δ：8.18(1H，s)，7.69(1H，s)，7.39-7.26(3H，m)，7.01(1H ，m)，6.90(1H，d，J=10.8Hz)，6.82(1H，s)，4.53(2H，m)， 3.58-3.54(4H，m)，2.64(2H，s)，1.94-1.69(8H，m)

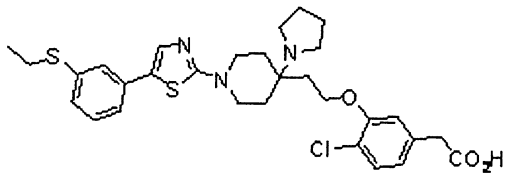
依同法得下述化合物。

實施例 670



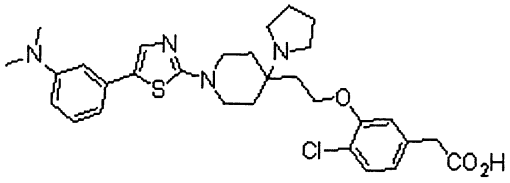
MS(ESI) m/z 584[M+]

實施例 671



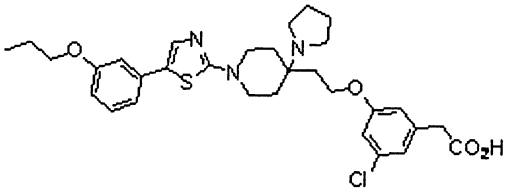
MS(ESI) m/z 586[M+]

實施例 672



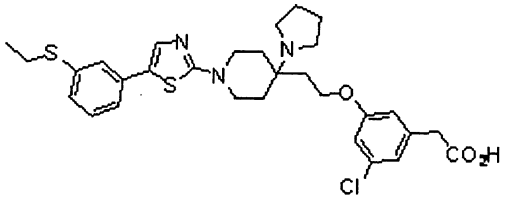
MS(ESI) m/z 569[M+]

實施例 673



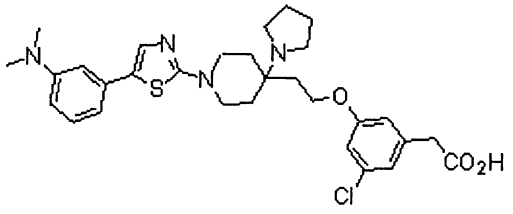
MS(ESI) m/z 584[M+]

實施例 674



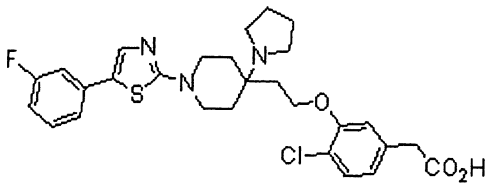
MS(ESI) m/z 586[M+]

實施例 675



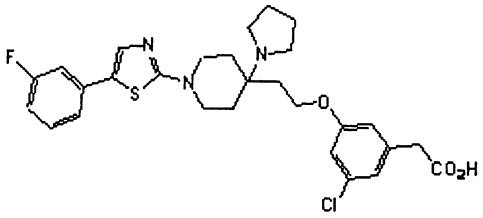
MS(ESI) m/z 569[M+]

實施例 676



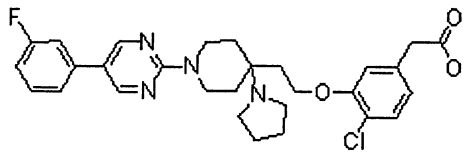
MS(ESI) m/z 546[M+H]+

實施例 677



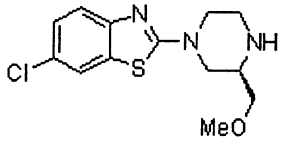
1H-NMR(DMSO-d6)) d：8.18(1H，s)，7.69(1H，s)，7.39-7.26(3H，m)，7.01(1H ，m)，6.90(1H，d，J=10.8Hz)，6.82(1H，s)，4.53(2H，m)， 3.58-3.54(4H，m)，2.64(2H，s)，1.94-1.69(8H，m).

實施例 678



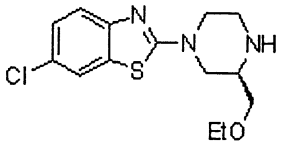
MS(ESI) m/z 540[M+H]+

參考例 256



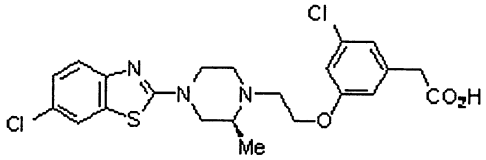
1H-NMR(CDCl3) δ 2.93-3.18(4H，m)，3.29(1H，td，J=12.0，3.2Hz)，3.35-3.42(1H，m)，3.39(3H，s)，3.48(1H，dd，J=9.2，3.6Hz)，3.91(1H，d，J=12.0Hz)，3.99(1H，d，J=12.0Hz)，7.24(1H，dd，J=8.8，2.4Hz)，7.44(1H，d，J=8.8Hz)，7.56(1H，d，J=2.4Hz).

參考例 257



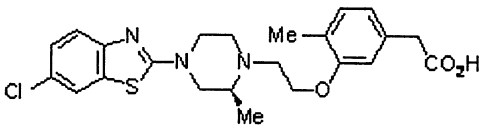
1H-NMR(CDCl3) δ 1.22(3H，t，J=7.2Hz)，2.92-3.02(2H，m)，3.04-3.11(1H，m)，3.12-3.17(1H，m)，3.26(1H，td，J=12.0，3.2Hz)，3.39(1H，dd，J=9.2，7.2Hz)，3.48-3.59(3H，m)，3.91(1H，brd，J=12.0Hz)，3.98(1H，brd，J=12.0Hz)，7.24(1H，dd，J=8.8，2.0Hz)，7.44(1H，d，J=8.8Hz)，7.56(1H，d，J=2.0Hz).

實施例 679



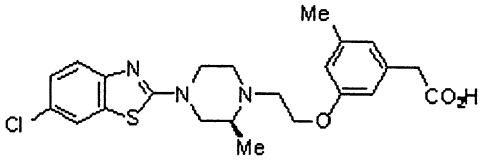
TLC Rf 0.13 (MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 680



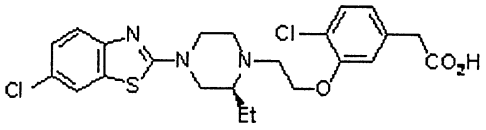
mp 109-112

實施例 681



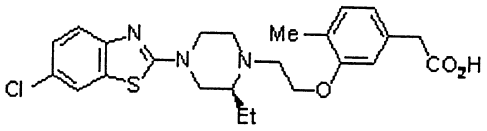
mp 92-98

實施例 682



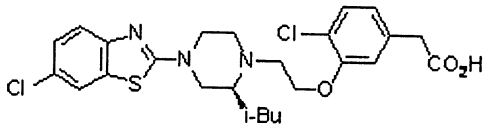
TLC Rf 0.15 (MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 683



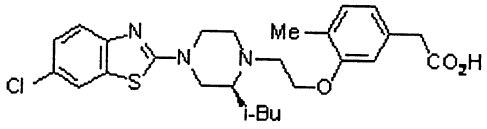
TLC Rf 0.23(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 684



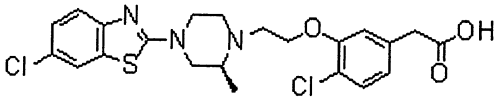
Rf 0.12(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 685



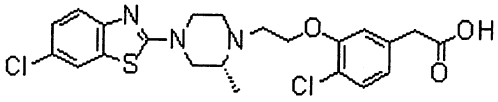
Rf 0.24(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 686



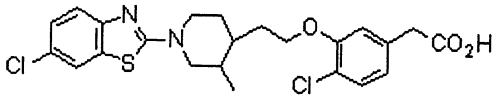
MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

實施例 687



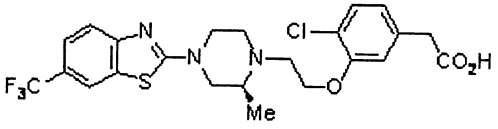
MS (ESI) m/z 480 [M+H]+

實施例 688



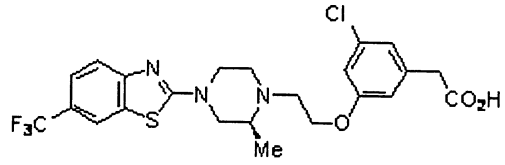
MS (ESI) m/z 479 [M+H]+

實施例 689



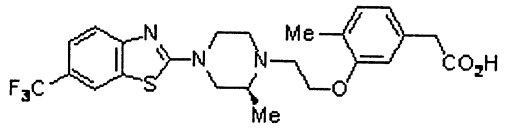
MS(ESI) m/z 514，516 [M+H]+

實施例 690



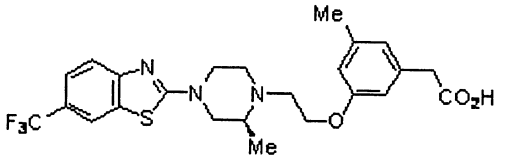
MS(ESI) m/z 514，516 [M+H]+

實施例 691



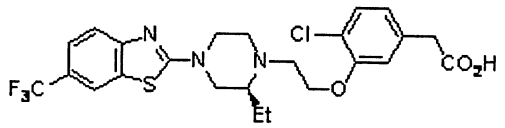
MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

實施例 692



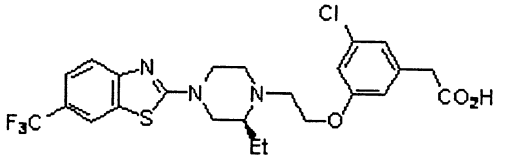
MS(ESI) m/z 494 [M+H]+

實施例 693



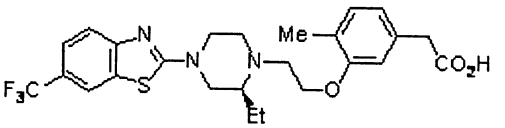
MS(ESI) m/z 528，530 [M+H]+

實施例 694



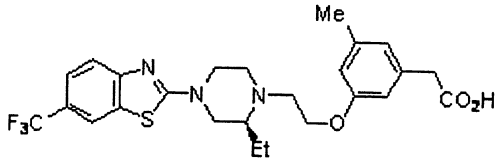
MS(ESI) m/z 528，530 [M+H]+

實施例 695



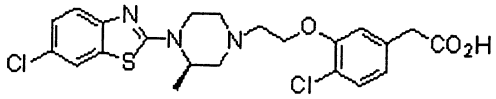
MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

實施例 696



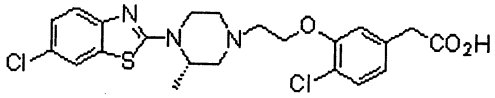
MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

實施例 697



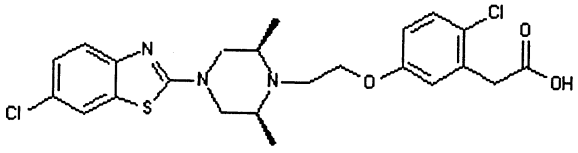
MS(ESI) m/z 480 [M+H]+

實施例 698



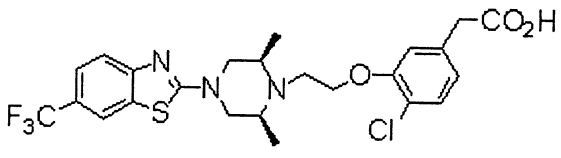
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.46 (3H，d，J=6.9 Hz)，2.53-2.60 (1H，m)，2.73-2.77 (1H，m)，3.06 (2H，s)，3.16-3.20 (1H，m)，3.27-3.31 (1H，m)，3.55-3.60 (1H，m)，3.60 (2H，s)，3.89-3.94 (1H，m)，4.29 (3H，m)，6.84 (1H，d，J=8.1 Hz)，6.87 (1H，s)，7.25 (1H，dd，J=8.7 Hz，2.1 Hz)，7.31 (1H，d，J=8.1 Hz)，7.44 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.56 (1H，d，J=2.1 Hz)

實施例 699



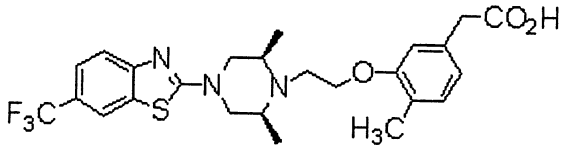
MS (ESI) m/z 494 [M+H]+

實施例 700



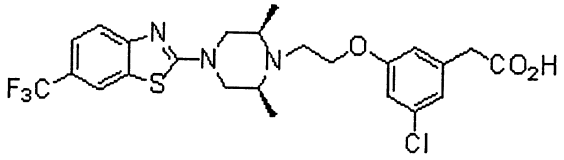
MS(ESI) m/z 528[M+H]+

實施例 701



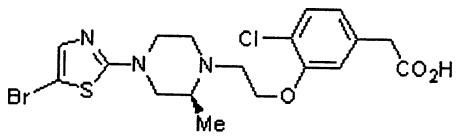
MS(ESI) m/z 508[M+H]+

實施例 702



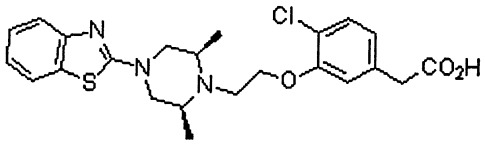
MS(ESI) m/z 528[M+H]+

實施例 703



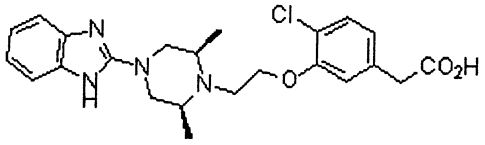
MS(ESI) m/z 474，476，478 [M+H]+

實施例 704



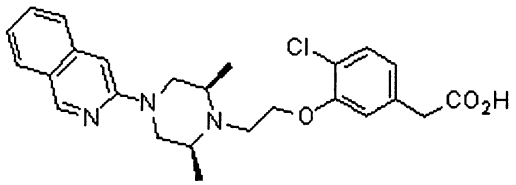
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.18 (6H，d，J = 4.7 Hz)，2.80-2.95 (4H，m)，3.10-3.19 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.85 (2H，d，J = 9.9 Hz)，4.03-4.11 (2H，m)，6.83 (1H，d，J = 8.2 Hz)，7.02-7.11 (2H，m)，7.22-7.48 (3H，m)，7.75 (1H，d，J = 8.0 Hz).

實施例 705



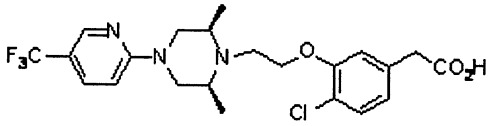
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.16 (6H，d，J = 5.8 Hz)，2.61-2.85 (5H，m)，3.07-3.16 (3H，m)，3.55 (2H，s)，3.89-4.11 (5H，m)，6.79-7.36 (8H，m).

實施例 706



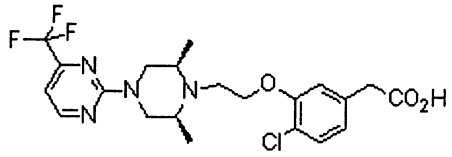
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.22 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.58-2.84 (4H，m)，3.09-3.19 (2H，m)，3.52 (2H，s)，4.06-4.14 (2H，m)，4.34-4.46 (2H，m)，6.84 (1H，d，J = 8.2 Hz)，7.09-7.74 (7H，m)，8.03 (1H，d，J = 9.1 Hz).

實施例 707



1H-NMR (丙酮) δ： 8.38-8.35 (1.0H，m)，7.71 (1.0H，dd，J = 9.34，2.20 Hz)，7.31 (1.0H，dd，J = 7.97，1.65 Hz)，7.13 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，6.97-6.87 (2.0H，m)，4.33 (2.0H，d，J = 12.64 Hz)，4.17 (2.0H，dd，J = 5.91，5.91 Hz)，3.61 (2.0H，s)，3.25-3.23 (2.0H，m)，2.83-2.67 (4.0H，m)，1.24 (6.0H，d，J = 6.00 Hz).

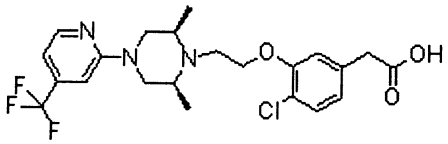
實施例 708



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.66 (1.0H，d，J = 4.94 Hz)，7.31 (1.0H，d，J = 8.10 Hz)，7.08 (1.0H，s)，6.99 (1.0H

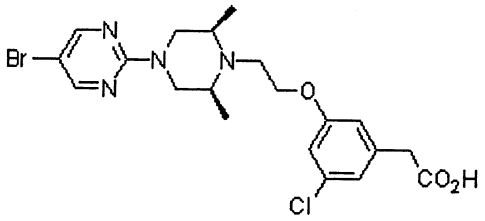
，d，J = 4.94 Hz)，6.82 (1.0H，d，J = 8.10 Hz)，4.45 (2.0H，d，J = 8.24 Hz)，4.08-3.99 (3.0H，m)，3.53 (2.0H，s)，3.13 (2.0H，dd，J = 5.63，5.63 Hz)，2.76-2.65 (4.0H，m)，1.16 (6.0H，d，J = 6.32 Hz).

實施例 709



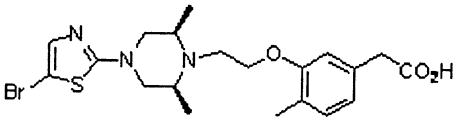
1H-NMR (丙酮) δ： 8.14 (1.0H，d，J = 2.54 Hz)，7.60 (1.0H，dd，J = 9.13，2.54 Hz)，7.40 (1.0H，s)，7.34 (1.0H，d，J = 7.69 Hz)，7.25 (1.0H，dd，J = 7.69，7.69 Hz)，7.15 (1.0H，d，J = 7.69 Hz)，6.81 (1.0H，d，J = 9.13 Hz)，4.13 (2.0H，d，J = 11.54 Hz)，3.81 (2.0H，s)，3.62 (2.0H，s)，2.76-2.62 (4.0H，m)，1.07 (6.0H，d，J = 5.77 Hz).

實施例 710



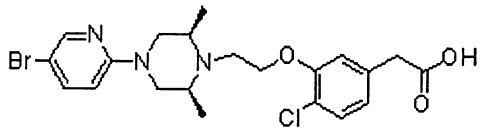
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.14 (6H，d，J = 5.1 Hz)，2.60-2.76 (2H，m)，3.00-3.10 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.97-4.06 (2H，m)，4.46-4.60 (2H，m)，6.80-6.96 (3H，m)，7.30-7.67 (3H，m)，8.69 (2H，s).

實施例 711



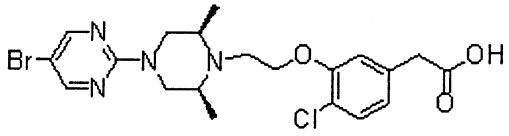
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.18-7.18 (1.0H，m)，7.04 (1.0H，d，J = 7.28 Hz)，6.84 (1.0H，s)，6.71 (1.0H，d，J = 7.28 Hz)，3.98 (2.0H，dd，J = 5.10，5.10 Hz)，3.64 (2.0H，d，J = 10.99 Hz)，3.48 (2.0H，s)，3.10 (2.0H，dd，J = 5.10，5.10 Hz)，2.84-2.69 (4.0H，m)，2.11 (3.0H，s)，1.14 (6.0H，d，J = 5.77 Hz).

實施例 712



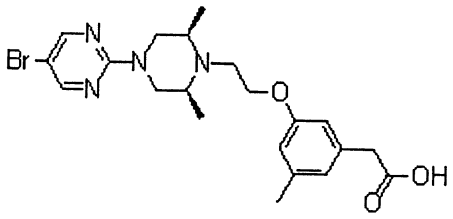
1H-NMR (丙酮) δ： 8.12 (1.0H，d，J = 2.68 Hz)，7.59 (1.0H，dd，J = 9.13，2.68 Hz)，7.32 (1.0H，d，J = 8.11 Hz)，7.13 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，6.90 (1.0H，dd，J = 8.11，1.92 Hz)，6.80 (1.0H，d，J = 9.13 Hz)，4.18-4.13 (4.0H，m)，3.63 (2.0H，s)，3.22 (2.0H，dd，J = 6.04，6.04 Hz)，2.85-2.78 (2.0H，m)，2.62-2.53 (2.0H，m)，1.23 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 713



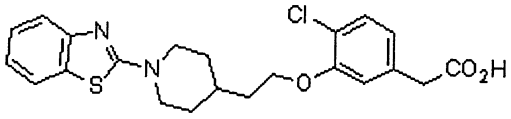
1H-NMR (丙酮) δ： 8.34 (2.0H，s)，7.30 (1.0H，d，J = 8.04 Hz)，7.13 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，6.90 (1.0H，dd，J = 8.04，1.65 Hz)，4.49 (2.0H，d，J = 12.36 Hz)，4.15 (2.0H，dd，J = 5.91，5.91 Hz)，3.60 (2.0H，s)，3.23 (2.0H，dd，J = 6.04，6.04 Hz)，2.82-2.60 (4.0H，m)，1.22 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 714



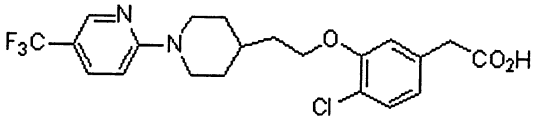
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.44 (2.0H，s)，6.61 (3.0H，s)，4.43-4.33 (2.0H，m)，3.95 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.43 (2.0H，s)，3.03 (2.0H，dd，J = 6.00，6.00 Hz)，2.63 (4.0H，d，J = 6.90 Hz)，2.23 (3.0H，s)，1.12 (6.0H，d，J = 5.22 Hz).

實施例 715



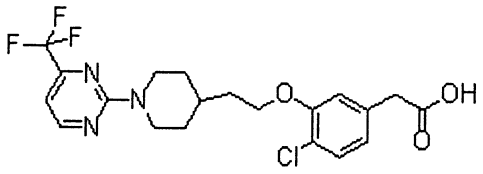
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.23-1.41 (2H，m)，1.70-1.92 (5H，m)，3.09-3.23 (2H，m)，3.57 (2H，s)，3.98-4.15 (4H，m)，6.81-7.46 (6H，m)，7.74 (1H，d，J = 8.0 Hz).

實施例 716



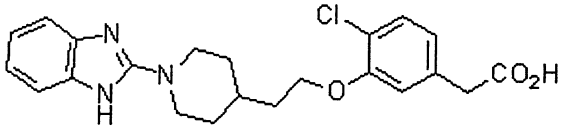
1H-NMR (丙酮) δ： 8.37 (1.0H，s)，7.71 (1.0H，dd，J = 9.06，2.47 Hz)，7.33 (1.0H，d，J = 7.97 Hz)，7.12 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，6.93-6.89 (2.0H，m)，4.55-4.50 (2.0H，m)，4.19 (2.0H，dd，J = 6.32，6.32 Hz)，3.62 (2.0H，s)，2.96-2.92 (3.0H，m)，1.96-1.79 (4.0H，m)，1.37-1.24 (2.0H，m).

實施例 717



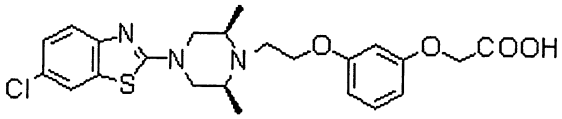
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.65 (1.0H，d，J = 4.67 Hz)，7.33 (1.0H，d，J = 8.11 Hz)，7.08 (1.0H，s)，6.95 (1.0H，d，J = 4.67 Hz)，6.83 (1.0H，d，J = 8.11 Hz)，4.64 (2.0H，d，J = 12.42 Hz)，4.10 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.55 (2.0H，s)，3.40-3.25 (1.0H，m)，2.96 (2.0H，dd，J = 12.42，12.42 Hz)，1.91-1.72 (4.0H，m)，1.24-1.15 (2.0H，m).

實施例 718



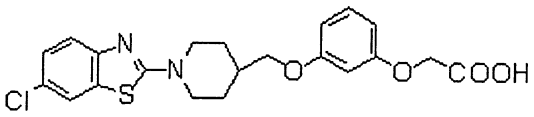
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.13-1.36 (2H，m)，1.67-1.87 (5H，m)，2.86-3.00 (2H，m)，3.56 (2H，s)，4.05-4.16 (5H，m)，6.80-7.36 (7H，m).

實施例 719



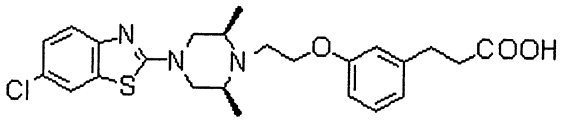
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.40 (6H，m)，3.27-3.44 (6H，m)，3.93-3.98 (2H，m)，4.14 (2H，m)，4.53 (2H，s)，6.47-6.55 (3H，m)，7.13-7.26 (2H，m)，7.43 (1H，d，J=8.1 Hz)，7.55 (1H，s).

實施例 720



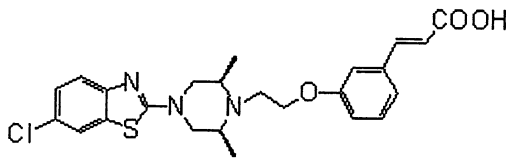
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.98-2.17 (5H，m)，3.21-3.29 (2H，m)，3.84 (2H，d，J=6.0 Hz)，4.23 (2H，m)，4.65 (2H，s)，6.49-6.56 (3H，m)，7.20 (1H，t，J=8.1 Hz)，7.26-7.29 (2H，m)，7.55 (1H，d，J=2.1 Hz)

實施例 721



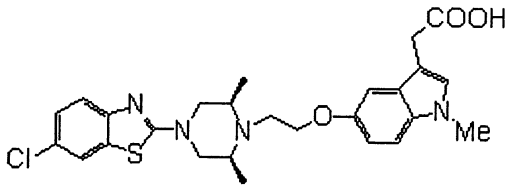
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.28 (6H，m)，2.64 (2H，t，J=7.5 Hz)，2.91 (2H，t，J=7.5 Hz)，2.99 (4H，m)，3.24 (2H，m)，3.87-3.91 (2H，m)，4.05 (2H，m)，6.70-6.73 (2H，m)，6.80 (1H，d，J=7.5 Hz)，7.19 (1H，t，J=7.5 Hz)，7.22-7.25 (1H，m)，7.43 (1H，d，J=8.4 Hz)，7.54 (1H，d，J=2.1 Hz).

實施例 722



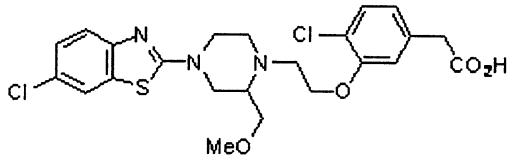
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.27 (6H，m)，2.99 (4H，m)，3.23 (2H，m)，3.89-3.93 (2H，m)，4.09 (2H，m)，6.43 (1H，d，J=15.9 Hz)，6.92 (1H，dd，J=8.1 Hz，2.1 Hz)，7.04 (1H，s)，7.14 (1H，d，J=8.1 Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.7 Hz，2.1 Hz)，7.31 (1H，t，J=8，1 Hz)，7.44 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.56 (1H，d，J=2.1 Hz)，7.71 (1H，d，J=15.9 Hz).

實施例 723



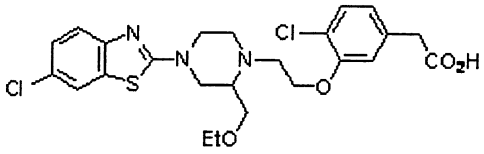
1H-NMR (300MHz，CDCl3)：1.35 (6H，m)，2.53 (4H，m)，3.15 (2H，m)，3.71 (3H，s)，3.90-3.94 (2H，m)，4.14 (2H，m)，6.81 (1H，dd，J=8.7 Hz，2.1 Hz)，7.01-7.02 (2H，m)，7.14 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.24 (1H，dd，J=8.7 Hz)，7.44 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.54 (1H，d，J=2.1 Hz).

實施例 724



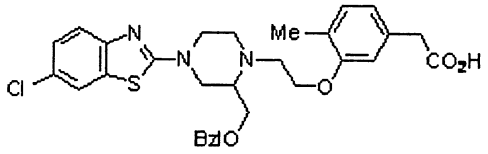
TLC　Rf 0.13(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 725



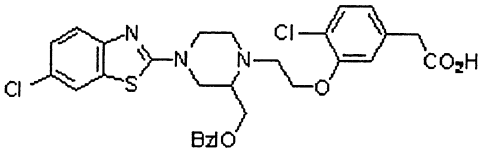
TLC　Rf 0.20(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 726



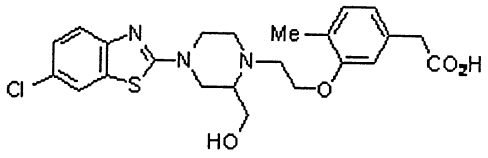
TLC　Rf 0.30(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 727



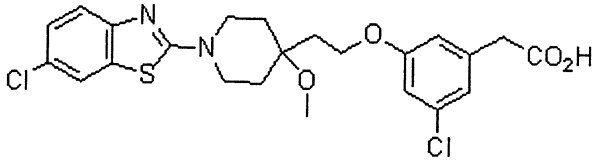
TLC　Rf 0.31(MeOH-CHCl3，1：10)

實施例 728



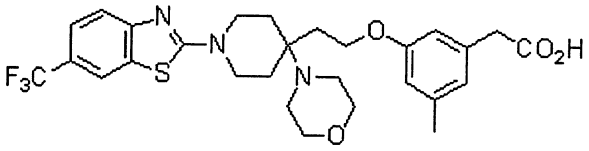
TLC Rf 0.23(MeOH-CHCl3，1：5)

實施例 729



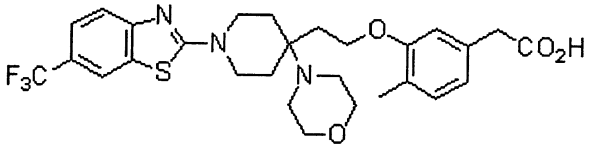
MS (ESI) m/z 495 [M+H]+

實施例 730



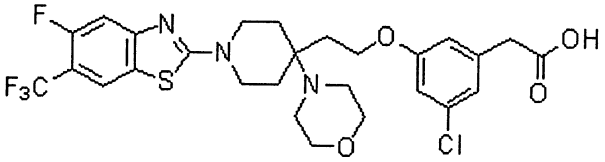
MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

實施例 731



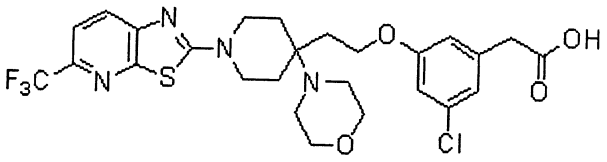
MS (ESI) m/z 564 [M+H]+

實施例 732



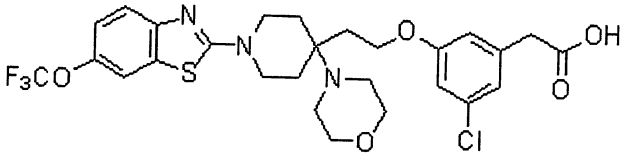
MS (ESI) m/z 602 [M+H]+

實施例 733



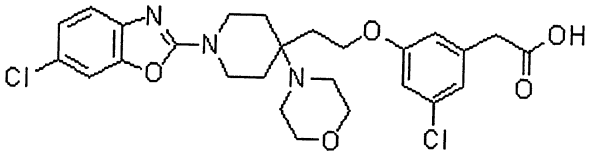
MS (ESI) m/z 585 [M+H]+

實施例 734



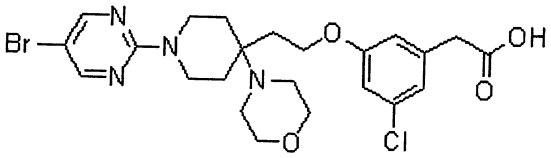
MS (ESI) m/z 600 [M+H]+

實施例 735



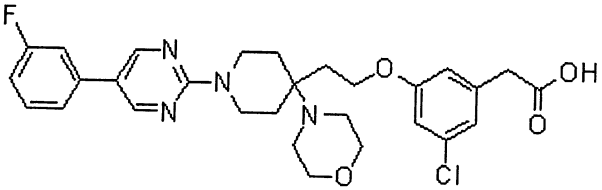
MS (ESI) m/z 534 [M+H]+

實施例 736



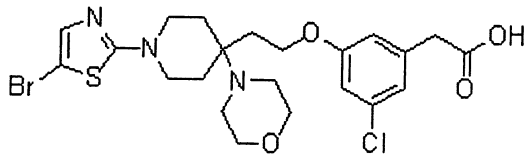
MS (ESI) m/z 539 [M+H]+

實施例 737



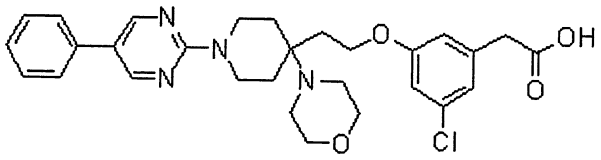
MS (ESI) m/z 555 [M+H]+

實施例 738



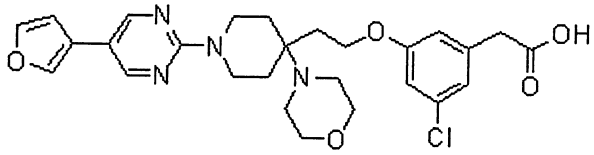
MS (ESI) m/z 544 [M+H]+

實施例 739



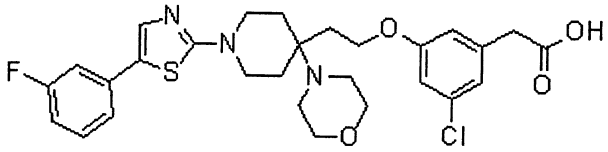
MS (ESI) m/z 537 [M+H]+

實施例 740



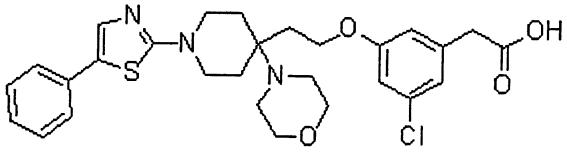
MS (ESI) m/z 527 [M+H]+

實施例 741



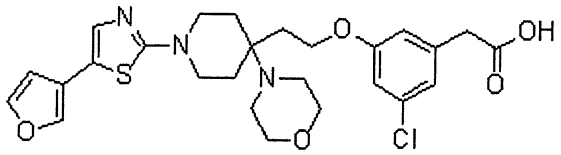
MS (ESI) m/z 560 [M+H]+

實施例 742



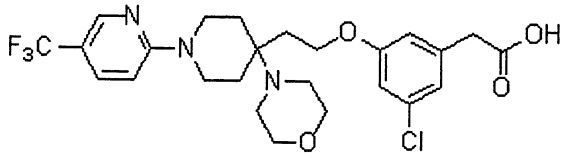
MS (ESI) m/z 542 [M+H]+

實施例 743



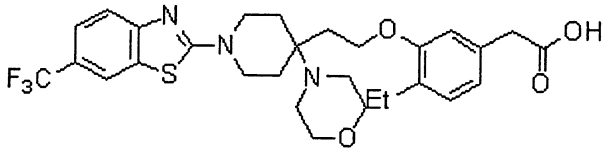
MS (ESI) m/z 532 [M+H]+

實施例 744



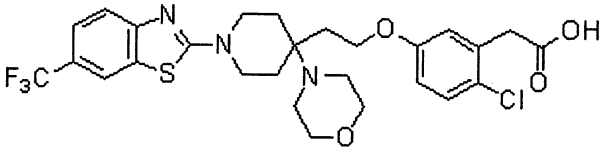
MS (ESI) m/z 528 [M+H]+

實施例 745



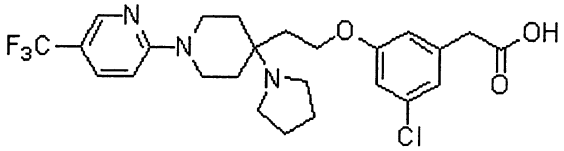
MS (ESI) m/z 578 [M+H]+

實施例 746



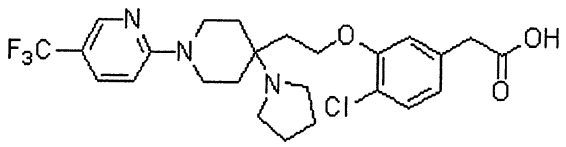
MS (ESI) m/z 584 [M+H]+

實施例 747



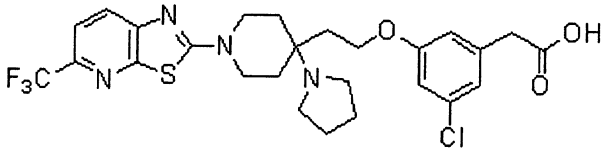
MS (ESI) m/z 512 [M+H]+

實施例 748



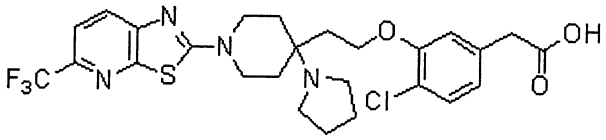
MS (ESI) m/z 512 [M+H]+

實施例 749



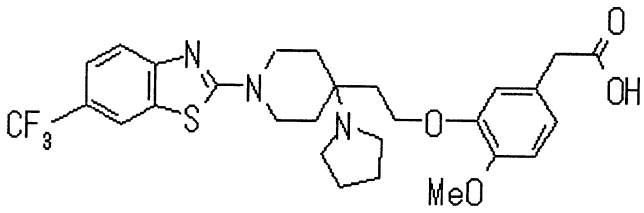
MS (ESI) m/z 569 [M+H]+

實施例 750



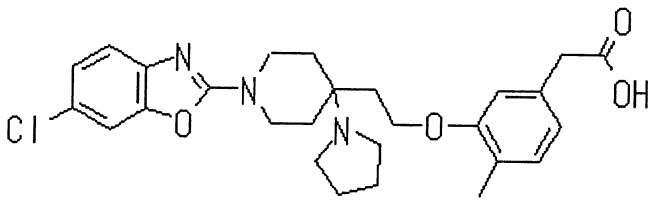
MS (ESI) m/z 569 [M+H]+

實施例 751



TLC：(SiO2) CHCl3-MeOH(10：1)Rf=0.1

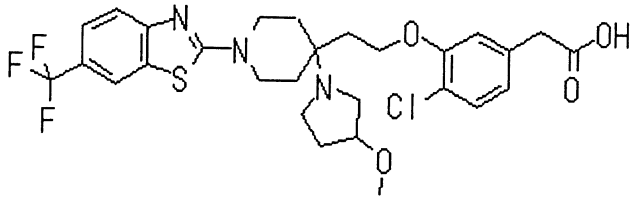
實施例 752



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.56 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，7.26 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.19 (1.0H，dd，J = 8.51，4.25 Hz)，7.04 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，6.86 (1.0H，s)，

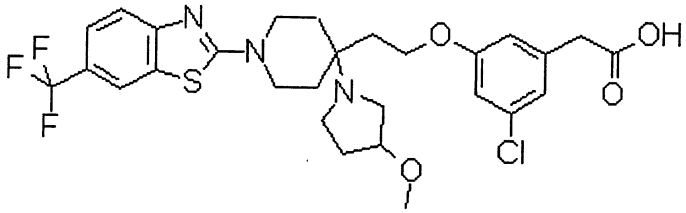
6.71 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，4.06-4.03 (2.0H，m)，3.84-3.80 (2.0H，m)，3.65-3.48 (2.0H，m)，2.68 (4.0H，br s)，2.10 (2.0H，s)，2.03-1.67 (6.0H，m)，1.06 (3.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 753



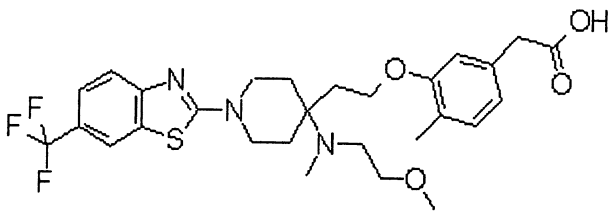
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.84-7.82 (1.0H，m)，7.64-7.49 (2.0H，m)，6.93-6.76 (3.0H，m)，4.22-4.11 (1.0H，m)，3.99-3.37 (9.0H，m)，3.31 (3.0H，s)，3.09-2.95 (1.0H，m)，2.89-2.64 (3.0H，m)，2.31-1.12 (8.0H，m).

實施例 754



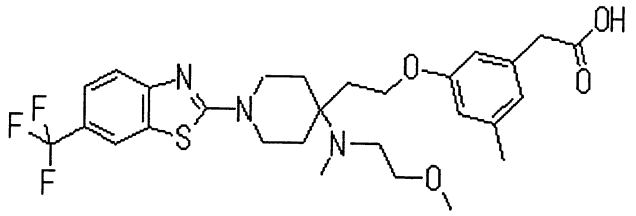
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.86-7.82 (1.0H，m)，7.59-7.48 (2.0H，m)，6.89-6.85 (1.0H，m)，6.80-6.77 (1.0H，m)，6.73-6.69 (1.0H，m)，4.05 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.95-3.87 (1.0H，m)，3.79-3.60 (4.0H，m)，3.56 (2.0H，s)，3.31 (3.0H，s)，3.01 (1.0H，dd，J = 7.68，5.49 Hz)，2.83-2.69 (3.0H，m)，2.07-1.68 (8.0H，m).

實施例 755



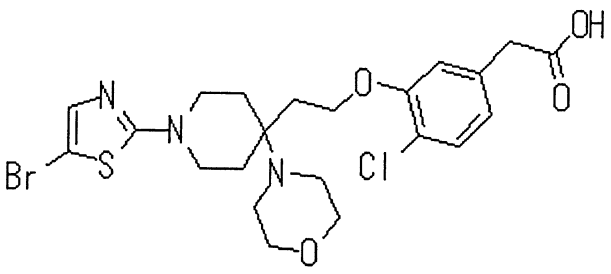
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.83 (1.0H，s)，7.58-7.48 (2.0H，m)，7.07 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，6.79-6.70 (2.0H，m)，4.04 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.83-3.56 (6.0H，m)，3.47 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.36 (3.0H，s)，2.70 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，2.33 (3.0H，s)，2.17 (3.0H，s)，2.06-1.95 (4.0H，m)，1.84-1.70 (2.0H，m).

實施例 756



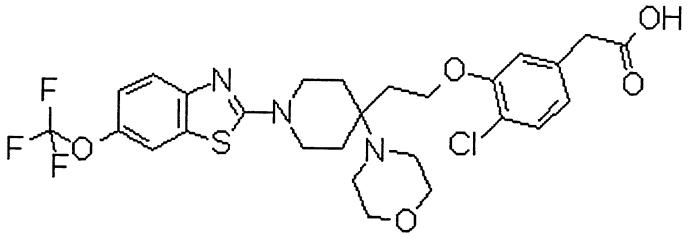
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.83 (1.0H，br s)，7.57-7.48 (2.0H，m)，6.68 (1.0H，s)，6.62-6.58 (2.0H，m)，4.00 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.82-3.61 (4.0H，m)，3.55 (2.0H，s)，3.47 (2.0H，dd，J = 6.31，6.31 Hz)，3.35 (3.0H，s)，2.68 (2.0H，dd，J = 6.31，6.31 Hz)，2.31 (3.0H，s)，2.29 (3.0H，s)，2.04-1.91 (4.0H，m)，1.80-1.66 (2.0H，m).

實施例 757



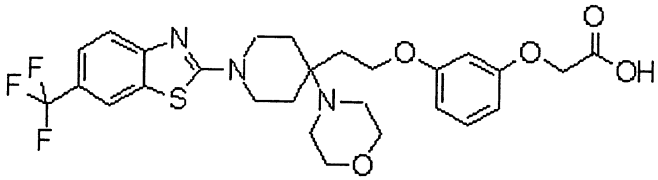
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.31 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.08 (1.0H，s)，6.93-6.87 (1.0H，m)，6.83 (1.0H，dd，J = 8.23，1.65 Hz)，4.30-4.07 (2.0H，m)，3.89-3.66 (4.0H，m)，3.65-3.55 (4.0H，m)，3.53-3.34 (4.0H，m)，2.87-2.52 (4.0H，m)，2.32-1.62 (6.0H，m).

實施例 758



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.55-7.44 (2.0H，m)，7.31 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.19-7.13 (1.0H，m)，6.93-6.80 (2.0H，m)，4.32-4.08 (2.0H，m)，3.91-3.57 (10.0H，m)，2.91-2.51 (4.0H，m)，2.33-1.61 (6.0H，m).

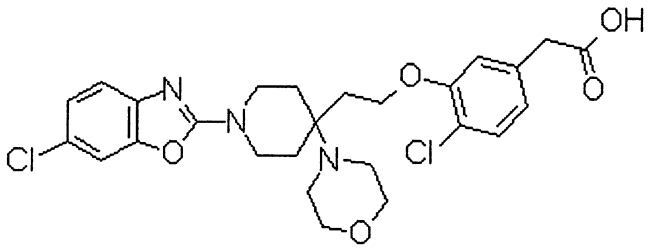
實施例 759



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.22 (1.0H，s)，7.59-7.52 (2.0H，m)，7.13 (1.0H，dd，J = 8.51，8.51 Hz)，6.54-6.49 (1.0H，m)，6.46-6.41 (3.0H，m)，4.57-4.47 (2.0H，m)，4.00 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，3.82-3.67 (2.0H，m)

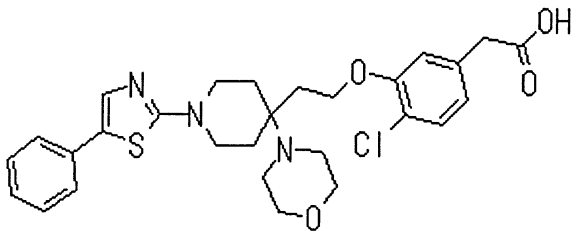
，3.63-3.44 (6.0H，m)，2.60-2.53 (4.0H，m)，2.01 (2.0H，d，J = 12.90 Hz)，1.90 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，1.77-1.63 (2.0H，m).

實施例 760



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.55 (1.0H，d，J = 2.20 Hz)，7.30 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.24 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.20-7.14 (1.0H，m)，7.07 (1.0H，s)，6.82 (1.0H，d，J = 9.61 Hz)，4.12-4.00 (2.0H，m)，3.83-3.71 (2.0H，m)，3.63-3.51 (8.0H，m)，2.58-2.53 (4.0H，m)，2.03-1.89 (4.0H，m)，1.77-1.65 (2.0H，m).

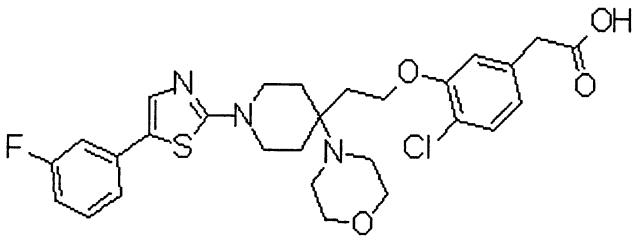
實施例 761



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 12.36 (1.0H，br s)，7.59 (1.0H，s)，7.46 (2.0H，d，J = 7.41 Hz)，7.38-7.31 (3.0H，m)，7.20 (1.0H，dd，J = 7.41，7.41 Hz)，7.10 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，6.83 (1.0H，dd，J = 7.41，1.65 Hz)，4.11 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.63-3.53 (8.0H，m)，3.47-3.39 (2.0H，m)，2.60-2.53 (4.0H，m)，2.05-1.90

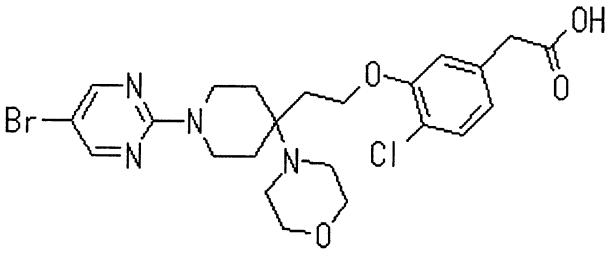
(4.0H，m)，1.80-1.66 (2.0H，m).

實施例 762



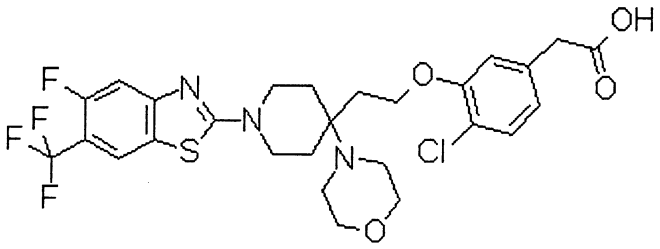
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.70 (1.0H，s)，7.42-7.30 (3.0H，m)，7.25 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.10 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，7.06-6.97 (1.0H，m)，6.83 (1.0H，dd，J = 8.23，1.92 Hz)，4.11 (2.0H，dd，J = 6.59，6.59 Hz)，3.63-3.54 (8.0H，m)，3.47-3.40 (2.0H，m)，2.60-2.53 (4.0H，m)，2.06-1.90 (4.0H，m)，1.80-1.66 (2.0H，m).

實施例 763



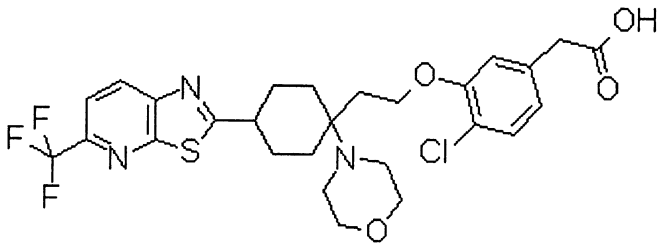
1H-NMR (CDCl3) δ： 8.29 (2.0H，s)，7.31 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，6.91 (1.0H，s)，6.85-6.82 (1.0H，m)，4.31-4.16 (2.0H，m)，4.00-3.70 (6.0H，m)，3.69-3.60 (4.0H，m)，2.98-2.69 (4.0H，m)，2.29-1.60 (6.0H，m).

實施例 764



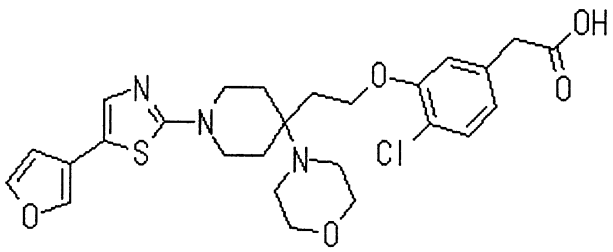
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.23 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，7.44 (1.0H，d，J = 12.35 Hz)，7.31 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.08 (1.0H，d，J = 2.20 Hz)，6.82 (1.0H，dd，J = 8.23，2.20 Hz)，4.10 (2.0H，dd，J = 7.14，7.14 Hz)，3.65-3.50 (6.0H，m)，3.49-3.12 (4.0H，m)，2.60-2.53 (4.0H，m)，2.10-1.89 (4.0H，m)，1.82-1.68 (2.0H，m).

實施例 765



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.86 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.76 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.31 (1.0H，d，J = 7.96 Hz)，7.08 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，6.83 (1.0H，dd，J = 7.96，1.92 Hz)，4.10 (2.0H，dd，J = 6.86，6.86 Hz)，3.67-3.52 (6.0H，m)，3.44-3.22 (4.0H，m)，2.62-2.54 (4.0H，m)，2.10-1.92 (4.0H，m)，1.83-1.68 (2.0H，m).

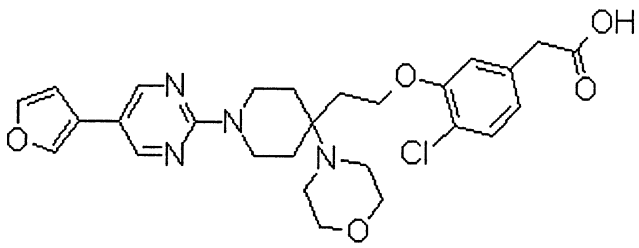
實施例 766



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.83 (1.0H，s)，7.71-7.67 (1.0H，m)，7.33-7.31 (2.0H，m)，7.09 (1.0H，s)，6.83 (1.0H，d，J = 7.96 Hz)，6.78 (1.0H，s)，4.10 (2.0H，dd，J =

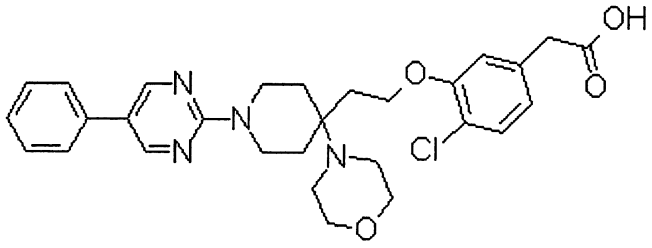
6.86，6.86 Hz)，3.63-3.46 (6.0H，m)，3.45-3.24 (4.0H，m)，2.61-2.52 (4.0H，m)，2.03-1.89 (4.0H，m)，1.78-1.65 (2.0H，m)，1.04 (2.7H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 767



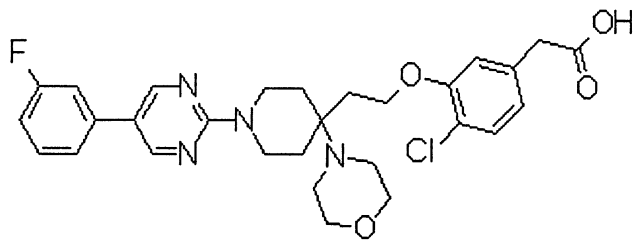
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 12.37 (1.0H，br s)，8.61 (2.0H，s)，8.10 (1.0H，s)，7.75-7.72 (1.0H，m)，7.32 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.08 (1.0H，s)，6.93 (1.0H，s)，6.82 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，4.16-3.96 (4.0H，m)，3.64-3.47 (8.0H，m)，2.62-2.53 (4.0H，m)，2.00-1.86 (4.0H，m)，1.67-1.52 (2.0H，m).

實施例 768



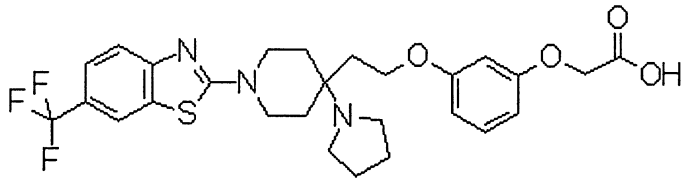
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 12.40 (1.0H，br s)，8.69 (2.0H，s)，7.63 (2.0H，d，J = 7.72 Hz)，7.43 (2.0H，dd，J = 7.72，7.72 Hz)，7.34-7.31 (2.0H，m)，7.08 (1.0H，d，J = 1.85 Hz)，6.82 (1.0H，dd，J = 8.23，1.85 Hz)，4.20-4.06 (4.0H，m)，3.63-3.52 (8.0H，m)，2.62-2.54 (4.0H，m)，2.02-1.87 (4.0H，m)，1.68-1.54 (2.0H，m).

實施例 769



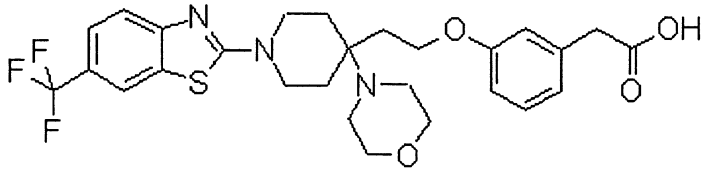
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.73 (2.0H，s)，7.57-7.42 (3.0H，m)，7.31 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.19-7.07 (2.0H，m)，6.82 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，4.20-4.06 (4.0H，m)，3.63-3.51 (8.0H，m)，2.63-2.55 (4.0H，m)，2.01-1.87 (4.0H，m)，1.67-1.54 (2.0H，m).

實施例 770



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.21 (1.0H，s)，7.58-7.51 (2.0H，m)，7.12 (1.0H，dd，J = 8.56，8.56 Hz)，6.54-6.40 (2.0H，m)，4.56-4.41 (1.0H，m)，4.08-3.97 (3.0H，m)，3.84-3.69 (2.0H，m)，3.59-3.46 (2.0H，m)，2.71-2.60 (4.0H，m)，2.00-1.81 (4.0H，m)，1.79-1.65 (6.0H，m).

實施例 771



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.85 (1.0H，s)，7.62-7.49 (2.0H，m)，7.31-7.20 (1.0H，m)，6.94-6.76 (3.0H，m)，4.14-3.95 (2.0H，m)，3.84-3.58 (8.0H，m)，2.72-2.55 (4.0H，m)，2.12-1.90 (4.0H，m)，1.88-1.69 (2.0H，m).

參考例 258

哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽之製造

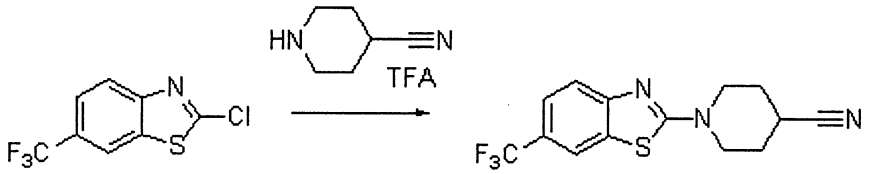


加 4-氰哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.35g)加至三氟乙酸(20mL)，於室温攪拌 10 分。減壓蒸除三氟乙酸，得無色結晶標題化合物(5.62g)。產率 99%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 1.83-1.96 (2H，m)，2.08-2.14 (2H，m)，3.00-3.08 (2H，m)，3.14-3.26 (2H，m)，3.41 (1H，br s).

參考例 259

1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啉-4-甲腈之製造

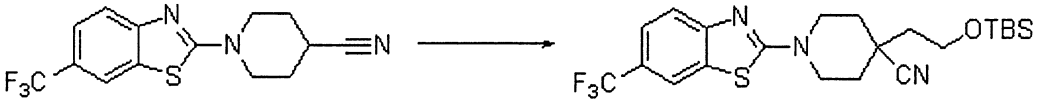


令 2-氯-6-三氟苯并噻唑(5.84g)、哌啶-4-甲腈三氟乙酸鹽(5.62g)、碳酸鉀(10.39g)、二甲亞碸(50mL)，於 60℃下攪拌 6 小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，残渣以異丙醚洗淨，得無色結晶標題化合物(6.84g)。產率 89%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.99-2.17 (4H，m)，2.97-3.05 (1H，m)，3.68-3.76 (2H，m)，3.87-3.95 (2H，m)，7.55-7.63 (2H，m)，7.89-7.90 (1H，m).

參考例 260

4-[2-(第三丁二甲矽烷氧基)乙基]-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲腈之製造

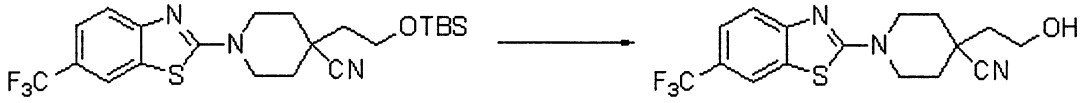


令 1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啉-4-甲腈(1.00g)之四氫呋喃(10mL)溶液，於-15℃下加鋰雙(三甲矽烷基)醯胺(3.21mL)。反應液加(2-溴乙氧基)-第三丁二甲矽烷(689μL)，於 0℃下攪拌 3 小時。反應液加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，所得殘渣以柱層析精製，得標題化合物(1.23g)。產率 82%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.10 (6H，s)，0.93 (9H，s)，1.71-1.81 (2H，m)，1.88 (2H，t，J = 6.0 Hz)，2.17-2.21 (2H，m)，3.49-3.59 (2H，m)，3.94 (2H，t，J = 6.0 Hz)，4.11-4.23 (2H，m)，7.55-7.62 (2H，m)，7.89-7.89 (1H，m).

參考例 261

4-(2-羥乙基)-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲腈之製造



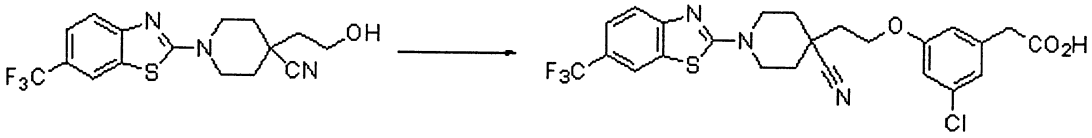
令 4-[2-(第三丁二甲矽烷氧基)乙基]-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲腈(510mg)中加氟化四丁銨(1M 四氫呋喃溶液、1.63mL)，於 0℃下攪拌 0.5 小時。反應液中檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製

，得標題化合物(366mg)。產率 95%。

^{1}H-NMR (丙酮) δ： 1.82-1.99 (4H，m)，2.20-2.25 (2H，m)，3.44-3.54 (2H，m)，3.89 (2H，t，J = 5.9 Hz)，4.25-4.29 (2H，m)，7.62-7.63 (2H，m)，8.13-8.16 (1H，br m).

實施例 772

[3-氯-5-[2-[4-氰基-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸之製造

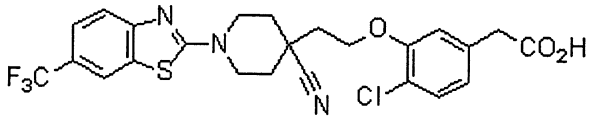


自 4-(2-羥乙基)-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲腈，依實施例 585、實施例 586 方法合成。

MS (ESI) m/z 524 [M+H]+

依同法得下述化合物。

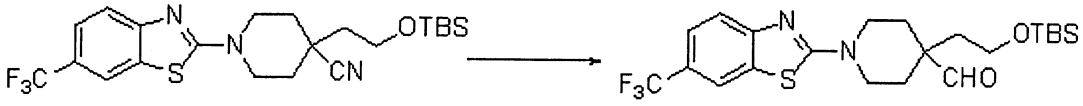
實施例 773



MS (ESI) m/z 524 [M+H]+

參考例 262

4-[2-(第三丁二甲矽烷氧基)乙基]-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲醛之製造



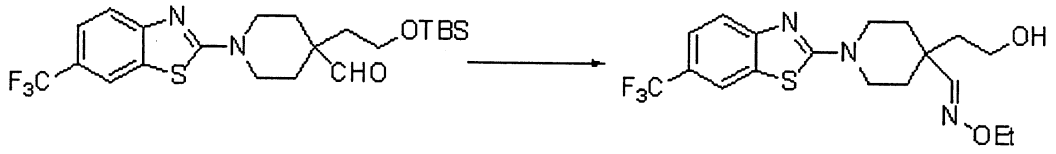
令 4-[2-(第三丁二甲矽烷氧基)乙基]-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲腈(600mg)之 1，2-二甲氧乙烷(12mL)溶液，於 0℃下加二異丁鋁氫化物(1.0M 甲苯溶液、

6.39mL)，攪拌 4 小時。反應液加檸檬酸水溶液後，以乙酸乙酯萃取。有機層以檸檬酸水溶液、水、飽和食鹽水依次洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製得標題化合物(526mg)。產率 87%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 0.05 (6H，s)，0.90 (9H，s)，1.64-1.74 (2H，m)，1.85 (2H，t，J = 5.8 Hz)，2.13-2.19 (2H，m)，3.40-3.50 (2H，m)，3.68 (2H，t，J = 5.8 Hz)，3.93-4.00 (2H，m)，7.52-7.59 (2H，m)，7.85-7.88 (1H，br m)，9.57-9.60 (1H，br m).

參考例 263

N-[4-(2-羥乙基)-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲亞胺酸乙酯之製造



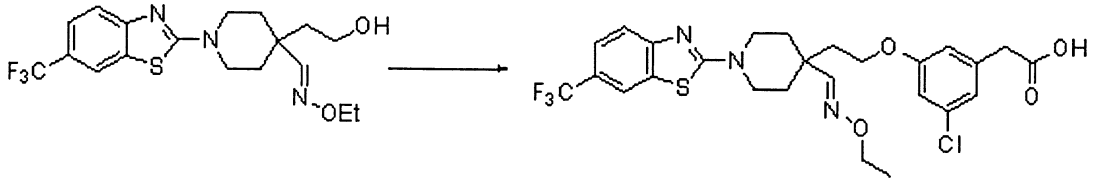
令 4-[2-(第三丁二甲矽烷氧基)乙基]-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-甲醛(500mg)之四氫呋喃(20mL)溶液，加乙氧胺鹽酸鹽(124mg)，於 60℃下攪拌 4 小時。減壓蒸除溶劑後，殘渣加氟化四丁銨(1M 四氫呋喃溶液、1.59m)，於 0℃下攪拌 0.5 小時，於室溫攪拌 1 小時，再於 40℃攪拌 2 小時。反應液加檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(394mg)。產率 93%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ： 1.28 (3H，t，J = 7.0 Hz)，1.68-1.77 (2H，m)，1.80 (2H，t，J = 6.7 Hz)，2.03-2.10 (2H，m)，

3.47-3.56 (2H，m)，3.74-3.80 (2H，m)，3.92-3.99 (2H，m)，4.13 (2H，q，J = 7.0 Hz)，7.33-7.36 (1H，br m)，7.52-7.59 (2H，m)，7.84-7.88 (1H，br m).

實施例 774

[3-氯-5-[2-[4-乙氧亞甲胺基-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基]乙氧基]苯基]乙酸之製造

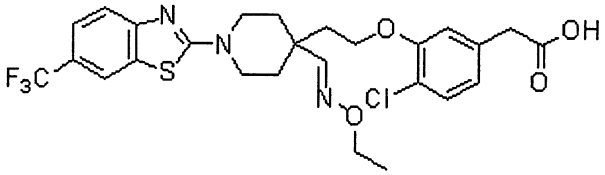


自 N-[4-(2-羥乙基)-1-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啶-4-基] 甲亞胺酸乙酯，依實施例 585、實施例 586 方法而合成。

MS (ESI) m/z 570 [M+H]+

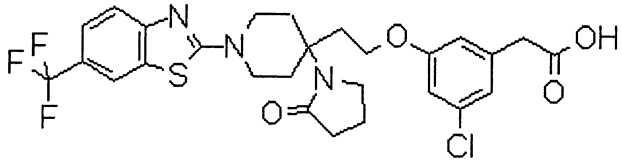
同法可合成以下化合物。

實施例 775



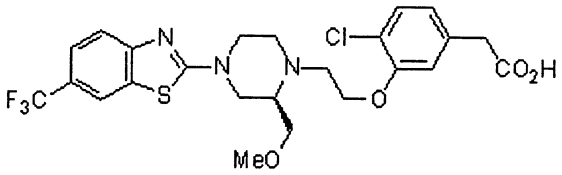
MS (ESI) m/z 570 [M+H]+

實施例 776



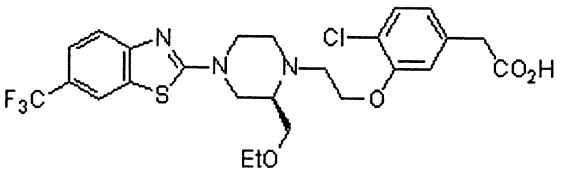
MS (FABMS) m/z 582 [M+H]+

實施例 777



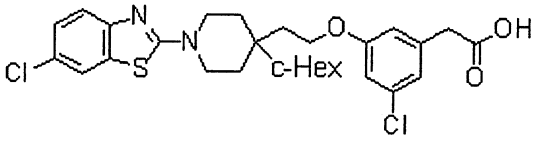
TLC_Rf = 0.61 (MeOH : CHCl3 = 1 : 15)

實施例 778



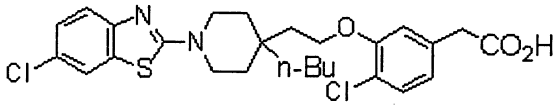
TLC_Rf = 0.63 (MeOH : CHCl3 = 1 : 15)

實施例 779



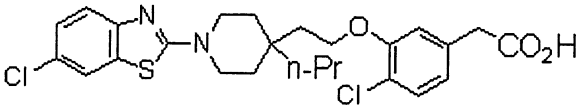
MS (ESI) m/z 547 $[M+H]^+$

實施例 780



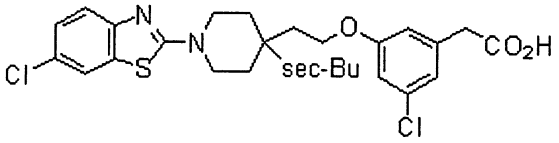
MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

實施例 781



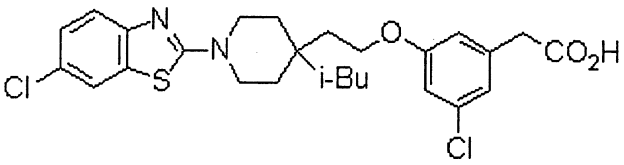
MS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$

實施例 782



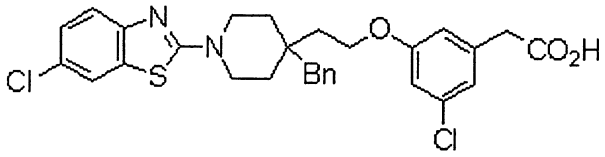
MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

實施例 783



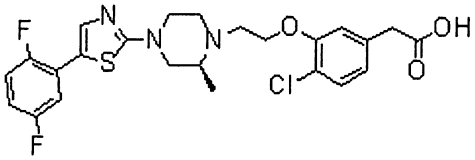
MS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$

實施例 784



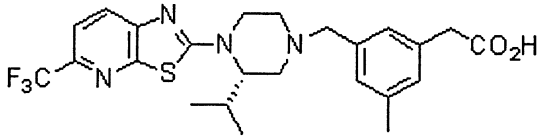
MS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$

實施例 785



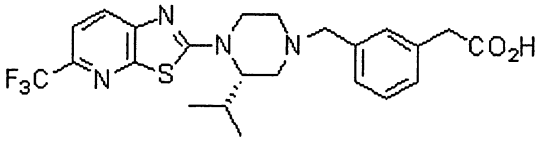
MS(ESI) m/z 508[M+H]+

實施例 786



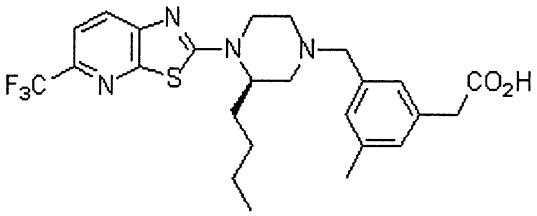
MS (ESI) m/z 493 [M+H]+

實施例 787



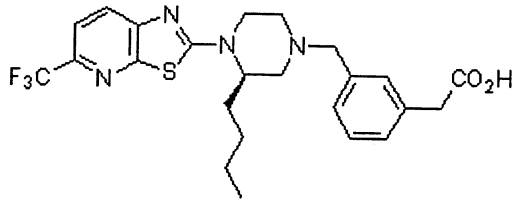
MS (ESI) m/z 479 [M+H]+

實施例 788



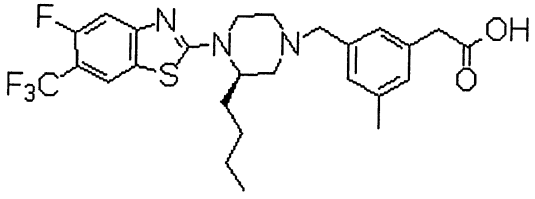
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.88 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.78 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.05 (2.0H，d，J = 5.21 Hz)，7.00 (1.0H，s)，4.22-3.91 (1.0H，m)，3.65-3.36 (4.0H，m)，2.97 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.83 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.31 (3.0H，s)，2.21-2.16 (3.0H，m)，2.02-1.93 (1.0H，m)，1.83-1.78 (1.0H，m)，1.38-1.16 (4.0H，m)，0.86 (3.0H，t，J = 7.27 Hz).

實施例 789



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.88 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.78 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.34-7.18 (4.0H，m)，4.06 (1.0H，br s)，3.61-3.41 (5.0H，m)，2.96 (1.0H，d，J = 11.80 Hz)，2.84 (1.0H，d，J = 11.80 Hz)，2.19-2.17 (2.0H，m)，1.92-1.84 (2.0H，m)，1.32-1.21 (4.0H，m)，0.86 (3.0H，t，J = 7.27 Hz).

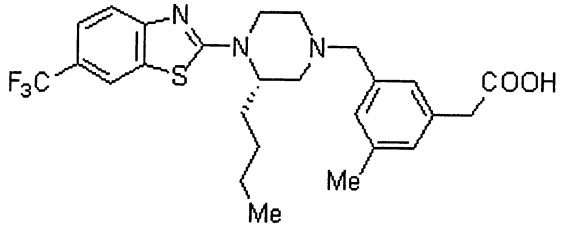
實施例 790



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 12.32 (1.0H，br s)，8.26 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，7.46 (1.0H，d，J = 12.08 Hz)，7.05 (2.0H，d，J = 5.76 Hz)，7.00 (1.0H，s)，4.07-4.04 (1.0H，m)，3.58-3.40 (5.0H，m)，2.95 (1.0H，d，J = 12.08 Hz)

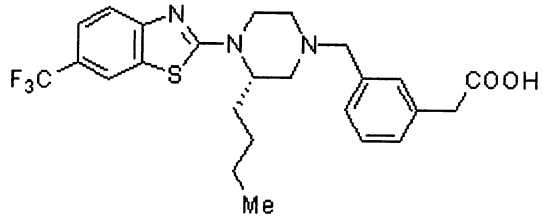
，2.82 (1.0H，d，J = 12.08 Hz)，2.31 (3.0H，s)，2.22-2.11 (2.0H，m)，2.02-1.92 (1.0H，m)，1.78-1.74 (1.0H，m)，1.30-1.22 (4.0H，m)，0.86 (3.0H，t，J = 7.27 Hz).

實施例 791



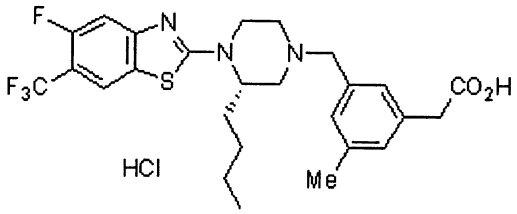
^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：d 0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.13-1.20 (2H，m)，1.27-1.34 (2H，m)，1.71-1.94 (2H，m)，2.09-2.19 (2H，m)，2.28 (3H，s)，2.78-2.94 (2H，m)，3.32-3.61 (5H，m)，3.99 (2H，m)，6.97-7.02 (3H，m)，7.50-7.57 (2H，m)，8.22 (1H，s)

實施例 792



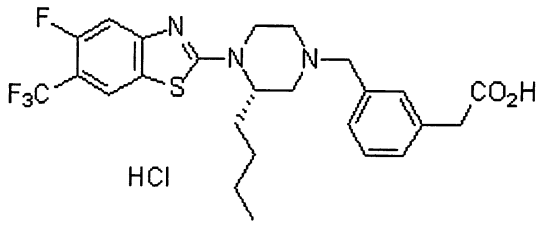
^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.13-1.20 (2H，m)，1.27-1.36 (2H，m)，1.72-1.94 (2H，m)，2.12-2.15 (2H，m)，2.78-2.92 (2H，m)，3.37-3.61 (5H，m)，3.99 (2H，m)，7.16-7.29 (4H，m)，7.50-7.57 (2H，m)，8.21 (1H，s)

實施例 793



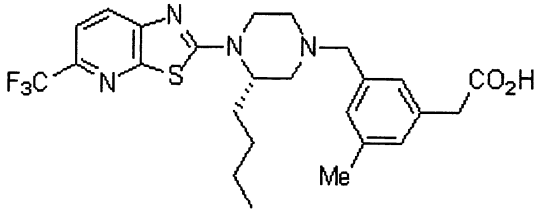
^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：d 0.81 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.07-1.17 (2H，m)，1.25-1.32 (2H，m)，1.68-1.77 (2H，m)，2.09-2.18 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.75-2.93 (2H，m)，3.26-3.42 (3H，m)，3.48 (2H，s)，3.57 (1H，d，J=13.5 Hz)，3.97 (1H，m)，6.95-7.02 (3H，m)，7.41 (1H，d，J=12.3 Hz)，8.22 (1H，d，J=6.6 Hz)，12.24 (1H，br)

實施例 794



^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：d 0.81 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.13-1.31 (4H，m)，1.75-1.95 (2H，m)，2.10-2.13 (2H，m)，2.76-2.90 (1H，m)，3.21-4.37 (8H，m)，7.15-7.59 (5H，m)，8.21-8.30 (1H，m)，12.34 (1H，br)

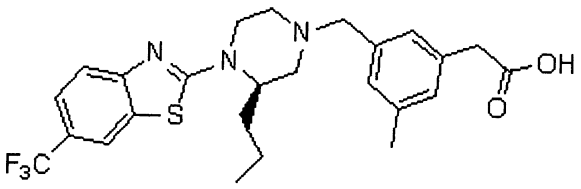
實施例 795



^{1}H-NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：d 0.88 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.21-1.39 (4H，m)，1.94 (2H，m)，2.27 (2H，m)，2.36 (3H，s)，2.91 (2H，m)，3.45 (3H，m)，3.64 (2H，s).

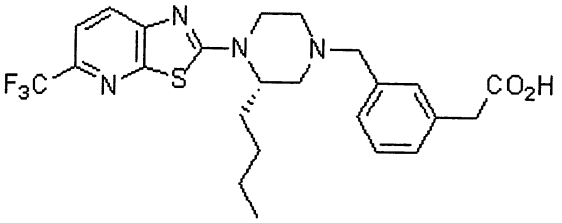
4.11 (2H，m)，7.06-7.11 (3H，m)，7.58 (1H，d，J=8.4 Hz)，7.71 (1H，d，J=8.4 Hz)

實施例 796



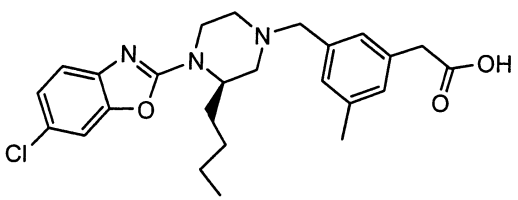
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.24 (1H，s)，7.58-7.55 (2H，m)，7.06 (2H，s)，7.00 (1H，s)，4.09-3.95 (2H，m)，3.64-3.32 (2H，m)，3.53 (2H，s)，2.94 (1H，d，J = 11.2 Hz)，2.82 (1H，d，J = 11.4 Hz)，2.31 (3H，s)，2.19-2.14 (2H，m)，1.98-1.89 (1H，m)，1.80-1.71 (1H，m)，1.27-1.19 (2H，m)，0.92 (3H，t，J = 7.3 Hz).

實施例 797



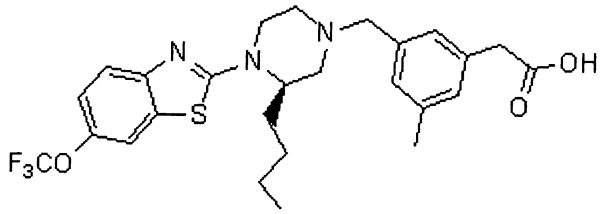
^{1}H-NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：d 0.87 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.20-1.38 (4H，m)，1.92 (2H，m)，2.27 (2H，m)，2.89 (2H，m)，3.50 (3H，m)，3.67 (2H，s). 4.11 (2H，m)，7.31 (4H，m)，7.57 (1H，d，J=8.4 Hz)，7.70 (1H，d，J=8.4 Hz)

實施例 798



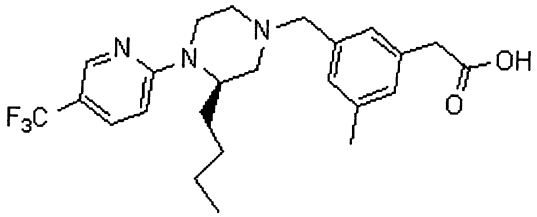
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.55 (1H，d，J = 2.0 Hz)，7.26-7.17 (2H，m)，7.04 (1H，s)，7.02 (1H，s)，6.97 (1H，s)，4.13 (1H，s)，3.95 (1H，d，J = 12.3 Hz)，3.50 (2H，s)，3.48 (2H，dd，J = 58.3，14.7 Hz)，2.90 (1H，d，J = 12.1 Hz)，2.76 (1H，d，J = 12.1 Hz)，2.28 (3H，s)，2.15-2.09 (2H，m)，1.92-1.83 (1H，m)，1.79-1.70 (1H，m)，1.31-1.26 (2H，m)，1.16-1.10 (2H，m)，0.83 (3H，t，J = 7.3 Hz).

實施例 799



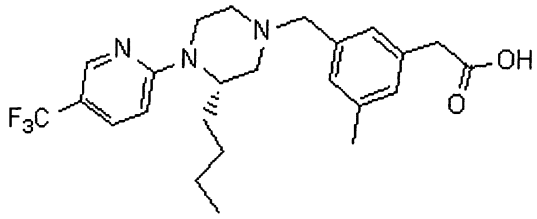
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.88 (1H，s)，7.45 (1H，d，J = 8.8 Hz)，7.24 (1H，d，J = 9.1 Hz)，7.03 (1H，s)，7.01 (1H，s)，6.97 (1H，s)，3.99-3.90 (2H，m)，3.50 (2H，s)，3.49 (2H，dd，J = 58.4，12.7 Hz)，2.91 (1H，d，J = 11.5 Hz)，2.79 (1H，d，J = 11.5 Hz)，2.28 (3H，s)，2.15-2.09 (2H，m)，1.97-1.91 (1H，m)，1.73-1.67 (1H，m)，1.32-1.26 (2H，m)，1.19-1.13 (2H，m)，0.84 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 800



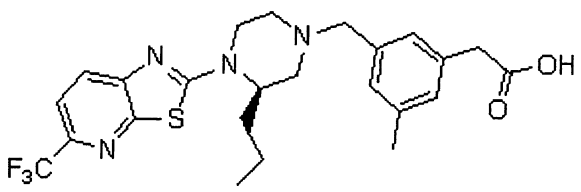
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.40 (1H，s)，7.77 (1H，dd，J = 9.3，2.6 Hz)，7.05 (2H，d，J = 6.2 Hz)，6.99 (1H，s)，6.88 (1H，d，J = 9.1 Hz)，4.41 (1H，s)，4.25 (1H，d，J = 10.0 Hz)，3.63-3.29 (2H，m)，3.51 (2H，s)，3.14 (1H，t，J = 11.3 Hz)，2.93 (1H，d，J = 10.2 Hz)，2.81 (1H，d，J = 11.8 Hz)，2.30 (3H，s)，2.11-1.88 (3H，m)，1.53-1.48 (1H，m)，1.32-1.23 (2H，m)，1.16-1.06 (2H，m)，0.84 (3H，t，J = 7.3 Hz).

實施例 801



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.37 (1H，s)，7.74 (1H，dd，J = 9.1，2.5 Hz)，7.03 (2H，d，J = 6.6 Hz)，6.97 (1H，s)，6.85 (1H，d，J = 9.3 Hz)，4.38 (1H，s)，4.22 (1H，d，J = 11.6 Hz)，3.50 (2H，s)，3.44 (2H，dd，J = 87.8，13.2 Hz)，3.12 (1H，t，J = 11.3 Hz)，2.91 (1H，d，J = 11.0 Hz)，2.79 (1H，d，J = 11.3 Hz)，2.28 (3H，s)，1.51-1.45 (1H，m)，1.28-1.21 (2H，m)，1.13-1.06 (2H，m)，0.81 (3H，t，J = 7.3 Hz).

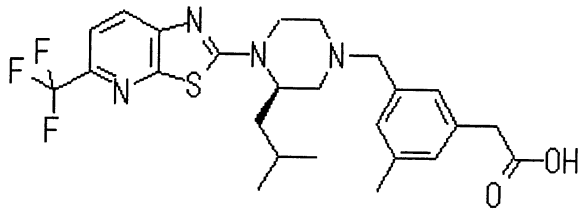
實施例 802



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.87 (1H，d，J = 8.6 Hz)，7.78

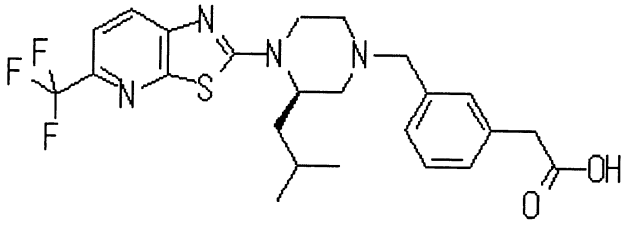
(1H，d，J = 8.6 Hz)，7.05 (2H，s)，7.00 (1H，s)，4.13-4.02 (2H，m)，3.63-3.34 (2H，m)，3.51 (2H，s)，2.96 (1H，d，J = 11.4 Hz)，2.83 (1H，d，J = 11.9 Hz)，2.31 (3H，s)，2.21-2.15 (2H，m)，1.95-1.87 (1H，m)，1.84-1.76 (1H，m)，1.27-1.18 (2H，m)，0.92 (3H，t，J = 7.3 Hz).

實施例 803



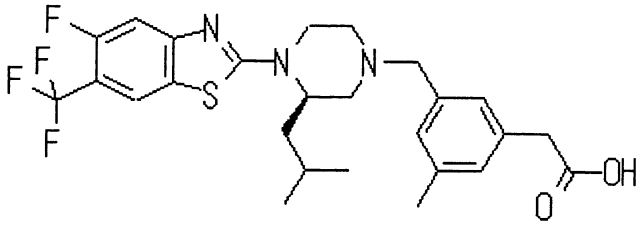
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.71 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.58 (1.0H，d，J = 8.23 Hz)，7.17-7.00 (3.0H，m)，4.22-4.01 (2.0H，m)，3.67-3.29 (5.0H，m)，3.07-2.72 (2.0H，m)，2.38-2.19 (5.0H，m)，2.03-1.90 (1.0H，m)，1.75-1.56 (2.0H，m)，1.55-1.40 (1.0H，m)，1.02-0.88 (6.0H，m).

實施例 804



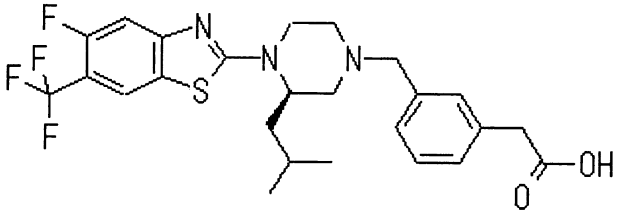
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.70 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.57 (1.0H，d，J = 8.51 Hz)，7.37-7.20 (4.0H，m)，4.22-4.03 (2.0H，m)，3.74-3.38 (5.0H，m)，3.13-2.74 (2.0H，m)，2.43-2.18 (2.0H，m)，2.00-1.85 (1.0H，m)，1.80-1.58 (1.0H，m)，1.50-1.41 (1.0H，m)，0.98-0.89 (6.0H，m).

實施例 805



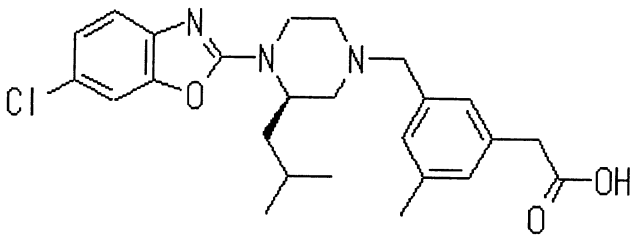
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.25 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 12.90 Hz)，7.05-6.95 (3.0H，m)，4.17-3.88 (2.0H，m)，3.59 (2.0H，d，J = 14.00 Hz)，3.49 (2.0H，s)，3.45-3.19 (2.0H，m)，2.93 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.76 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.28 (3.0H，s)，2.23-2.07 (2.0H，m)，1.98-1.87 (1.0H，m)，1.59-1.34 (1.6H，m)，0.93-0.87 (6.0H，m).

實施例 806



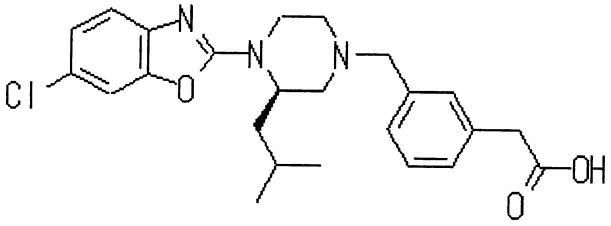
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.24 (1.0H，d，J = 7.41 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 12.62 Hz)，7.32-7.13 (4.0H，m)，4.24-3.82 (2.0H，m)，3.63 (1.0H，d，J = 13.72 Hz)，3.56 (2.0H，s)，3.53-3.36 (3.0H，m)，2.93 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.77 (1.0H，d，J = 11.53 Hz)，2.23-2.11 (2.0H，m)，1.95-1.80 (1.0H，m)，1.64-1.50 (1.0H，m)，1.48-1.32 (1.0H，m)，0.94-0.86 (6.0H，m).

實施例 807



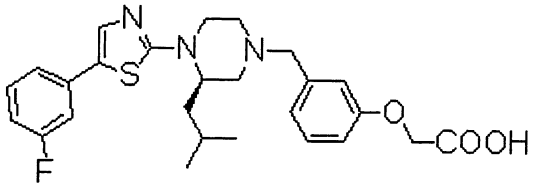
1H-NMR (CDCl3) δ： 7.29-7.19 (3.0H，m)，7.17-7.02 (3.0H，m)，4.43-4.25 (1.0H，m)，4.16-4.01 (1.0H，m)，3.67-3.35 (4.0H，m)，3.11-2.69 (2.0H，m)，2.41-2.16 (5.0H，m)，1.85-1.70 (2.0H，m)，1.53-1.39 (1.0H，m)，0.98-0.86 (6.0H，m).

實施例 808



1H-NMR (CDCl3) δ： 7.40-7.19 (6.0H，m)，7.14 (1.0H，dd，J = 8.51，1.92 Hz)，4.49-4.24 (1.0H，m)，4.22-4.01 (1.0H，m)，3.71-3.39 (4.0H，m)，2.99-2.71 (2.0H，m)，2.53-1.69 (4.0H，m)，1.55-1.39 (1.0H，m)，0.96-0.89 (6.0H，m).

實施例 809

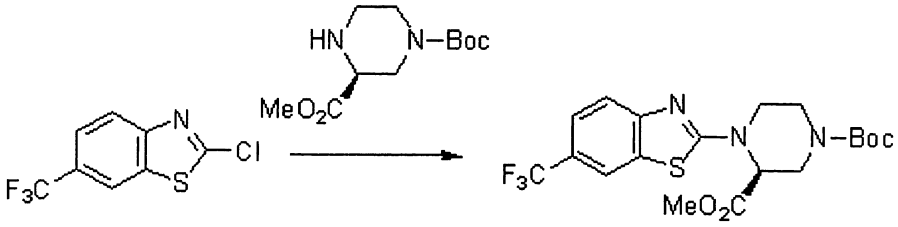


TLC_Rf = 0.55 (MeOH：CHCl3 = 1：10)

參考例 264

(S)-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1，3-二羧酸 1-第三

丁酯 3-甲酯

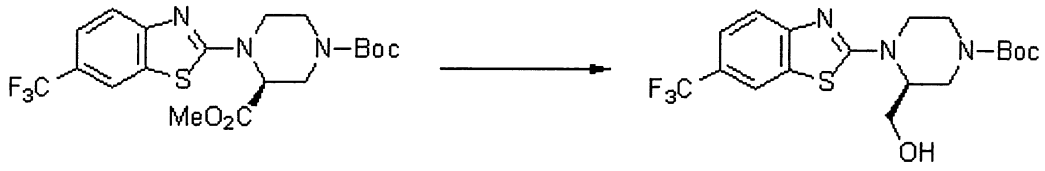


令 2-氯-6-三氟甲基苯并噻唑(2.79g)、(S)-4-N-Boc-哌啡羧酸甲酯(3.10g)、碳酸鉀(1.95g)、二甲基甲醯胺(20mL)，於55℃下攪拌 16 小時，於 90℃下攪拌 7 小時。在反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(1.40g)。產率 27%。

1H-NMR (CDCl3) δ： 1.47(9H，s)，2.97-3.18(1H，m)，3.20-3.38(1H，m)，3.58-3.81(2H，m)，3.76(3H，s)，4.09-4.37(1H，m)，4.61-4.77(1H，m)，5.06(1H，brs)，7.55(1H，d，J=8.4，1.2 Hz)，7.61(1H，d，J=8.4Hz)，7.90(1H，d，J=1.2 Hz).

參考例 265

(S)-3-羥基甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯之製造



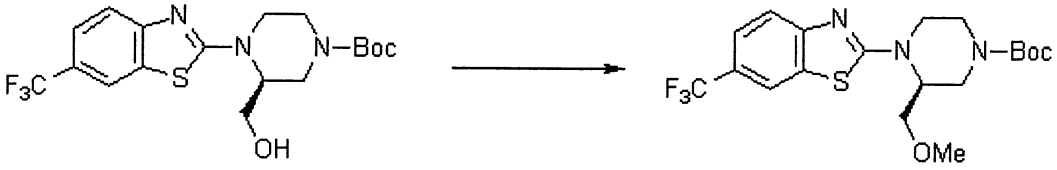
令(S)-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1，3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲酯(1.18g)之四氫呋喃(10mL)溶液，加硼氫化鋰(65.7mg)，攪拌 20 小時。反應液加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥

。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(840mg)。產率 76%。

1H-NMR (CDCl3) δ： 1.50(9H，s)，3.03-3.30(2H，m)，3.35-3.55(1H，m)，3.68-4.00(3H，m)，4.00-4.43(3H，m)，7.51-7.59(2H，m)，7.87(1H，d，J=0.8 Hz).

參考例 266

(S)-3-甲氧甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯之製造

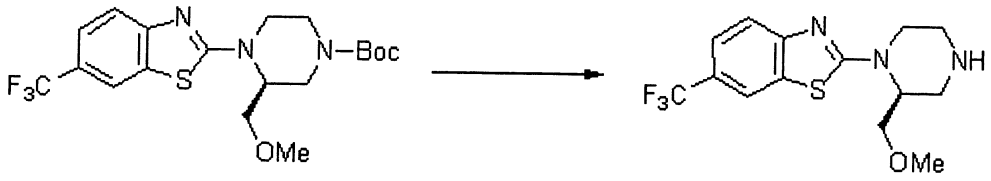


令(S)-3-羥基甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯(209mg)之二甲基甲醯胺(2mL)溶液，依次加甲碘(0.5mL)、氫化鈉(62.4mg)，於室溫攪拌 24 小時。反應液加冰水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(167mg)。產率 77%。

1H-NMR (CDCl3) δ： 1.50(9H，s)，2.96-3.19(2H，m)，3.34-3.45(1H，m)，3.38(3H，s)，3.57(2H，d，J=6.9 Hz)，3.94-4.06(1H，m)，4.20-4.33(3H，m)，7.53(1H，dd，J=8.7，1.5 Hz)，7.58(1H，d，J=8.7 Hz)，7.86(1H，d，J=1.5Hz).

參考例 267

2-((S)-2-甲氧甲哌啡-1-基)-6-三氟甲基苯并噻唑之製造

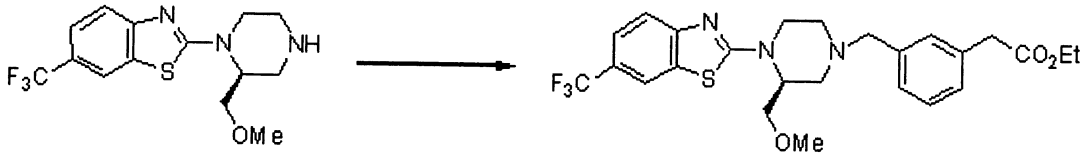


令(S)-3-甲氧甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-羧酸第三丁酯(167mg)之二氯甲烷(1.5mL)溶液，加三氟乙酸(0.3mL)，於室温攪拌20小時。減壓濃縮反應液後，加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物(123mg)。產率96%。

1H-NMR (CDCl3) δ： 2.84-2.96(3H，m)，3.01(1H，dd，J=12.0，3.9 Hz)，3.06-3.16(1H，m)，3.26(1H，d，J=12.9 Hz)，3.39(1H，s)，3.46(1H，dd，J=12.0，3.3 Hz)，3.66(1H，dd，J=12.4，5.1 Hz)，3.91(1H，dd，J=12.4，7.2 Hz)，3.90-3.96(1H，m)，4.12-4.21(1H，m)，7.52(1H，dd，J=8.4，2.1 Hz)，7.56(1H，d，J=8.4 Hz)，7.85(1H，d，J=2.1 Hz).

參考例268

[3-[(S)-3-甲氧甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸乙酯之製造



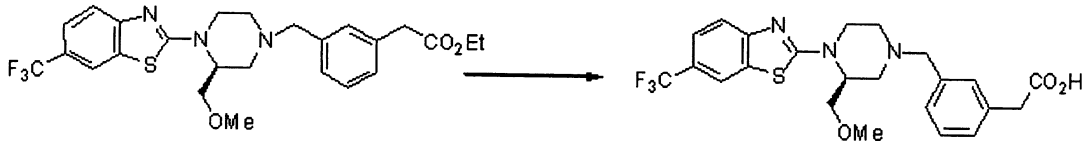
令2-((S)-2-甲氧甲哌啡-1-基)-6-三氟甲基苯并噻唑(123mg)、(3-溴甲苯基)乙酸乙酯 (104mg)、碳酸鉀(259mg)、二甲基甲醯胺(1.5mL)之混合物，於室温攪拌2小時。反應液加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽

水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑後，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(169mg)。產率 90%。

1H-NMR (CDCl3) δ： 1.26(3H，t，J=7.2 Hz)，2.20-2.32(2H，m)，2.90(1H，brd，J=10.8 Hz)，3.04(1H，d，J=11.7 Hz)，3.36(3H，s)，3.39-3.64(3H，m)，3.62(2H，s)，3.70(1H，dd，J=9.0，6.0 Hz)，3.83(1H，t，J=9.0 Hz)，4.03(1H，brd，J=12.6 Hz)，4.16(2H，q，J=7.2 Hz)，4.13-4.24(1H，m)，7.18-7.33(4H，m)，7.51(1H，dd，J=8.4，1.8 Hz)，7.56(1H，d，J=8.4 Hz)，7.83(1H，d，J=1.8 Hz).

實施例 810

[3-[(S)-3-甲氧甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸之製造

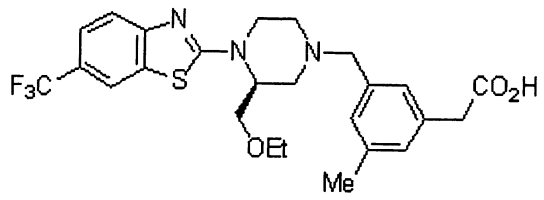


令[3-[(S)-3-甲氧甲基-4-(6-三氟甲基苯并噻唑-2-基)哌啡-1-基甲基]苯基]乙酸乙酯 (167mg)、2N 氫氧化鈉水溶(0.8mL)、四氫呋喃(1.2mL)、甲醇(1.2mL)之混合物，於室温攪拌 16 小時。令反應液於減壓下濃縮，殘渣加 2N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物(153mg)。產率 97%。

TLC_Rf = 0.40 (MeOH：CHCl3 = 1：10)

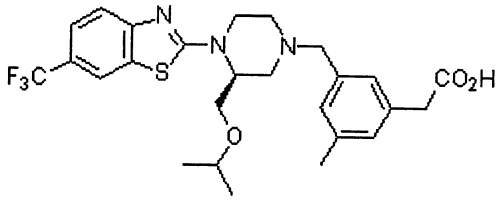
同法可合成下記化合物。

實施例 811



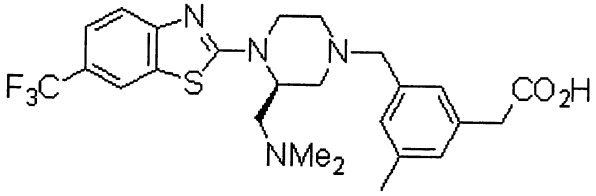
TLC_Rf = 0.33 (MeOH：CHCl3 = 1：10)

實施例 812



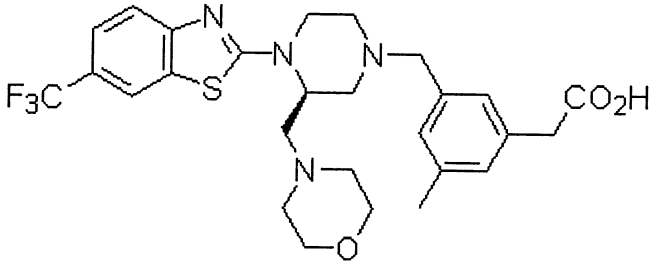
TLC_Rf = 0.52 (MeOH：CHCl3 = 1：15)

實施例 813



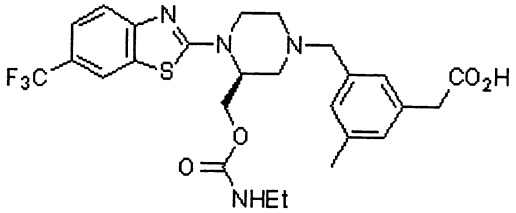
TLC_Rf = 0.088 (MeOH：CHCl3 = 1：5)

實施例 814



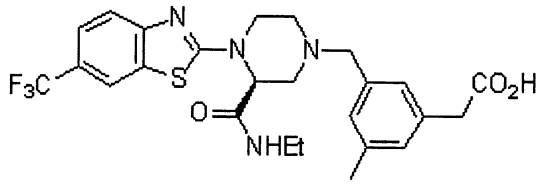
TLC_Rf = 0.17 (MeOH：CHCl3 = 1：15)

實施例 815



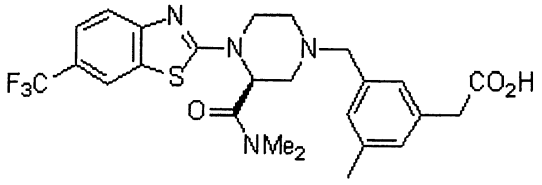
TLC_Rf = 0.29 (MeOH：CHCl3 = 1：15)

實施例 816



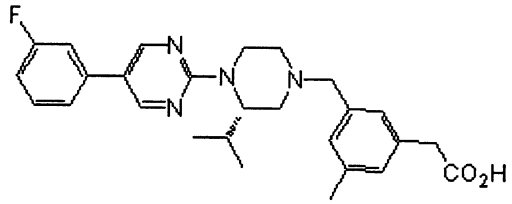
TLC_Rf = 0.23 (MeOH：CHCl3 = 1：15)

實施例 817



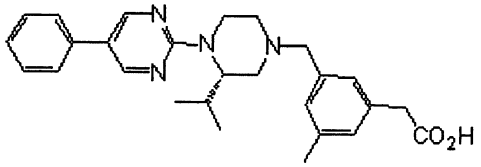
TLC_Rf = 0.28 (MeOH：CHCl3 = 1：15)

實施例 818



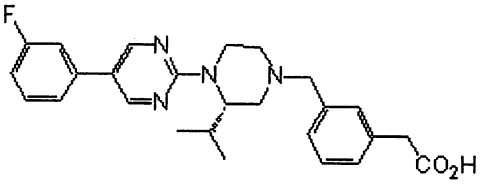
MS(ESI); m/z 463[M+H]+

實施例 819



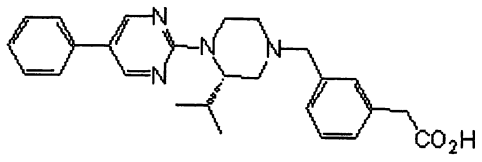
MS(ESI); m/z 445[M+H]+

實施例 820



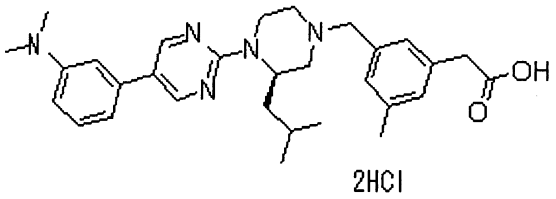
MS(ESI); m/z 449[M+H]+

實施例 821



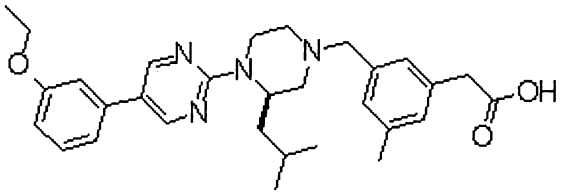
MS(ESI); m/z 431[M+H]+

實施例 822



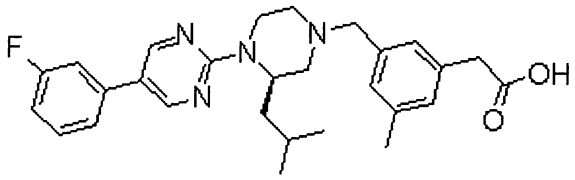
TLC：(SiO2)AcOEt-己烷(3：1)　Rf=0.21

實施例 823



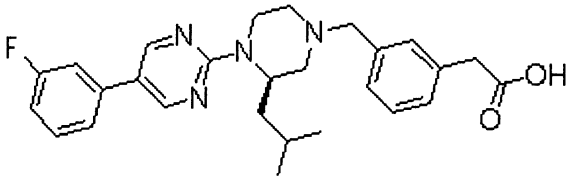
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.46

實施例 824



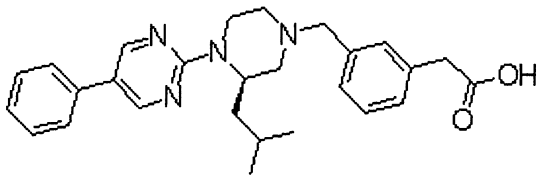
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.45

實施例 825



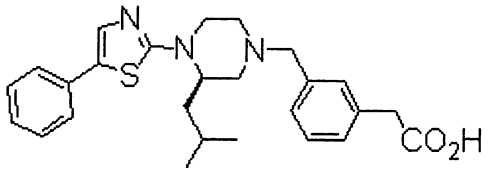
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.67

實施例 826



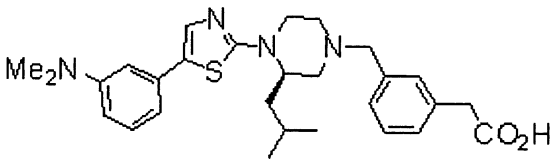
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.60

實施例 827



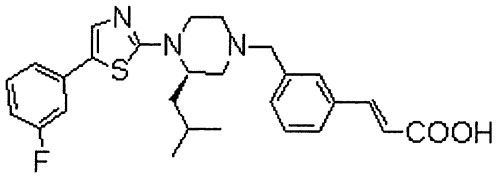
TLC：(SiO2)AcOEt-己烷(1：1)　Rf=0.18

實施例 828



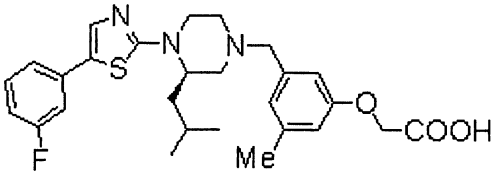
TLC：(SiO2)AcOEt-己烷(1：1)　Rf=0.25

實施例 829



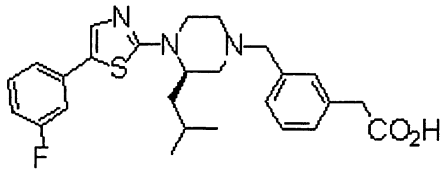
TLC：(SiO2)AcOEt-己烷(1：1)　Rf=0.34

實施例 830



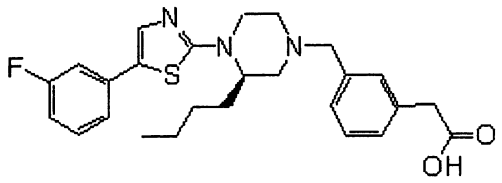
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.29

實施例 831



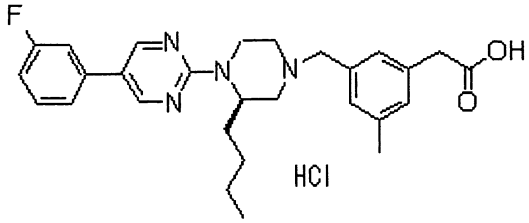
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.25

實施例 832



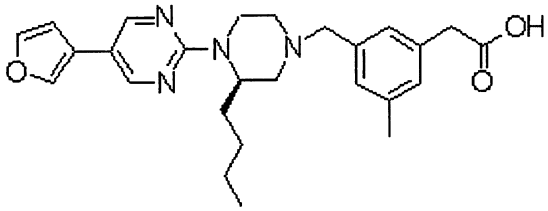
MS (ESI) m/z 468[M+H]+

實施例 833



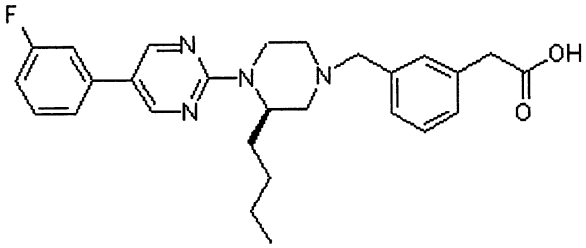
MS (ESI) m/z 477[M+H]+

實施例 834



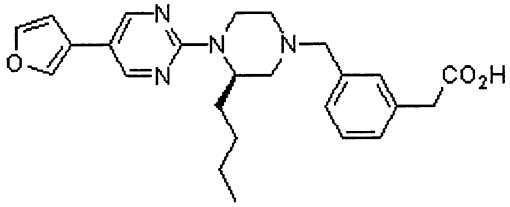
MS (ESI) m/z 449[M+H]+

實施例 835



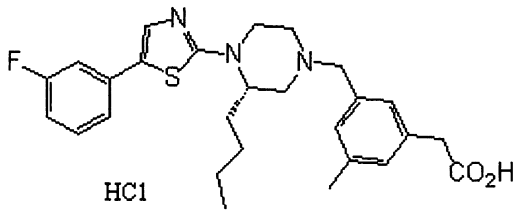
MS (ESI) m/z 463[M+H]+

實施例 836



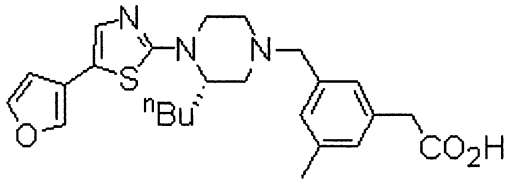
MS (ESI) m/z 435[M+H]+

實施例 837



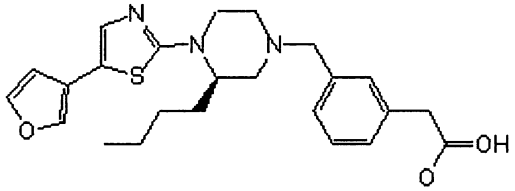
MS (ESI) m/z 483[M+H]+

實施例 838



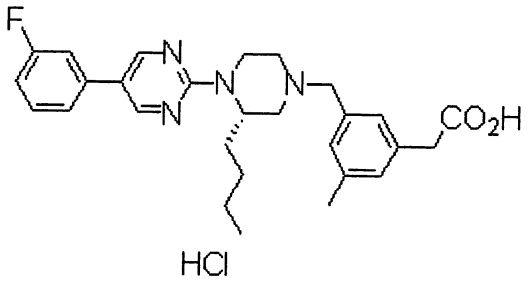
MS (ESI) m/z 465[M+H]+

實施例 839



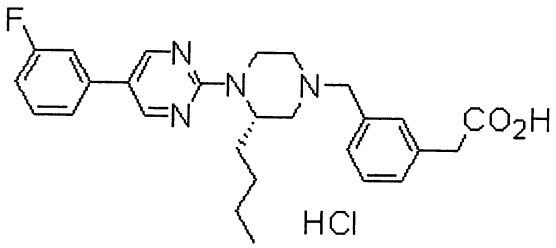
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.17 (1.0H，s)，7.78 (1.0H，d，J = 2.01 Hz)，7.33-7.17 (4.0H，m)，6.91 (1.0H，s)，6.83 (1.0H，d，J = 2.01 Hz)，4.06-0.29 (0.0H，m)，3.67-3.32 (4.0H，m)，3.19-3.16 (1.0H，m)，2.81 (1.0H，d，J = 11.58 Hz)，2.67 (1.0H，d，J = 11.58 Hz)，2.28-2.24 (2.0H，m)，1.95-1.92 (1.0H，br m)，1.45-1.42 (1.0H，br m)，1.28-1.08 (4.0H，m)，0.83 (3.0H，t，J = 7.22 Hz).

實施例 840



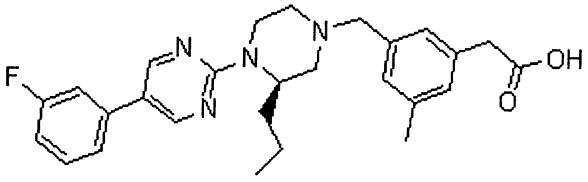
^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ 0.84 (3H，t，J=7.5 Hz)，1.12-1.34 (4H，m)，1.83-1.93 (2H，m)，2.34 (3H，s)，2.99-3.14 (2H，m)，3.14-3.57 (5H，m)，4.21-4.35 (2H，m)，4.81-4.86 (1H，m)，5.05-5.06 (1H，m)，7.15-7.63 (7H，m)，8.82 (2H，s)，10.52 (2H，br)，12.41 (1H，br)

實施例 841



^{1}H-NMR (300 MHz，DMSO-d_6)：δ0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.12-1.32 (4H，m)，1.82-1.95 (2H，m)，3.00-3.15 (2H，m)，3.24-3.39 (3H，m)，3.62 (2H，s)，4.25-4.40 (2H，m)，4.81-4.86 (1H，m)，5.05 (1H，m)，7.18 (1H，m)，7.39-7.60 (7H，m)，8.82 (2H，s)，10.62 (2H，br)，12.45 (1H，br)

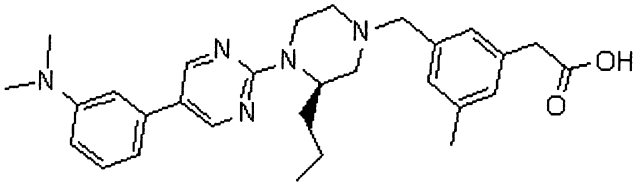
實施例 842



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.72 (2H，s)，7.52-7.48 (3H，m)，7.14-7.11 (1H，m)，7.03 (2H，s)，6.96 (1H，s)，4.73

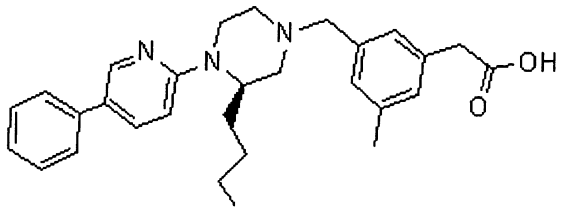
(1H，s)，4.56 (1H，d，J = 12.3 Hz)，3.56-3.31 (2H，m)，3.51 (2H，s)，3.19-3.15 (1H，m)，2.90 (1H，d，J = 9.9 Hz)，2.79 (1H，d，J = 11.0 Hz)，2.29 (3H，s)，2.03 (2H，s)，1.86-1.83 (1H，m)，1.65-1.62 (1H，m)，1.18-1.15 (2H，m)，0.88 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 843



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.65 (2H，s)，7.23 (1H，t，J = 8.2 Hz)，7.03 (2H，s)，6.96 (1H，s)，6.88 (1H，s)，6.87 (1H，d，J = 7.8 Hz)，6.69 (1H，d，J = 9.3 Hz)，4.72 (1H，s)，4.54 (1H，d，J = 10.0 Hz)，3.59-3.32 (2H，m)，3.51 (2H，s)，3.15 (1H，t，J = 10.0 Hz)，2.94 (6H，s)，2.91-2.88 (1H，m)，2.77 (1H，t，J = 11.0 Hz)，2.29 (3H，s)，2.05-1.97 (2H，m)，1.89-1.81 (1H，m)，1.65-1.58 (1H，m)，1.18-1.14 (2H，m)，0.88 (3H，t，J = 7.3 Hz).

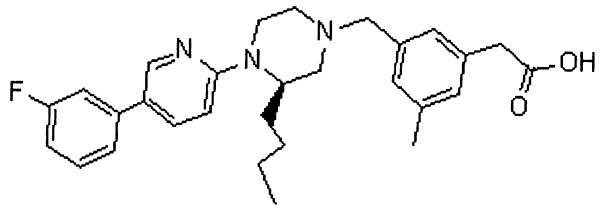
實施例 844



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.42 (1H，d，J = 2.7 Hz)，7.82 (1H，dd，J = 8.9，2.6 Hz)，7.62 (1H，d，J = 1.4 Hz)，7.59 (1H，s)，7.42 (2H，t，J = 7.5 Hz)，7.29 (1H，d，J = 7.4 Hz)，7.04 (2H，d，J = 8.8 Hz)，6.97 (1H，s)，6.81

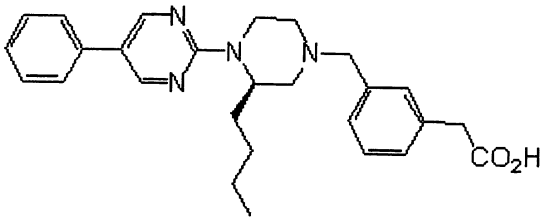
(1H，d，J = 9.1 Hz)，4.31 (1H，s)，4.14 (1H，d，J = 10.9 Hz)，3.62-3.33 (2H，m)，3.50 (2H，s)，3.14-3.06 (1H，m)，2.91 (1H，d，J = 10.0 Hz)，2.80 (1H，d，J = 10.0 Hz)，2.29 (3H，s)，2.09 (1H，t，J = 10.0 Hz)，2.01-1.92 (2H，m)，1.47-1.38 (1H，m)，1.29-1.23 (2H，m)，1.15-1.07 (2H，m)，0.82 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 845



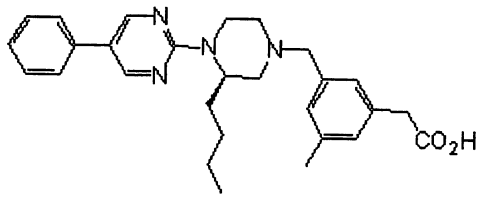
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.47 (1H，d，J = 2.5 Hz)，7.87 (1H，dd，J = 8.9，2.7 Hz)，7.46 (3H，t，J = 8.8 Hz)，7.05 (1H，s)，7.02 (1H，s)，6.97 (1H，s)，6.81 (1H，d，J = 9.1 Hz)，4.32 (1H，s)，4.16 (1H，d，J = 12.6 Hz)，3.63-3.28 (2H，m)，3.50 (2H，s)，3.10 (1H，t，J = 12.6 Hz)，2.92 (1H，d，J = 9.9 Hz)，2.80 (1H，d，J = 10.9 Hz)，2.29 (3H，s)，2.09 (1H，t，J = 9.4 Hz)，1.98-1.91 (2H，m)，1.44-1.39 (1H，m)，1.31-1.22 (2H，m)，1.15-1.06 (2H，m)，0.82 (3H，t，J = 7.2 Hz).

實施例 846



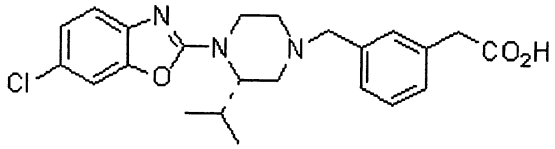
MS(ESI); m/z 445[M+H]+

實施例 847



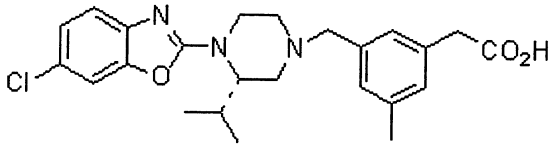
MS(ESI) m/z 459 [M+H]+

實施例 848



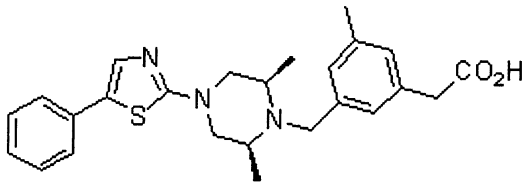
MS(ESI) m/z 426[M-H]-

實施例 849



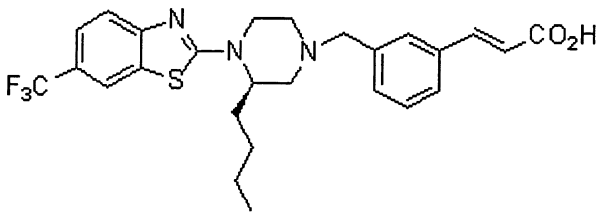
MS(ESI) m/z 440[M-H]-

實施例 850



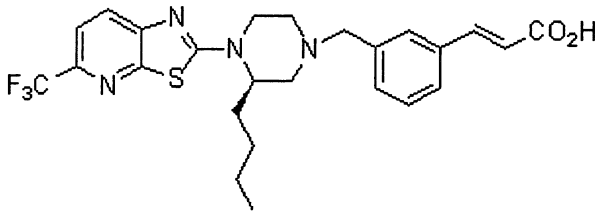
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.03 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.27 (3H，s)，2.63-2.80 (2H，m)，2.85-2.97 (2H，m)，3.49 (2H，s)，3.69-3.78 (4H，m)，6.86-7.61 (9H，m).

實施例 851



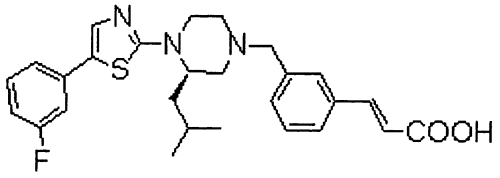
TLC R_f 0.64(己烷：AcOEt=1：1)

實施例 852



TLC R_f 0.70(己烷：AcOEt=1：1)

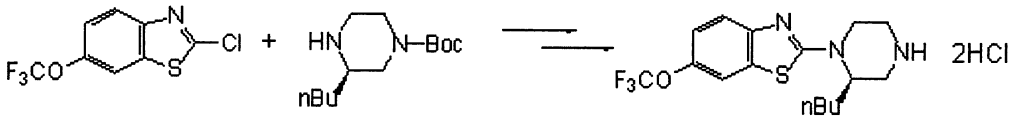
實施例 853



TLC：(SiO2)AcOEt-己烷(1：1) Rf=0.34

參考例 269

2-((R)-2-丁哌啡-1-基)-6-三氟丁甲氧苯并噻唑 2 鹽酸鹽之製造

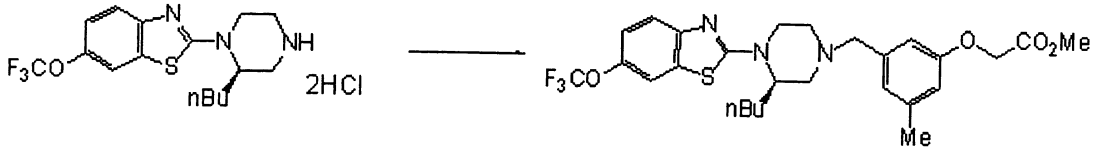


以 2-氯-6-三氟甲基苯并噻唑及哌啡-1-羧酸第三丁酯爲出發原料，依參考例 84、155 同樣方法合成。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ： 0.90 (3H，t，J = 7.0 Hz)，1.31-1.37 (4H，m)，1.85-1.95 (2H，m)，3.03-3.18 (1H，m)，3.25-3.39 (3H，m)，3.42-3.55(1H，m)，4.13-4.33 (2H，m)，7.31 (1H，dd，J = 8.5，1.8 Hz)，7.54 (1H，d，J = 8.5 Hz)，7.99 (1H，d，J = 1.8 Hz)，9.14 (1H，br s)，9.57 (1H，br s).

參考例 270

[3-[(R)-3-丁基-4-(6-三氟甲氧苯并噻唑-2-基)-哌啉-1-基甲基]-5-甲苯氧基]乙酸甲酯之製造

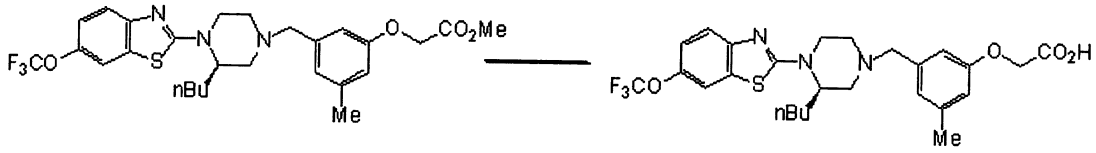


2-((R)-2-丁哌啉-1-基)-6-三氟甲氧苯并噻唑 2 鹽酸鹽(170mg)、(3-氯甲基-5-甲苯氧基)乙酸甲酯(108mg)、碳酸鉀(270mg)、碘化鉀(65mg)、二甲基甲醯胺(4mL)之混合物，於室温下攪拌 24 小時。反應液加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，殘渣以柱層析精製，得標題化合物(203mg)。產率 94%。

TLC Rf 0.62 (AcOEt/正己烷 = 1/5).

實施例 854

[3-[(R)-3-丁基-4-(6-三氟甲氧苯并噻唑-2-基)-哌啉-1-基甲基]-5-甲苯氧基]乙酸之製造



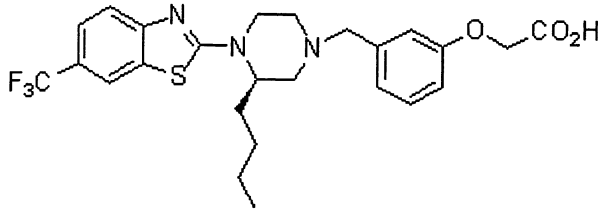
令[3-[(R)-3-丁基-4-(6-三氟甲氧苯并噻唑-2-基)-哌啉-1-基甲基]-5-甲苯氧基]乙酸甲酯(203mg)、2N 氫氧化鈉(0.46mL)、四氫呋喃(2mL)、甲醇(2mL)之混合物，於室温攪拌 16 小時。反應液加水、氯仿，以 2N 鹽酸中和。反應液用氯仿萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，於硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，得標題化合物(182mg)。產率 91%。

1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.90 (1.0H，d，J = 1.65 Hz)，7.48 (1.0H，d，J = 8.78 Hz)，7.25 (1.0H，dd，J = 8.78，

1.65 Hz)，6.74 (1.0H，s)，6.67 (1.0H，s)，6.61 (1.0H，s)，4.48 (2.0H，s)，4.06-3.80 (1.0H，m)，3.72-3.20 (3.0H，m)，2.90 (1.0H，d，J = 12.62 Hz)，2.81

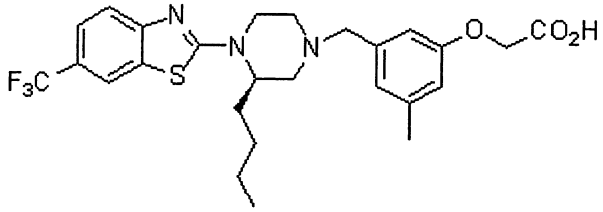
同法可合成以下化合物。

實施例 855



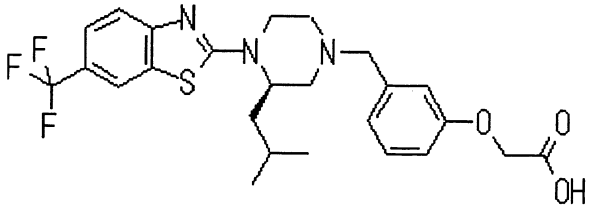
MS(ESI) m/z 508 [M+H]+

實施例 856



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.23 (1.0H，s)，7.58-7.54 (2.0H，m)，6.74 (1.0H，s)，6.68 (1.0H，s)，6.62 (1.0H，s)，4.48 (2.0H，s)，4.11-3.87 (1.0H，m)，3.58-3.33 (3.0H，m)，2.94 (1.0H，d，J = 12.42 Hz)，2.83 (1.0H，d，J = 12.42 Hz)，2.27 (3.0H，s)，2.16-2.12 (2.0H，m)，2.01-1.92 (1.0H，m)，1.80-1.76 (1.0H，m)，1.34-1.21 (4.0H，m)，0.86 (3.0H，t，J = 7.22 Hz).

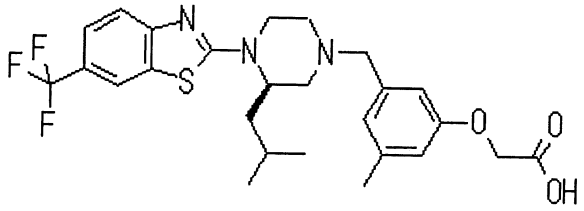
實施例 857



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.22 (1.0H，s)，7.59-7.49 (2.0H

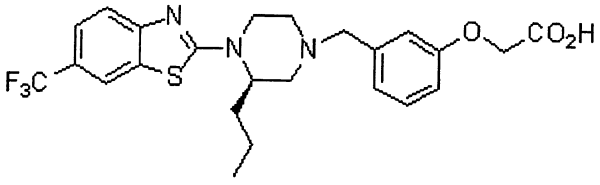
，m)，7.24 (1.0H，dd，J = 7.72，7.72 Hz)，6.95-6.87 (2.0H，m)，6.82-6.76 (1.0H，m)，4.60 (2.0H，s)，4.20-3.89 (2.0H，m)，3.57 (1.0H，d，J = 13.76 Hz)，3.47-3.22 (2.0H，m)，2.96-2.70 (2.0H，m)，2.24-2.08 (2.0H，m)，1.93-1.79 (1.5H，br m)，1.70-1.56 (1.2H，br m)，1.52-1.37 (1.4H，br m)，0.92 (6.0H，d，J = 6.55 Hz).

實施例 858



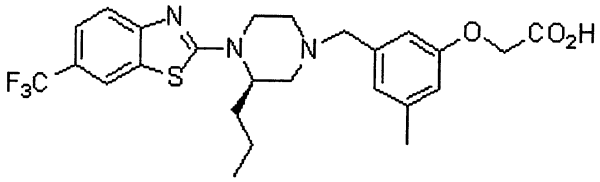
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.22 (1.0H，s)，7.59-7.49 (2.0H，m)，6.75 (1.0H，s)，6.68 (1.0H，s)，6.64-6.61 (1.0H，m)，4.61 (2.0H，s)，4.18-3.89 (2.0H，m)，3.55 (1.0H，d，J = 13.26 Hz)，3.51-3.17 (2.0H，m)，2.90 (1.0H，d，J = 9.90 Hz)，2.83-2.71 (1.0H，m)，2.26 (3.0H，s)，2.22-2.09 (2.3H，m)，1.96-1.84 (1.0H，m)，1.65-1.52 (1.0H，m)，1.52-1.39 (1.0H，m)，0.98-0.88 (6.0H，m).

實施例 859



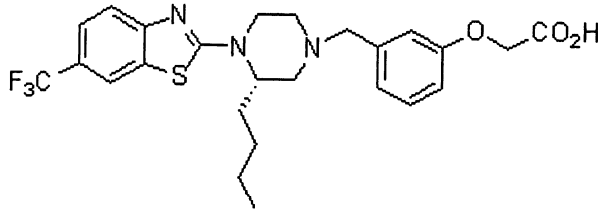
MS(ESI) m/z 492 [M-H]-

實施例 860



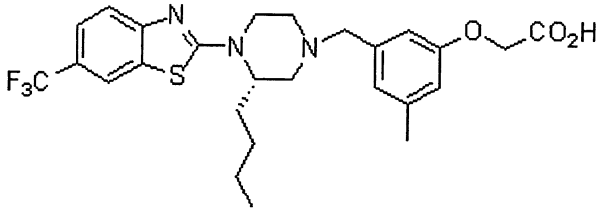
MS(ESI) m/z 506 [M-H]-

實施例 861



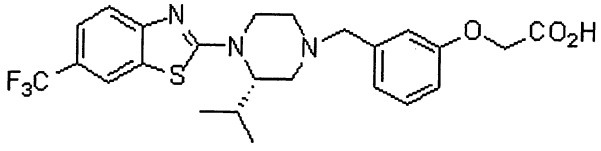
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ 0.85 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.16-1.36 (4H，m)，1.79-1.95 (2H，m)，2.15-2.19 (2H，m)，2.81-2.92 (2H，m)，3.34-3.60 (3H，m)，4.03 (2H，m)，4.66 (2H，s)，6.82 (1H，dd，J=7.8 Hz，1.8Hz)，6.91 (1H，s)，6.94 (1H，d，J=7.8 Hz)，7.26 (1H，t，J=7.8 Hz)，7.51-7.58 (2H，m)，8.22 (1H，s)，13.00 (1H，br s)

實施例 862



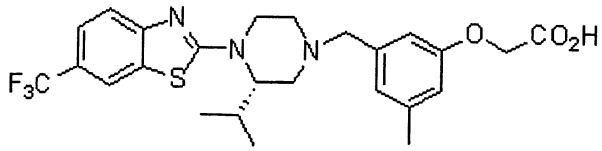
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ 0.84 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.15-1.36 (4H，m)，1.73-1.97 (2H，m)，2.11-2.16 (2H，m)，2.27 (3H，s)，2.79-2.92 (2H，m)，3.33-3.57 (3H，m)，4.02 (2H，m)，4.62 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.76 (1H，s)，7.51-7.58 (2H，m)，8.22 (1H，s)，12.98 (1H，br s)

實施例 863



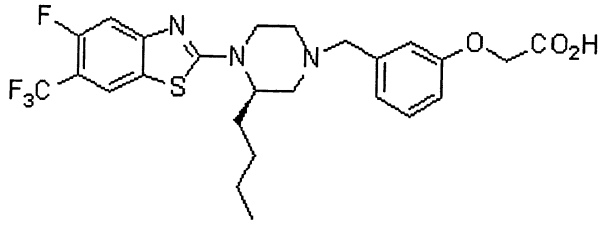
MS(ESI) 492[M-H]-

實施例 864



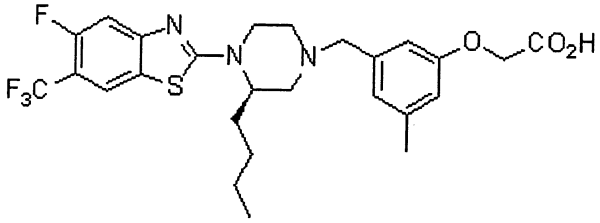
MS(ESI) 506[M-H]-

實施例 865



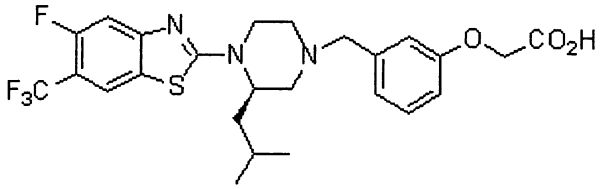
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ 0.84 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.15-1.35 (4H，m)，1.77-1.95 (2H，m)，2.10-2.18 (2H，m)，2.80-2.92(2H，m)，3.25-3.59 (3H，m)，4.01 (2H，m)，4.61 (2H，s)，6.80 (1H，d，J=7.8 Hz)，6.89 (1H，s)，6.92 (1H，d，J=7.8 Hz)，7.25 (1H，t，J=7.8 Hz)，7.43 (1H，d，J=12.3 Hz)，8.23 (1H，d，J=7.5 Hz)

實施例 866



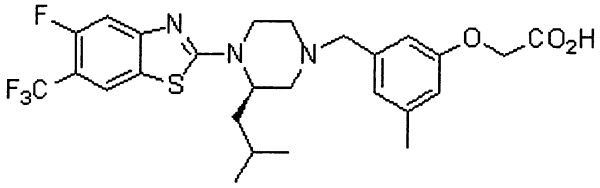
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ 0.84 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.15-1.35 (4H，m)，1.74-1.99 (2H，m)，2.11-2.14 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.79-2.92 (2H，m)，3.33-3.57 (3H，m)，3.99 (2H，m)，4.61 (2H，s)，6.63 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.43 (1H，d，J=12.3 Hz)，8.23 (1H，d，J=7.5 Hz)

實施例 867



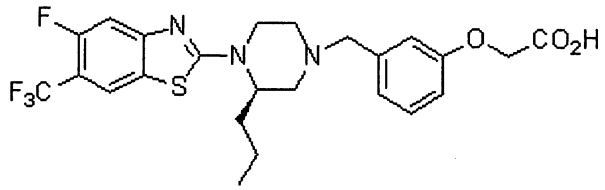
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.24 (1.0H，d，J = 7.72 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 12.59 Hz)，7.24 (1.0H，dd，J = 7.72，7.72 Hz)，6.95-6.86 (2.0H，m)，6.82-6.75 (1.0H，m)，4.55 (2.0H，s)，4.11-3.86 (2.0H，m)，3.60-3.20 (3.0H，m)，2.90 (1.0H，d，J = 12.25 Hz)，2.77 (1.0H，d，J = 12.25 Hz)，2.25-2.06 (2.0H，m)，1.92-1.76 (1.0H，m)，1.70-1.54 (1.0H，m)，1.53-1.35 (1.0H，m)，0.95-0.88 (6.0H，m).

實施例 868



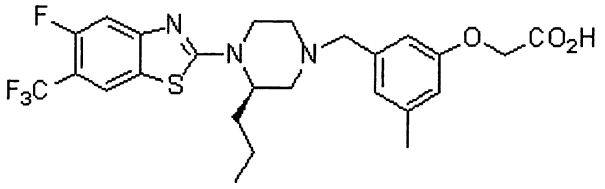
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.24 (1.0H，d，J = 7.39 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 12.59 Hz)，6.75 (1.0H，s)，6.68 (1.0H，s)，6.62 (1.0H，s)，4.61 (2.0H，s)，4.19-3.89 (2.0H，m)，3.59-3.21 (3.0H，m)，2.90 (1.0H，d，J = 10.74 Hz)，2.83-2.71 (1.0H，m)，2.26 (3.0H，s)，2.21-2.08 (2.0H，m)，1.96-1.83 (1.0H，m)，1.65-1.52 (1.0H，m)，1.51-1.36 (1.0H，m)，0.95-0.88 (6.0H，m).

實施例 869



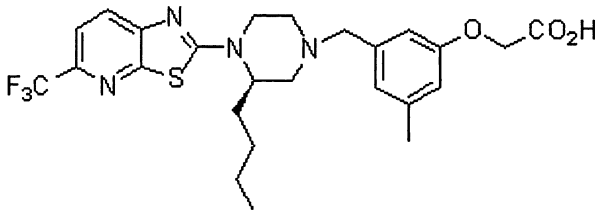
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.23 (1.0H，d，J = 7.39 Hz)，7.43 (1.0H，d，J = 12.42 Hz)，7.25 (1.0H，dd，J = 7.72，7.72 Hz)，6.96-6.88 (2.0H，m)，6.80 (1.0H，dd，J = 8.31，2.27 Hz)，4.64 (2.0H，s)，4.15-3.89 (2.0H，m)，3.60-3.22 (3.0H，m)，2.89 (1.0H，d，J = 11.92 Hz)，2.82 (2.0H，d，J = 11.92 Hz)，2.23-2.07 (2.0H，m)，1.90-1.76 (2.0H，m)，1.31-1.14 (2.0H，m)，0.90 (3.0H，t，J = 7.30 Hz).

實施例 870



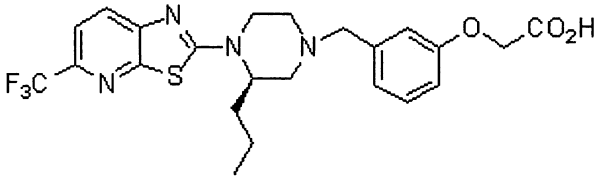
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.23 (1.0H，d，J = 7.22 Hz)，7.43 (1.0H，d，J = 12.42 Hz)，6.75 (1.0H，s)，6.69 (1.0H，s)，6.63 (1.0H，s)，4.62 (2.0H，s)，4.17-3.86 (2.0H，m)，3.57-3.22 (3.0H，m)，2.89 (1.0H，d，J = 11.58 Hz)，2.81 (1.0H，d，J = 11.58 Hz)，2.26 (3.0H，s)，2.19-2.07 (2.0H，m)，1.97-1.71 (2.0H，m)，1.31-1.15 (2.0H，m)，0.90 (3.0H，t，J = 7.30 Hz).

實施例 871



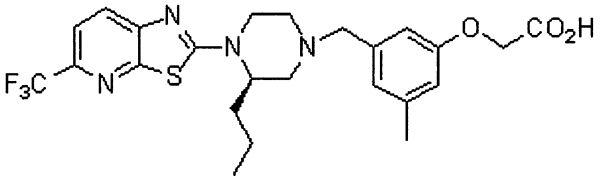
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.87 (1.0H，d，J = 8.73 Hz)，7.77 (1.0H，d，J = 8.39 Hz)，6.71 (1.0H，s)，6.64 (1.0H，s)，6.57 (1.0H，s)，4.28 (2.0H，s)，3.53-3.39 (6.0H，m)，3.00-2.71 (2.0H，m)，2.30-2.26 (3.0H，m)，2.18-2.15 (2.0H，m)，1.36-1.17 (4.0H，m)，0.87 (3.0H，t，J = 7.13 Hz).

實施例 872



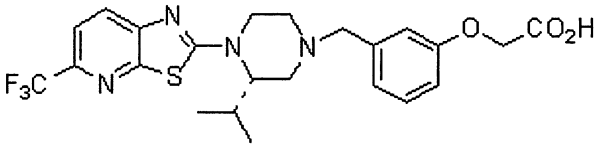
MS(ESI) 493[M-H]-

實施例 873



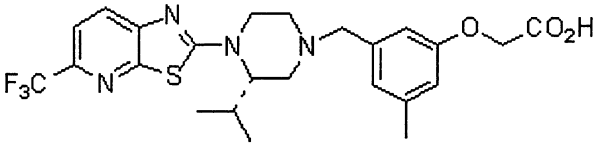
MS(ESI) 507[M-H]-

實施例 874



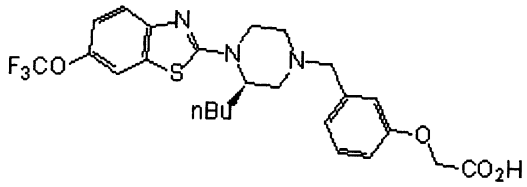
MS(ESI) m/z 493[M-H]-

實施例 875



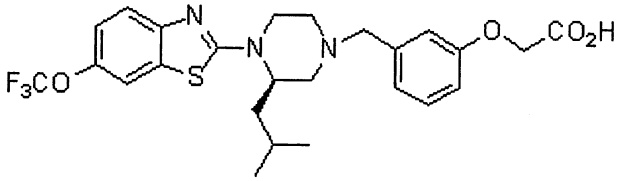
MS(ESI) m/z 507[M-H]-

實施例 876



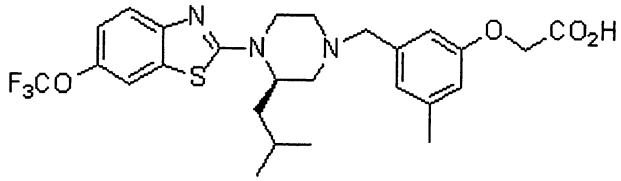
MS(ESI) m/z 524 [M+H]+

實施例 877



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.89 (1.0H，d，J = 2.18 Hz)，7.45 (1.0H，d，J = 8.73 Hz)，7.29-7.20 (2.0H，m)，6.95-6.88 (2.0H，m)，6.80 (1.0H，dd，J = 8.73，2.18 Hz)，4.64 (2.0H，s)，4.11-4.01 (1.0H，m)，3.97-3.85 (1.0H，m)，3.56 (1.0H，d，J = 13.76 Hz)，3.44-3.29 (2.0H，m)，2.88 (1.0H，d，J = 10.74 Hz)，2.78 (1.0H，d，J = 10.74 Hz)，2.22-2.06 (2.0H，m)，1.90-1.76 (1.0H，m)，1.67-1.54 (1.0H，m)，1.50-1.37 (1.0H，m)，0.91 (6.0H，d，J = 6.55 Hz).

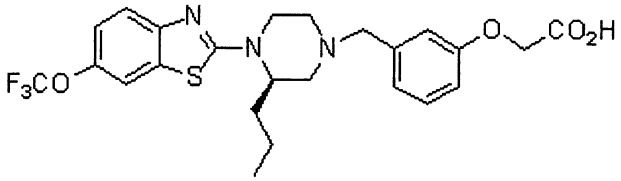
實施例 878



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.89 (1.0H，d，J = 2.18 Hz)，7.45 (1.0H，d，J = 8.73 Hz)，7.23 (1.0H，dd，J = 8.73，2.18 Hz)，6.75 (1.0H，s)，6.68 (1.0H，s)，6.62 (1.0H，s)

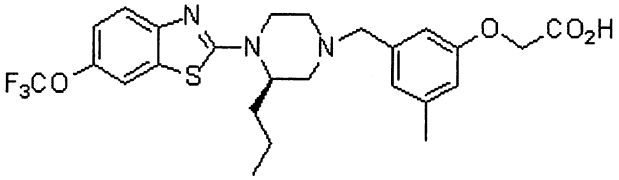
，4.61 (2.0H，s)，4.09-4.00 (1.0H，m)，3.96-3.86 (1.0H，m)，3.55 (2.0H，d，J = 13.26 Hz)，3.50-3.14 (1.0H，m)，2.89 (1.0H，d，J = 11.92 Hz)，2.77 (1.0H，d，J = 11.92 Hz)，2.26 (3.0H，s)，2.21-2.08 (2.0H，m)，1.96-1.83 (1.0H，m)，1.62-1.36 (2.0H，m)，0.94-0.88 (6.0H，m).

實施例 879



1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ0.90 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.14-1.28 (2H，m)，1.72-1.90 (2H，m)，2.12-2.18 (2H，m)，2.79-2.89 (2H，m)，3.33-3.58 (3H，m)，3.89-4.00 (2H，m)，4.66 (2H，s)，6.80 (1H，dd，J=8.1 Hz，1.8 Hz)，6.90-6.94 (2H，m)，7.22-7.28 (2H，m)，7.45 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.88 (1H，s)，12.98 (1H，br s)

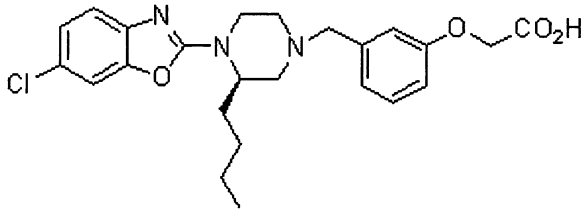
實施例 880



1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ0.88 (3H，t，J=7.5 Hz)，1.21 (2H，m)，1.71-1.91 (2H，m)，2.10-2.13 (2H，m)，2.24 (3H，s)，2.76-2.88 (2H，m)，3.30-3.53 (3H，m)，3.87-3.98 (2H，m)，4.60 (2H，s)，6.61 (1H，s)，6.67 (1H，s)，6.73 (1H，s)，7.21 (1H，d，J=8.7 Hz)，7.43 (1H，

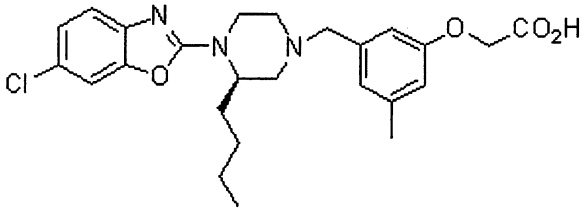
d，J=8.7 Hz)，7.85 (1H，s)，13.02 (1H，br s)

實施例 881



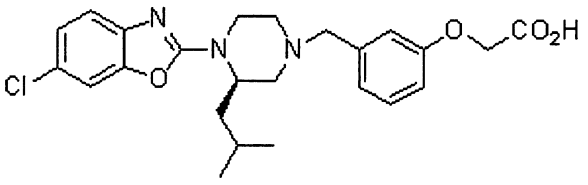
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.54 (1H，s)，7.28-7.15 (2H，m)，6.74 (1H，s)，6.94-6.89 (2H，m)，6.80 (1H，d，J = 7.8Hz)，4.64 (2H，s)，4.13 (1H，s)，3.95 (1H，m)，3.57-3.32 (3H，m)，2.90-2.76 (2H，m)，2.19-2.11 (2H，m)，1.85-1.80 (2.0H，m)，1.28 (2H，q，J = 7.2Hz)，1.13 (2H，q，J = 7.5 Hz)，0.83 (3H，t，J = 7.2Hz).

實施例 882



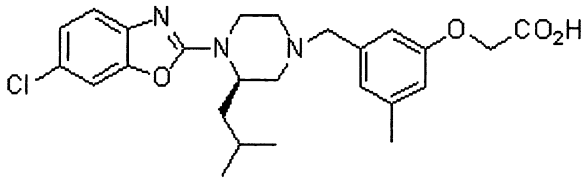
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.54 (1H，d，J = 1.85 Hz)，7.20 (2H，d，J = 8.4 Hz)，6.74 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.62 (1H，s)，4.62 (2H，s)，4.14-3.92 (2H，m)，3.52 (1H，d，J = 13.8 Hz)，2.90-2.75 2H，m)，2.26 (3H，s)，2.15-2.11 (2H，m)，1.80 (2.0H，m)，1.26 (2H，t，J = 7.2Hz)，0.85 (7.0H，t，J = 5.96 Hz).

實施例 883



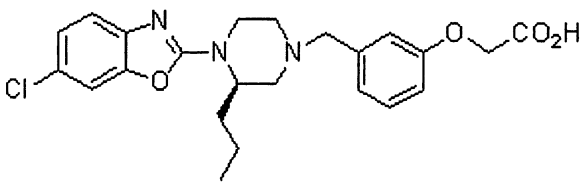
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.54 (1.0H，d，J = 2.18 Hz)，7.28-7.21 (2.0H，m)，7.17 (1.0H，dd，J = 8.23，2.18 Hz)，6.94-6.87 (2.0H，m)，6.79 (1.0H，dd，J = 8.23，2.18 Hz)，4.63 (2.0H，s)，4.29-4.21 (1.0H，m)，3.94 (1.0H，d，J = 13.93 Hz)，3.54 (1.0H，d，J = 13.93 Hz)，3.45-3.24 (2.0H，m)，2.86 (1.0H，d，J = 10.74 Hz)，2.75 (1.3H，d，J = 10.74 Hz)，2.30-2.05 (2.0H，m)，1.81-1.62 (2.0H，m)，1.47-1.35 (1.0H，m)，0.93-0.86 (6.0H，m).

實施例 884



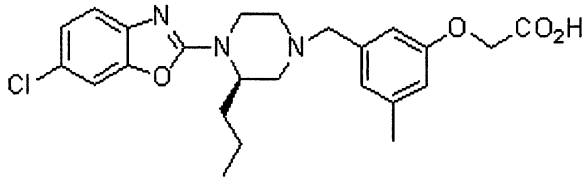
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.54 (1.0H，d，J = 1.85 Hz)，7.24 (1.0H，d，J = 8.56 Hz)，7.17 (1.0H，dd，J = 8.56，1.85 Hz)，6.74 (1.0H，s)，6.68 (1.0H，s)，6.62 (1.0H，s)，4.62 (2.0H，s)，4.29-4.20 (1.0H，m)，3.94 (1.0H，d，J = 12.25 Hz)，3.52 (1.0H，d，J = 13.76 Hz)，3.45-3.36 (2.0H，m)，2.87 (1.0H，d，J = 10.58 Hz)，2.74 (1.0H，d，J = 10.58 Hz)，2.26 (3.0H，s)，2.20-2.05 (2.0H，m)，1.80-1.62 (2.0H，m)，1.49-1.34 (1.0H，m)，0.90 (7.0H，t，J = 5.96 Hz).

實施例 885



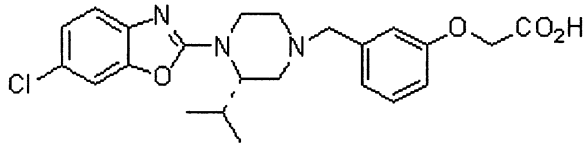
MS(ESI) m/z 442 [M-H]-

實施例 886



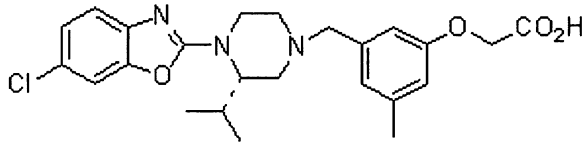
MS(ESI) m/z 456[M-H]-

實施例 887



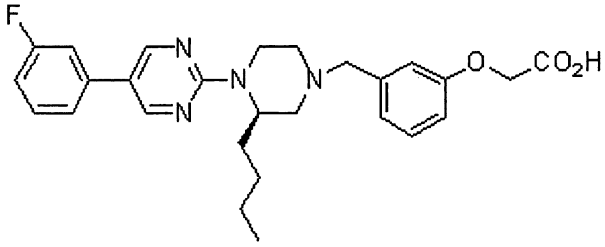
MS(ESI) m/z 442[M-H]-

實施例 888



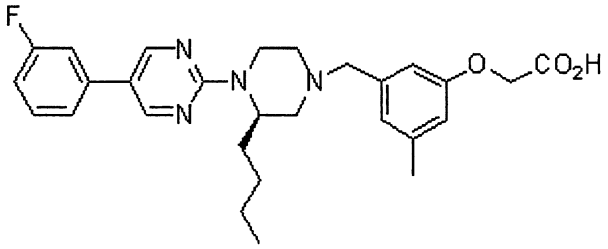
MS(ESI) m/z 456[M-H]-

實施例 889



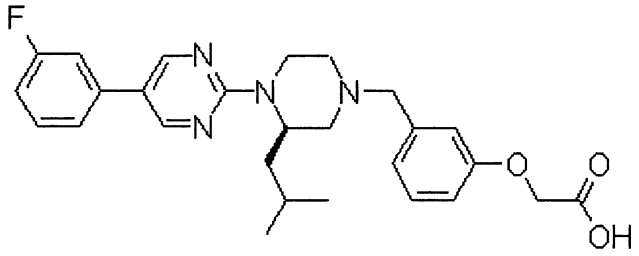
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.74(2H，s)，7.55-7.45 (3H，m)，7.24(1H，t，J = 8.1 Hz)，7.14(1H，m)，6.95-6.90 (2H，m)，6.80 (1H，dd，J = 8.1，2.4 Hz)，4.74 (1H，s)，4.64(2H，s)，4.55 (1H，m)，3.57-3.53 (2H，m)，3.15 (1H，m)，2.89-2.79 (2H，m)，2.06-2.01 (2H，m)，1.84 (1H，m)，1.68 (1H，m)，127 (2H，q，J = 7.2 Hz)，117 (2H，q，J = 7.2 Hz)，0.82 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 890



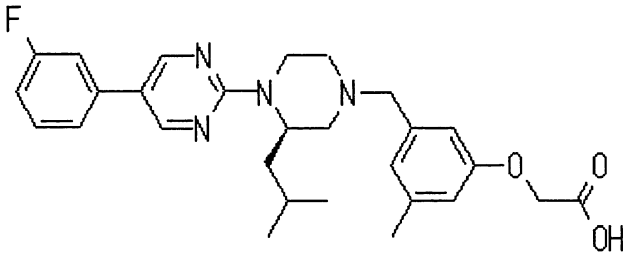
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.74(2H，s)，7.55-7.45 (3H，m)，7.24(1H，t，J = 8.1 Hz)，6.75 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.62 (1H，s)，4.74 (1H，s)，4.64(2H，s)，4.55 (1H，m)，3.57-3.53 (2H，m)，3.15 (1H，m)，2.89-2.79 (2H，m)，2.25(3H，s)，2.06-2.01 (2H，m)，1.84 (1H，m)，1.68 (1H，m)，127 (2H，q，J = 7.2 Hz)，117 (2H，q，J = 7.2 Hz)，0.82 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 891



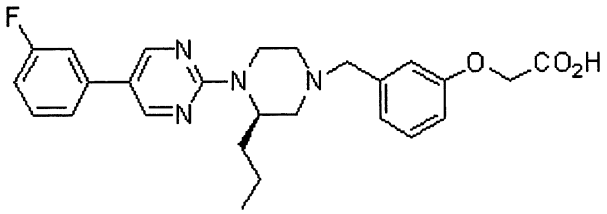
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.73 (2.0H，s)，7.57-7.42 (3.0H，m)，7.25 (1.0H，dd，J = 7.89，7.89 Hz)，7.18-7.09 (1.0H，m)，6.96-6.87 (2.0H，m)，6.80 (1.0H，dd，J = 7.89，2.52 Hz)，4.92-4.83 (1.0H，m)，4.66-4.52 (3.0H，m)，3.53 (1.0H，d，J = 13.60 Hz)，3.48-3.07 (2.0H，m)，2.86 (1.0H，d，J = 11.25 Hz)，2.77 (1.0H，d，J = 11.25 Hz)，2.11-1.94 (2.0H，m)，1.74-1.61 (2.0H，m)，1.46-1.34 (1.0H，m)，0.93-0.86 (6.0H，m).

實施例 892



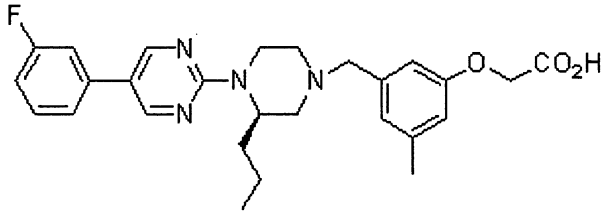
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.73 (2.0H，s)，7.58-7.42 (3.0H，m)，7.18-7.09 (1.0H，m)，6.76 (1.0H，s)，6.69 (1.0H，s)，6.62 (1.0H，s)，4.91-4.81 (1.0H，m)，4.64-4.52 (3.0H，m)，3.51 (1.0H，d，J = 13.60 Hz)，3.47-3.09 (2.0H，m)，2.92-2.82 (1.0H，m)，2.80-2.71 (1.0H，m)，2.26 (3.0H，s)，2.08-1.95 (2.0H，m)，1.81-1.69 (1.0H，m)，1.66-1.53 (1.0H，m)，1.49-1.35 (1.0H，m)，0.93-0.86 (6.0H，m).

實施例 893



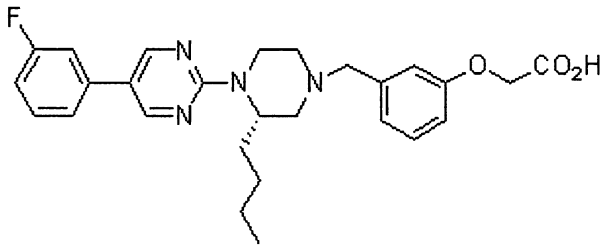
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.74(2H，s)，7.55-7.45 (3H，m)，7.25(1H，t，J = 8.0 Hz)，7.14(1H，m)，6.94-6.90 (2H，m)，6.79 (1H，dd，J = 8.1，2.4 Hz)，4.78 (1H，s)，4.64(2H，s)，4.59 (1H，m)，3.57-3.10 (3H，m)，2.89-2.79 (2H，m)，2.08-2.04 (2H，m)，1.77 (2H，m)， 1.17 (2H，q，J = 7.2 Hz)，0.87 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 894



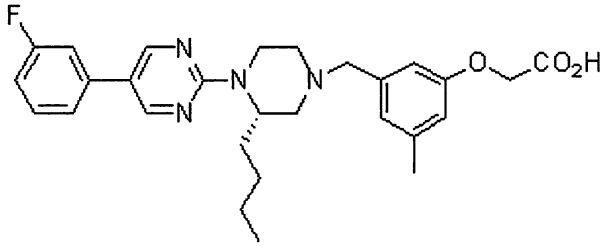
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.74(2H，s)，7.55-7.45 (3H，m)，7.25(1H，t，J = 8.0 Hz)，6.75 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.62 (1H，s)，，4.78 (1H，s)，4.64(2H，s)，4.59 (1H，m)，3.57-3.10 (3H，m)，2.89-2.79 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.08-2.04 (2H，m)，1.77 (2H，m)，1.17 (2H，q，J = 7.2 Hz)，0.87 (3H，t，J = 7.1 Hz).

實施例 895



1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.13-1.33 (4H，m)，1.62-1.91 (2H，m)，1.98-2.04 (2H，m)，2.79-2.90 (2H，m)，3.12-3.56 (3H，m)，4.52-4.57 (3H，m)，4.74 (1H，m)，6.77 (1H，d，J=7.8 Hz)，6.88 (1H，s)，6.91 (1H，d，J=7.8 Hz)，7.11-7.16 (1H，m)，7.23 (1H，t，J=7.8 Hz)，7.43-7.55 (3H，m)，8.73 (2H，s)

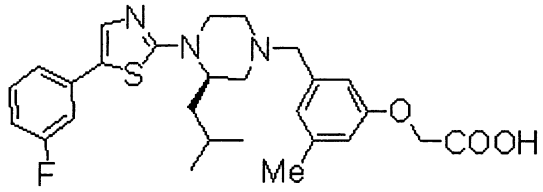
實施例 896



1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，

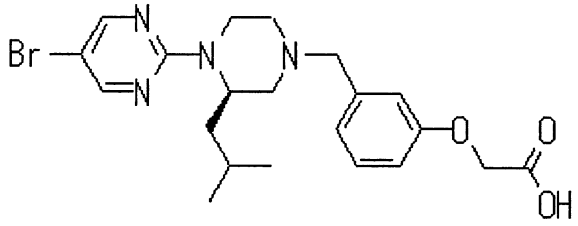
1.06-1.33 (4H，m)，1.61-1.91 (2H，m)，1.98-2.05 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.78-2.90 (2H，m)，3.11-3.55 (3H，m)，4.55 (1H，d，=12.3 Hz)，4.61 (2H，s)，4.72 (1H，m)，6.62 (1H，s)，6.69 (1H，s)，6.76 (1H，s)，7.14 (1H，m)，7.45-7.55 (3H，m)，8.73 (2H，s)，12.94 (1H，br s)

實施例 897



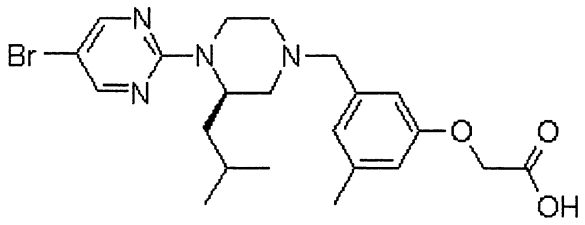
TLC：(SiO2)AcOEt　Rf=0.29

實施例 898



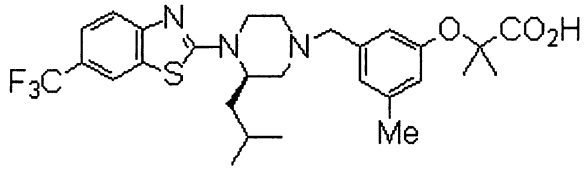
1H-NMR (DMSO-d6) δ：　8.42 (2.0H，s)，7.24 (1.0H，dd，J = 7.72，7.72 Hz)，6.94-6.86 (2.0H，m)，6.79 (1.0H，dd，J = 8.56，1.85 Hz)，4.76-4.67 (1.0H，m)，4.64 (2.0H，s)，4.40 (1.0H，d，J = 12.93 Hz)，3.51 (1.0H，d，J = 13.60 Hz)，3.42-3.21 (1.0H，m)，3.18-3.05 (1.0H，m)，2.83 (1.0H，d，J = 11.25 Hz)，2.74 (1.0H，d，J = 11.25 Hz)，2.09-1.90 (2.0H，m)，1.72-1.52 (2.0H，m)，1.41-1.30 (1.0H，m)，0.89-0.83 (6.0H，m).

實施例 899



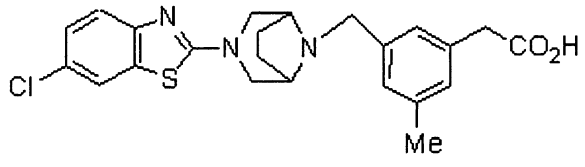
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.42 (2.0H，s)，6.74 (1.0H，s)，6.67 (1.0H，s)，6.61 (1.0H，s)，4.76-4.66 (1.0H，br m)，4.60 (2.0H，s)，4.40 (1.0H，d，J = 13.26 Hz)，3.49 (1.0H，d，J = 13.93 Hz)，3.45-3.20 (1.0H，m)，3.18-3.05 (1.0H，m)，2.83 (1.0H，d，J = 12.09 Hz)，2.77-2.69 (1.0H，m)，2.25 (3.0H，s)，2.04-1.96 (2.0H，m)，1.77-1.65 (1.0H，m)，1.60-1.47 (1.0H，m)，1.44-1.28 (1.0H，m)，0.90-0.83 (6.0H，m).

實施例 900



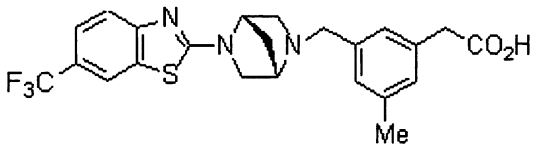
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.22 (1H，s)，7.59-7.53 (2H，m)，6.75 (1H，s)，6.68 (1H，s)，6.54(1H，s)，4.21-3.89 (2H，m)，3.55-3.30 (3H，m)，2.92-2.75 (2H，m)，2.24 (3H，s)，2.18-2.02 (2H，m)，1.83 (1H，m)，1.65-1.38 (2H，m)， 1.51(6H，s)，0.93-0.91 (6H，m).

實施例 901



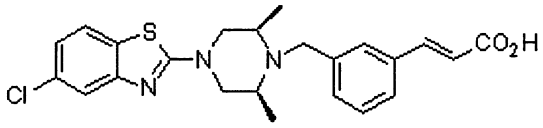
MS(ESI) m/z 442 [M+H]+

實施例 902



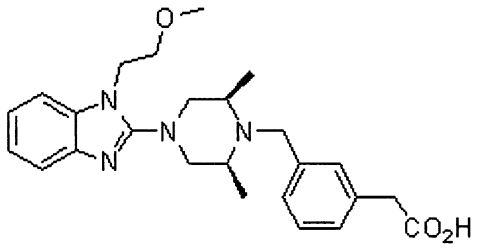
MS(ESI) m/z 462 [M+H]+

實施例 903



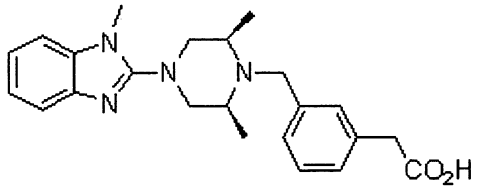
MS(ESI) m/z 442 [M+H]+

實施例 904



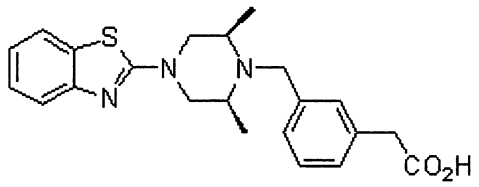
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.01 (6H，d，J = 5.5 Hz)，2.70-2.87 (4H，m)，3.22 (3H，s)，3.47 (2H，d，J = 10.2 Hz)，3.55 (2H，s)，3.71-3.83 (4H，m)，4.15-4.24 (2H，m)，7.04-7.45 (8H，m).

實施例 905



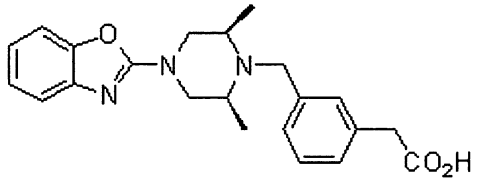
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.03 (6H，d，J = 5.2 Hz)，2.70-2.88 (4H，m)，3.45 (2H，d，J = 11.0 Hz)，3.55 (2H，s)，3.60 (3H，s)，3.81 (2H，s)，7.04-7.42 (8H，m).

實施例 906



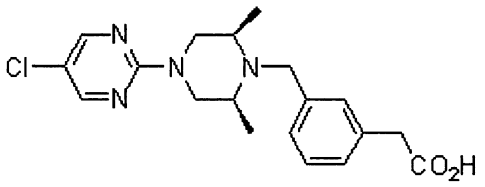
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.04 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.66-2.79 (2H，m)，3.01 (2H，t，J = 11.7 Hz)，3.54 (3H，s)，3.76-3.88 (4H，m)，7.02-7.31 (6H，m)，7.44 (1H，d，J = 8.0 Hz)，7.75 (1H，d，J = 7.7 Hz).

實施例 907



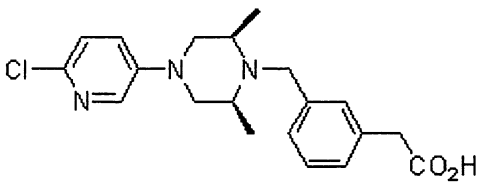
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.04 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.63-2.76 (2H，m)，2.93-3.04 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.78 (2H，s)，3.90-3.98 (2H，m)，6.98-7.41 (8H，m).

實施例 908



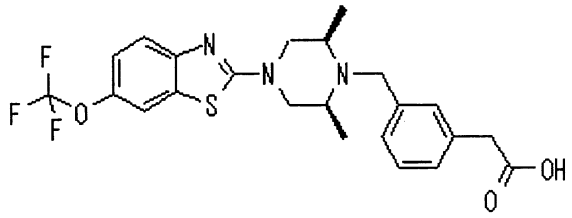
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.01 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.50-2.58 (2H，m)，2.80 (2H，dd，J = 12.6，10.4 Hz)，3.52 (2H，s)，3.75 (2H，s)，4.34 (2H，dd，J = 12.6，1.6 Hz)，7.05-7.27 (4H，m)，8.44 (2H，s).

實施例 909



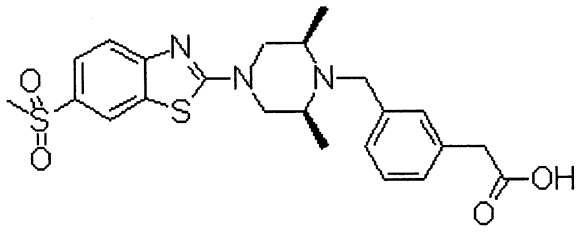
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.02 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.47-2.55 (2H，m)，2.61-2.74 (2H，m)，3.52 (2H，s)，3.60-3.67 (2H，m)，3.76 (2H，s)，7.07-7.45 (6H，m)，8.07 (1H，d，J = 3.3 Hz).

實施例 910



1H-NMR (丙酮) δ： 7.76 (1.0H，s)，7.50 (1.0H，d，J = 9.06 Hz)，7.41 (1.0H，s)，7.35 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.30-7.22 (2.0H，m)，7.16 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，3.94 (2.0H，dd，J = 12.71，2.33 Hz)，3.86 (2.0H，s)，3.62 (2.0H，s)，3.10 (2.0H，dd，J = 12.71，10.16 Hz)，2.87-2.77 (2.0H，m)，1.12 (6.0H，d，J = 6.00 Hz).

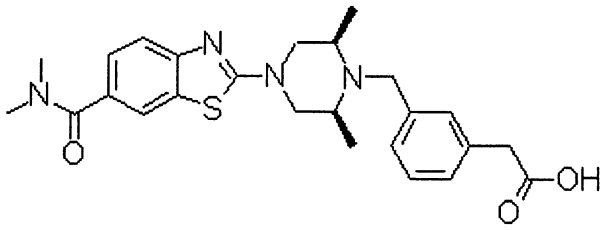
實施例 911



1H-NMR (丙酮) δ： 8.27 (1.0H，d，J = 1.80 Hz)，7.82 (1.0H，dd，J = 8.46，1.80 Hz)，7.58 (1.0H，d，J = 8.46 Hz)，7.41 (1.0H，s)，7.35 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.27 (1.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.17 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，4.00 (2.0H，d，J = 12.64 Hz)，3.87 (2.0H，s)，3.63 (2.0H，s)，3.21-3.07 (5.0H，m)，2.89-2.78 (2.0H，m)，

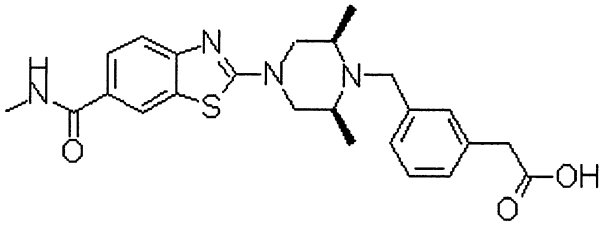
1.13 (6.0H，d，J = 6.32 Hz).

實施例 912



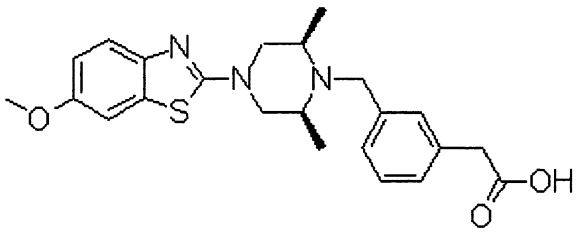
1H-NMR (丙酮) δ： 7.81 (1.0H，s)，7.47-7.33 (4.0H，m)，7.26 (1.0H，dd，J = 7.54，7.54 Hz)，7.16 (1.0H，d，J = 7.54 Hz)，3.96 (2.0H，d，J = 12.91 Hz)，3.86 (2.0H，s)，3.62 (2.0H，s)，3.15-3.01 (8.0H，m)，2.92-2.78 (2.0H，m)，1.12 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 913



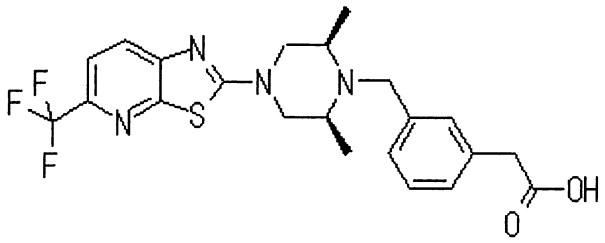
1H-NMR (丙酮) δ： 8.23 (1.0H，s)，7.82 (1.0H，d，J = 8.52 Hz)，7.64 (1.0H，br s)，7.48-7.23 (4.0H，m)，7.16 (1.0H，d，J = 7.14 Hz)，3.96 (2.0H，d，J = 12.64 Hz)，3.86 (2.0H，s)，3.62 (2.0H，s)，3.11 (2.0H，dd，J = 11.40，11.40 Hz)，2.93-2.76 (5.0H，m)，1.12 (6.0H，d，J = 6.32 Hz).

實施例 914



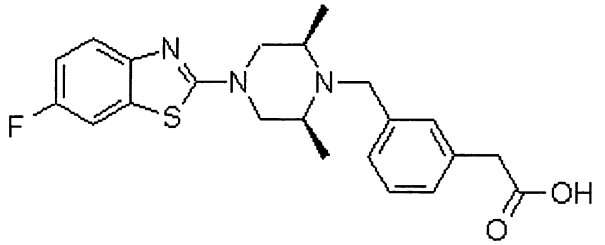
1H-NMR (丙酮) δ： 7.42-7.31 (4.0H，m)，7.26 (1.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.16 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，6.90 (1.0H，dd，J = 8.79，2.75 Hz)，3.90-3.84 (4.0H，m)，3.80 (3.0H，s)，3.60 (2.0H，s)，3.01 (2.0H，dd，J = 12.77，10.30 Hz)，2.83-2.72 (2.0H，m)，1.11 (6.0H，d，J = 6.00 Hz).

實施例 915



1H-NMR (丙酮) δ： 7.83 (1.0H，d，J = 8.24 Hz)，7.73 (1.0H，d，J = 8.24 Hz)，7.42 (1.0H，s)，7.36 (1.0H，d，J = 7.55 Hz)，7.27 (1.0H，dd，J = 7.55，7.55 Hz)，7.17 (1.0H，d，J = 7.55 Hz)，4.05 (2.0H，d，J = 13.05 Hz)，3.88 (2.0H，s)，3.63 (2.0H，s)，3.21 (2.0H，dd，J = 13.05，10.30 Hz)，1.14 (6.0H，d，J = 6.32 Hz).

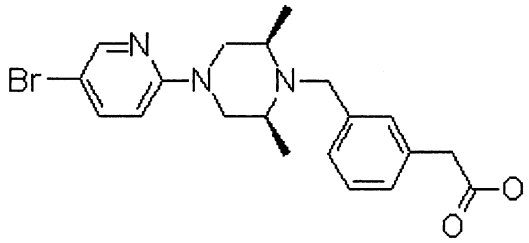
實施例 916



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 7.70 (1.0H，dd，J = 8.52，2.75 Hz)，7.43 (1.0H，dd，J = 9.06，4.94 Hz)，7.28-7.20 (3.0H，m)，7.16-7.05 (2.0H，m)，3.83-3.78 (4.0H，m)，

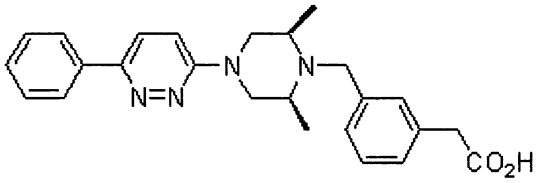
3.52 (2.0H，s)，3.01 (2.0H，dd，J = 11.54，11.54 Hz)，2.77-2.69 (2.0H，m)，1.04 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 917



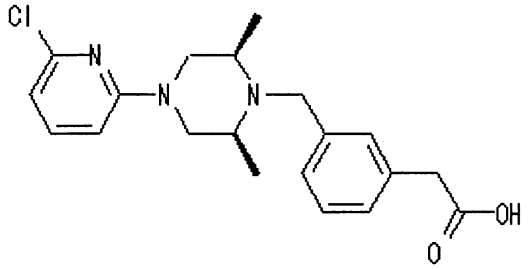
1H-NMR (丙酮) δ： 8.30 (1.0H，d，J = 5.22 Hz)，7.31 (1.0H，d，J = 7.97 Hz)，7.13 (1.0H，d，J = 1.92 Hz)，7.05 (1.0H，s)，6.89 (1.0H，dd，J = 7.97，1.92 Hz)，6.80 (1.0H，d，J = 5.22 Hz)，4.32 (2.0H，d，J = 13.73 Hz)，4.16 (2.0H，dd，J = 6.04，6.04 Hz)，3.23 (2.0H，dd，J = 6.04，6.04 Hz)，2.89-2.79 (2.0H，m)，2.70-2.61 (2.0H，m)，1.25 (6.0H，d，J = 6.04 Hz).

實施例 918



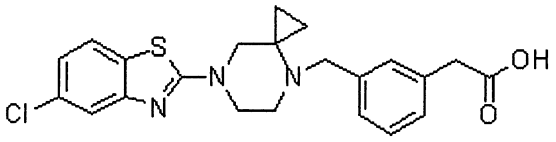
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.05 (7H，d，J = 6.0 Hz)，2.58-2.87 (4H，m)，3.54 (2H，s)，3.77 (2H，s)，4.23-4.34 (2H，m)，7.05-7.53 (8H，m)，7.90-8.06 (3H，m).

實施例 919



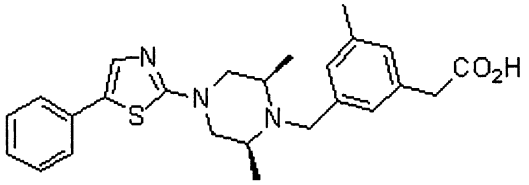
1H-NMR (丙酮) δ： 7.50 (1.0H，dd，J = 7.97，7.97 Hz)，7.40 (1.0H，s)，7.34 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.25 (1.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.15 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，6.75 (1.0H，d，J = 7.97 Hz)，6.59 (1.0H，d，J = 7.97 Hz)，4.13 (2.0H，d，J = 11.54 Hz)，3.82 (2.0H，s)，3.61 (2.0H，s)，2.80-2.62 (4.0H，m)，1.08 (6.0H，d，J = 5.77 Hz).

實施例 920



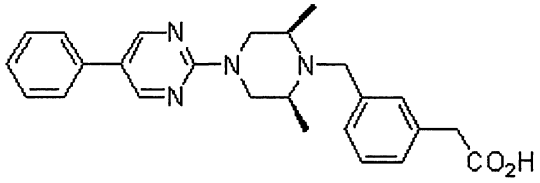
MS(ESI) m/z 428 [M+H]+

實施例 921



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.03 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.27 (3H，s)，2.63-2.80 (2H，m)，2.85-2.97 (2H，m)，3.49 (2H，s)，3.69-3.78 (4H，m)，6.86-7.61 (9H，m).

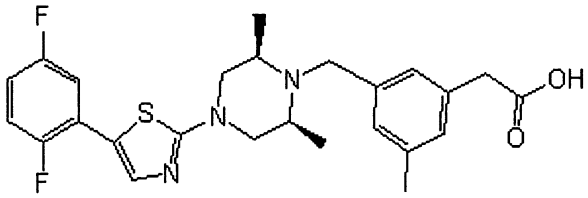
實施例 922



1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.04 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.52-2.62 (2H，m)，2.84 (2H，dd，J = 12.9，10.4 Hz)，3.54 (2H，s)，3.77 (2H，s)，4.44-4.52 (2H，m)，7.07-7.64

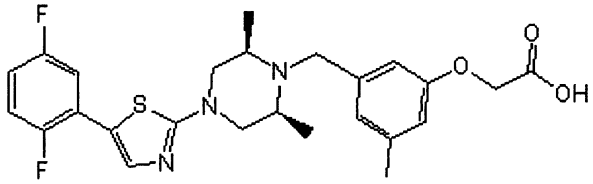
(9H，m)，8.69 (2H，s).

實施例 923



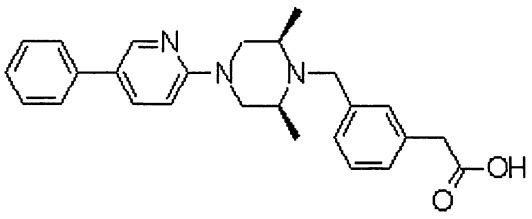
1H-NMR(DMSO-d6)) δ：7.77(1H，s)，7.59-7.53(1H，m)，7.37-7.29(1H，m)，7.14-7.06(3H ，m)，6.89(1H，s)，3.78-3.73(4H，m)，3.49(2H，s)，2.94(2H，t，J=12.6Hz)，2.74-2.68(2H，m)，2.27(3H，s)，1.03(6H，d，J=6.3Hz).

實施例 924



1H-NMR(DMSO-d6)) δ：7.77(1H，s)，7.59-7.53(1H，m)，7.37-7.29(1H，m)，7.14-7.06(3H ，m)，6.76(2H，s)，6.54(1H，s)，4.60(2H，s)， 3.79-3.70(4H，m)，2.93(2H，t，J=10.5Hz)，2.70(2H，brs)，2.25(3H，s)，1.02(6H，d，J=6.0Hz).

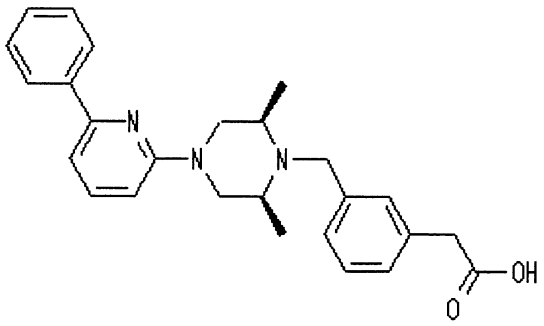
實施例 925



1H-NMR (丙酮) δ： 8.43 (1.0H，d，J = 2.54 Hz)，7.81 (1.0H，dd，J = 9.00，2.54 Hz)，7.61-7.58 (2.0H，m)，

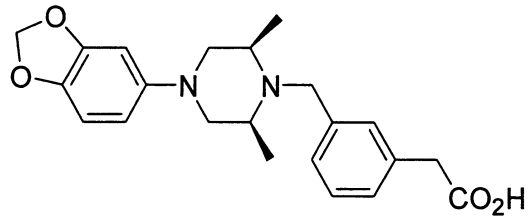
7.45-7.24 (6.0H，m)，7.16 (1.0H，d，J = 7.69 Hz)，6.91 (1.0H，d，J = 9.00 Hz)，4.25 (2.0H，d，J = 11.81 Hz)，3.84 (2.0H，s)，3.63 (2.0H，s)，2.90-2.63 (4.0H，m)，1.10 (6.0H，d，J = 5.22 Hz).

實施例 926



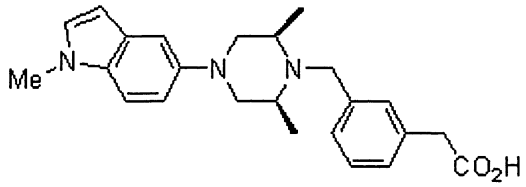
1H-NMR (丙酮) δ： 8.09-8.07 (2.0H，m)，7.60 (1.0H，dd，J = 7.76，7.76 Hz)，7.48-7.34 (5.0H，m)，7.26 (1.0H，dd，J = 7.76，7.76 Hz)，7.20-7.13 (2.0H，m)，6.79 (1.0H，d，J = 8.79 Hz)，4.32 (2.0H，d，J = 11.81 Hz)，3.83 (2.0H，s)，3.62 (2.0H，s)，2.93-2.67 (4.0H，m)，1.10 (2.0H，d，J = 5.70 Hz).

實施例 927



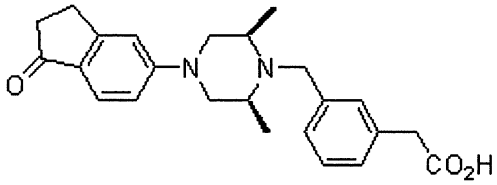
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.00 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.35 (3H，t，J = 10.7 Hz)，2.61-2.73 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.75 (2H，s)，5.90 (2H，s)，6.32 (1H，dd，J = 8.5，1.6 Hz)，6.65-6.78 (2H，m)，7.05-7.28 (4H，m).

實施例 928



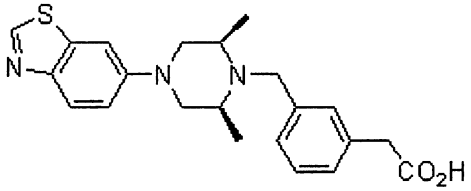
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.03 (7H，d，J = 6.0 Hz)，2.35-2.46 (2H，m)，2.68-2.81 (2H，m)，3.55 (2H，s)，3.72 (3H，s)，3.79 (2H，s)，6.27 (1H，d，J = 2.2 Hz)，6.90-7.31 (8H，m).

實施例 929



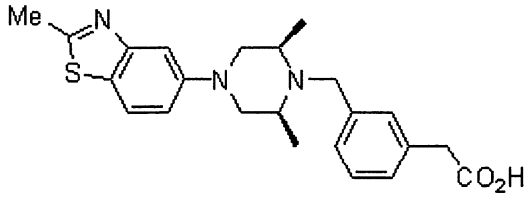
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.03 (6H，d，J = 5.2 Hz)，2.61-2.76 (4H，m)，2.92-3.00 (2H，m)，3.53 (2H，s)，3.75 (2H，s)，3.83 (2H，d，J = 10.7 Hz)，6.93-7.28 (6H，m)，7.42 (1H，d，J = 8.5 Hz).

實施例 930



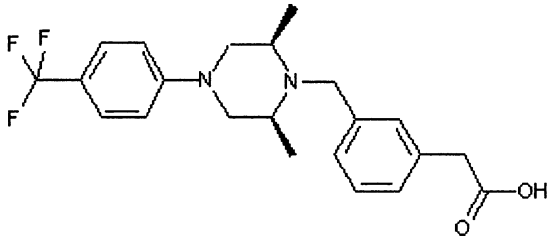
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.04 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.50-2.58 (2H，m)，2.66-2.78 (2H，m)，3.54 (2H，s)，3.66 (2H，d，J = 11.5 Hz)，3.78 (2H，s)，7.06-7.31 (5H，m)，7.59 (1H，d，J = 2.2 Hz)，7.87 (1H，d，J = 9.1 Hz)，9.07 (1H，s).

實施例 931



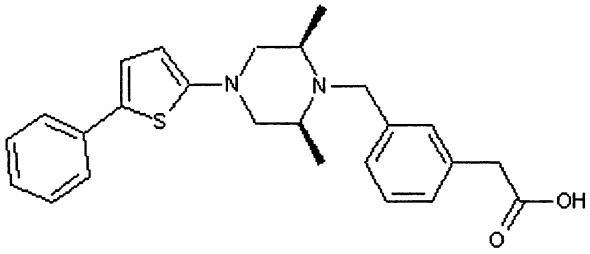
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 1.04 (6H，d，J = 6.0 Hz)，2.45-2.75 (7H，m)，3.54 (2H，s)，3.61 (2H，d，J = 10.7 Hz)，3.78 (2H，s)，7.06-7.39 (6H，m)，7.78 (1H，d，J = 8.8 Hz).

實施例 932



1H-NMR (丙酮) δ： 7.49 (2.0H，d，J = 8.66 Hz)，7.40 (1.0H，s)，7.35 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.26 (1.0H，dd，J = 7.42，7.42 Hz)，7.16 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.08 (2.0H，d，J = 8.66 Hz)，3.83 (2.0H，s)，3.75 (2.0H，d，J = 10.71 Hz)，3.62 (2.0H，s)，2.84-2.66 (4.0H，m)，1.09 (6.0H，d，J = 5.77 Hz).

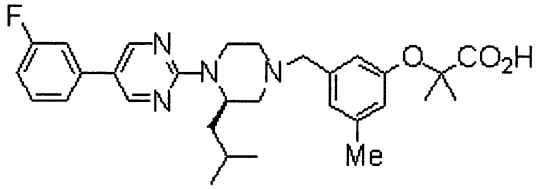
實施例 933



1H-NMR (丙酮) δ： 7.53-7.49 (2.0H，m)，7.41 (1.0H，s)，7.37-7.32 (3.0H，m)，7.29 (1.0H，d，J = 4.39 Hz)，7.25 (1.0H，d，J = 7.42 Hz)，7.20-7.13 (3.0H，m)，6.17

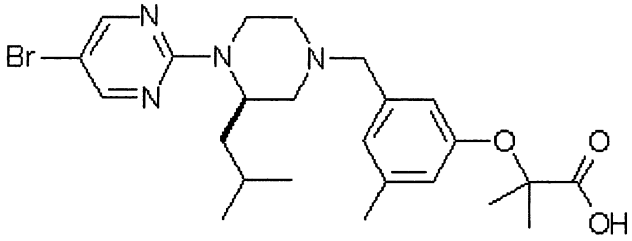
(1.0H，d，J = 3.85 Hz)，3.85 (2.0H，s)，3.63 (2.0H，s)，3.43 (2.0H，d，J = 9.61 Hz)，2.86-2.83 (2.0H，m)，2.70-2.66 (2.0H，m)，1.09 (6.0H，d，J = 6.32 Hz).

實施例 934



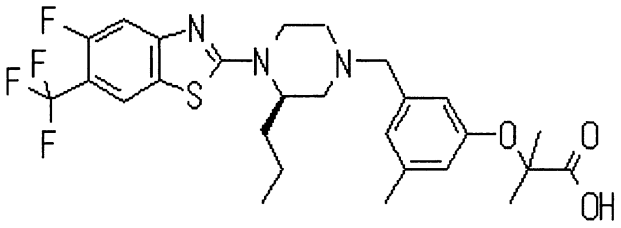
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.72(2H，s)，7.59-7.40 (2H，m)，7.13(1H，t，J = 8.1Hz)，6.75 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.54(1H，s)，4.86(1H，br-s)，4.56(1H，d，J = 12.9Hz)，3.48-3.13 (3H，m)，2.86-2.72 (2H，m)，2.23 (3H，s)，2.10-1.90 (2H，m)，1.39 (1H，m)，0.91-0.87 (6H，m).

實施例 935



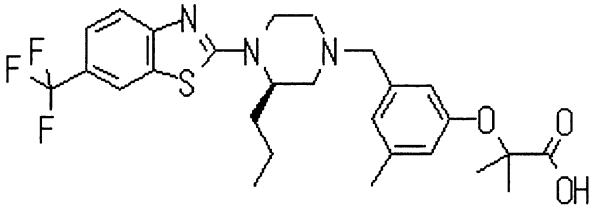
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.72(2H，s)，6.75 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.54(1H，s)，4.86(1H，br-s)，4.56(1H，d，J = 12.9Hz)，3.48-3.13 (3H，m)，2.86-2.72 (2H，m)，2.23 (3H，s)，2.10-1.90 (2H，m)，1.39 (1H，m)，0.91-0.87 (6H，m).

實施例 936



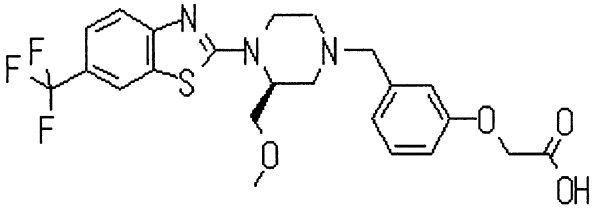
1H-NMR (DMSO-d6) δ： 8.23 (1.0H，d，J = 7.22 Hz)，7.42 (1.0H，d，J = 12.42 Hz)，6.73 (1.0H，s)，6.65 (1.0H，s)，6.54 (1.0H，s)，4.15-3.86 (2.0H，m)，3.53-3.20 (3.0H，m)，2.92-2.75 (2.0H，m)，2.24 (3.0H，s)，2.20-2.05 (2.0H，m)，1.92-1.70 (2.0H，m)，1.52-1.48 (6.0H，m)，1.30-1.14 (2.0H，m)，0.90 (3.0H，t，J = 7.30 Hz).

實施例 937



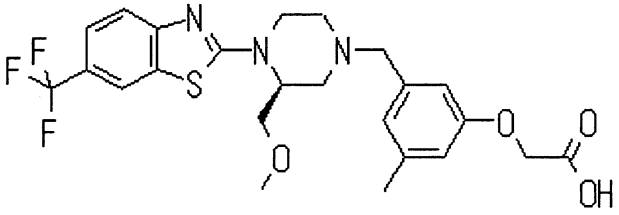
MS(ESI) 534[M-H]-

實施例 938



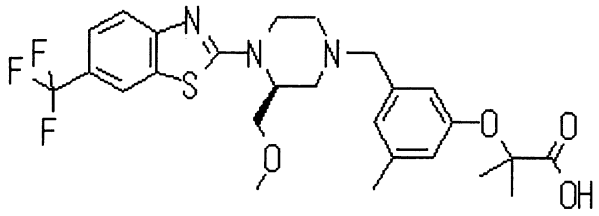
MS(ESI) 494[M-H]-

實施例 939



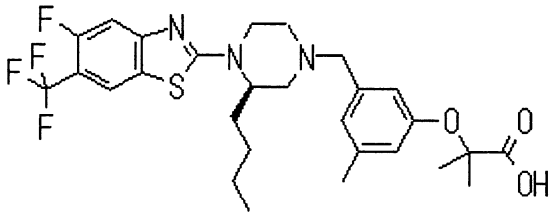
MS(ESI) 508[M-H]-

實施例 940



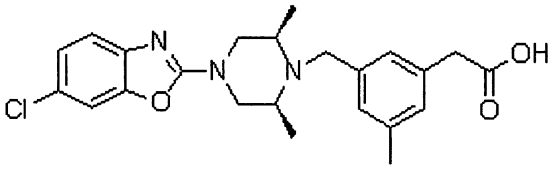
MS(ESI) 536[M-H]-

實施例 941



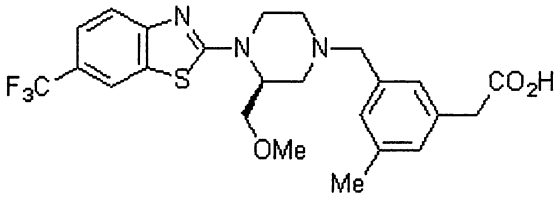
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) δ 0.85 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.13-1.35 (4H，m)，1.50 (6H，s)，1.75-1.94 (2H，m)，2.12-2.17 (2H，m)，2.24 (3H，s)，2.78-2.90 (2H，m)，3.33-3.53 (3H，m)，4.02 (2H，m)，6.54 (1H，s)，6.65 (1H，s)，6.74 (1H，s)，7.43 (1H，d，J=12.0 Hz)，8.23 (1H，d，J=7.2 Hz)，12.97 (1H，br s)

實施例 942



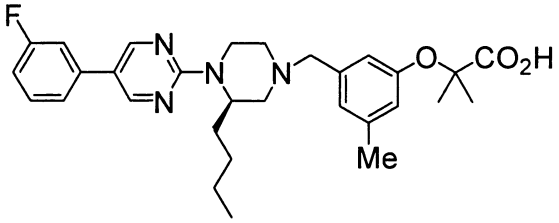
MS(ESI) m/z 428[M+H]+

實施例 943



TLC_Rf = 0.55 (MeOH：CHCl3 = 1：10)

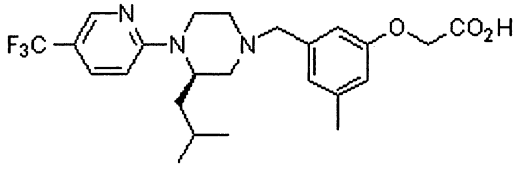
實施例 944



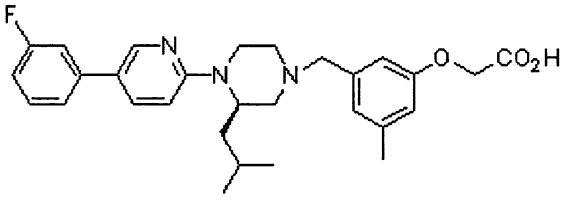
1H-NMR (300MHz，DMSO-d6) d 0.83 (3H，t，J=7.2 Hz)，1.06-1.33 (4H，m)，1.51 (6H，s)，1.61-1.91 (2H，m)，1.98-2.05 (2H，m)，2.26 (3H，s)，2.78-2.90 (2H，m)，3.11-3.55 (3H，m)，4.55 (1H，d，=12.3 Hz)，4.72 (1H，m)，6.54 (1H，s)，6.66 (1H，s)，6.75 (1H，s)，7.14 (1H，m)，7.45-7.55 (3H，m)，8.72 (2H，s)

同法可合成以下本發明化合物。

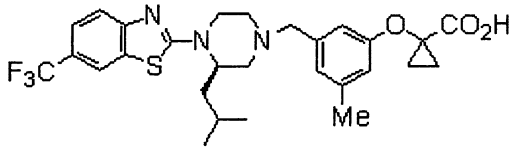
化合物 I-1



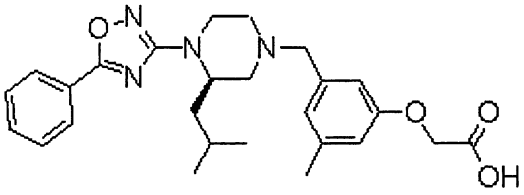
化合物 I-2



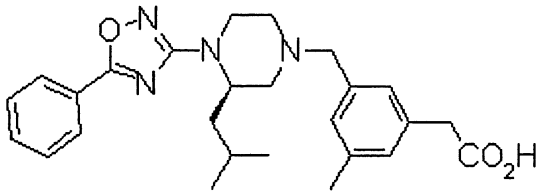
化合物 I-3



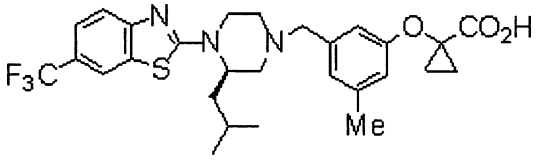
化合物 I-4



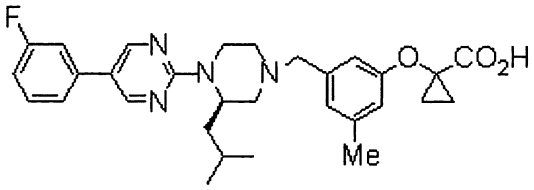
化合物 I-5



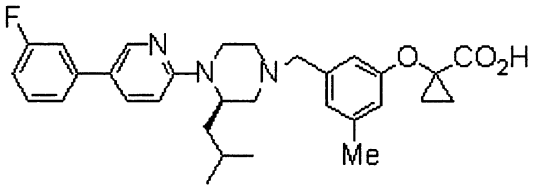
化合物 I-6



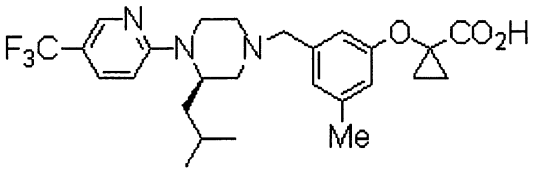
化合物 I-7



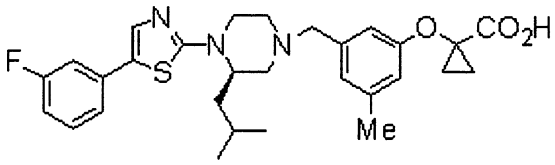
化合物 I-8



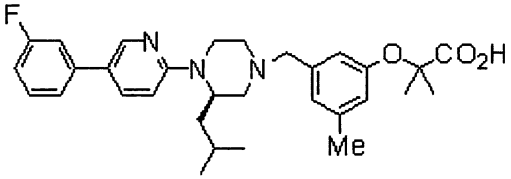
化合物 I-9



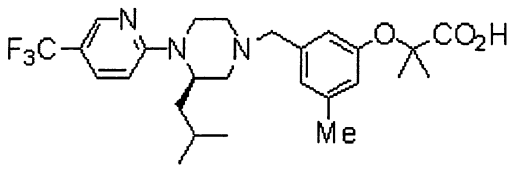
化合物 I-10



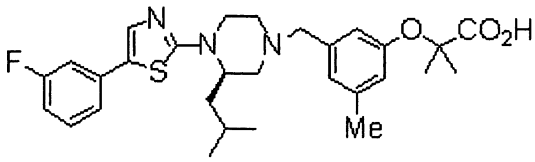
化合物 I-11



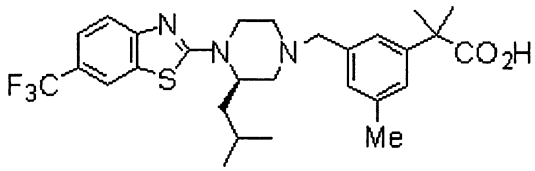
化合物 I-12



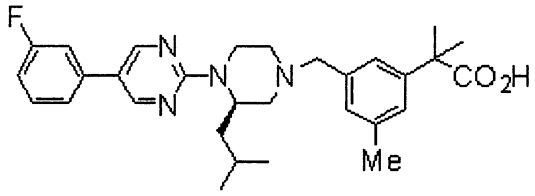
化合物 I-13



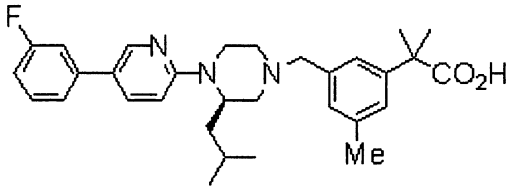
化合物 I-14



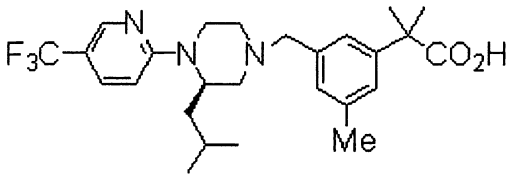
化合物 I-15



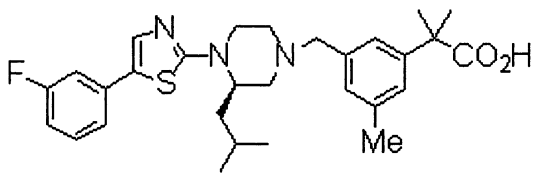
化合物 I-16



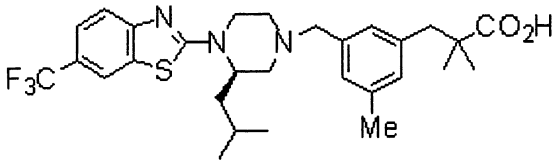
化合物 I-17



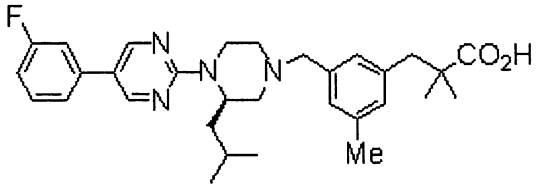
化合物 I-18



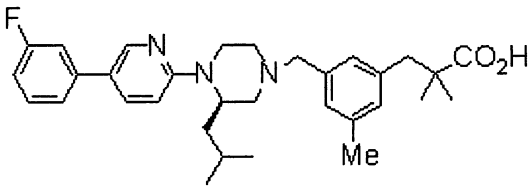
化合物 I-19



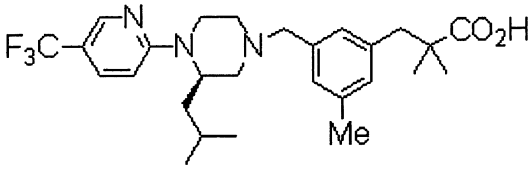
化合物 I-20



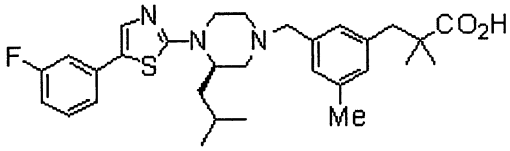
化合物 I-21



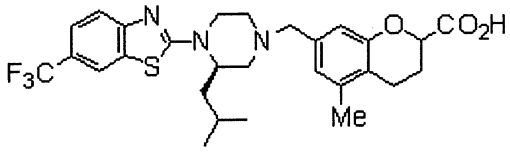
化合物 I-22



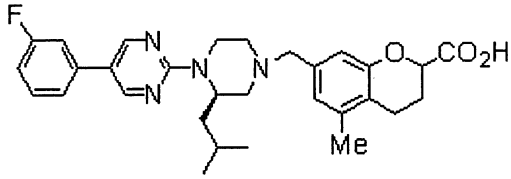
化合物 I-23



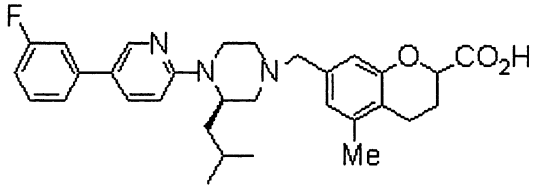
化合物 I-24



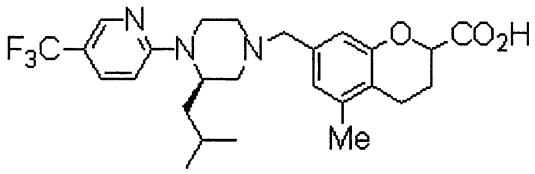
化合物 I-25



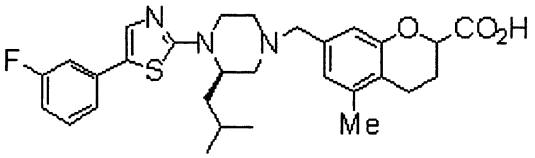
化合物 I-26



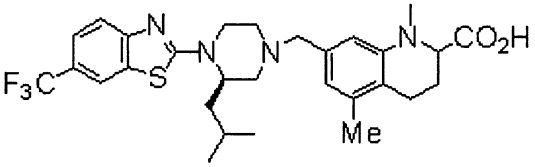
化合物 I-27



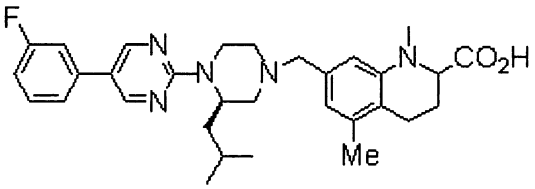
化合物 I-28



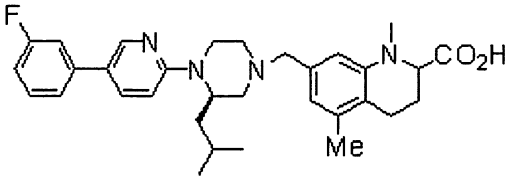
化合物 I-29



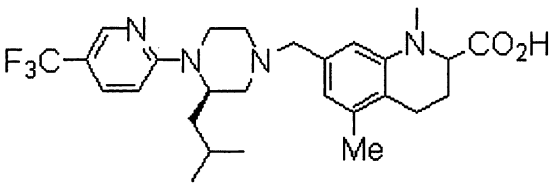
化合物 I-30



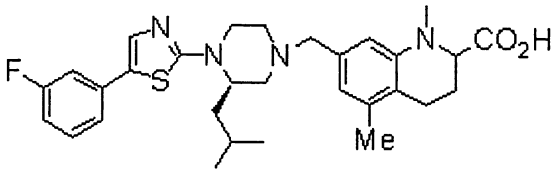
化合物 I-31



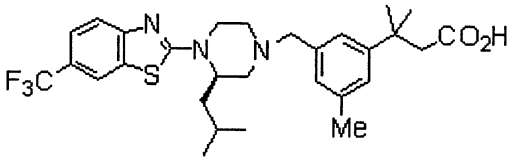
化合物 I-32



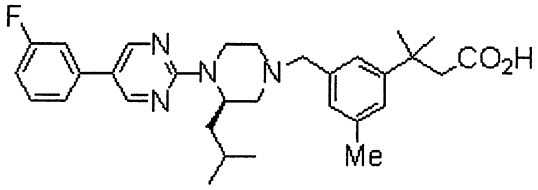
化合物 I-33



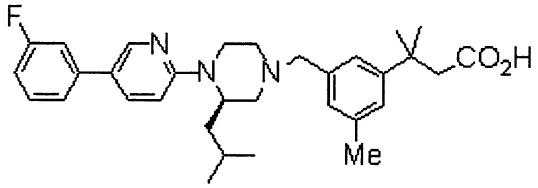
化合物 I-34



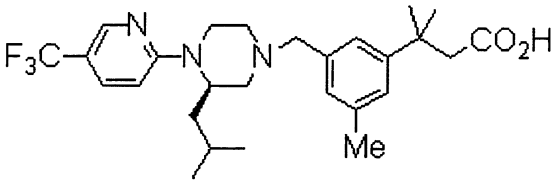
化合物 I-35



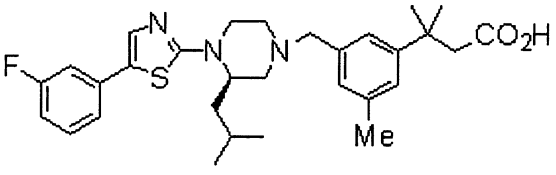
化合物 I-36



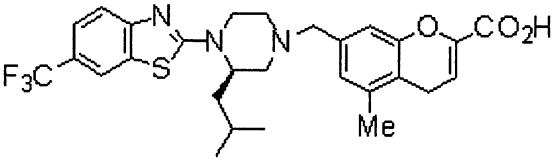
化合物 I-37



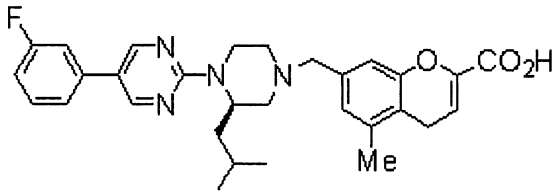
化合物 I-38



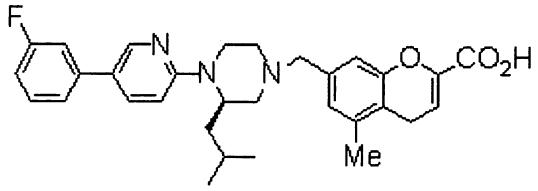
化合物 I-39



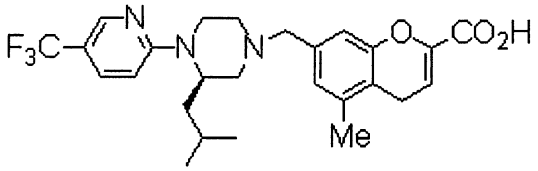
化合物 I-40



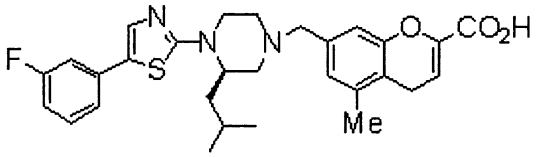
化合物 I-41



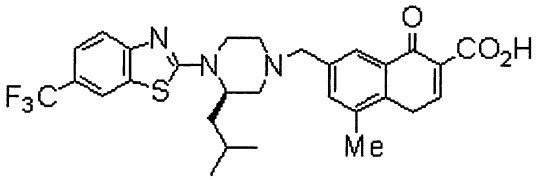
化合物 I-42



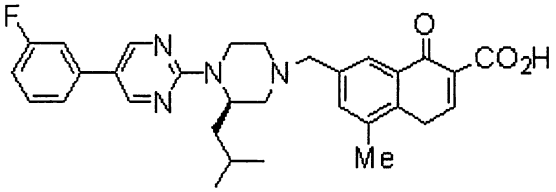
化合物 I-43



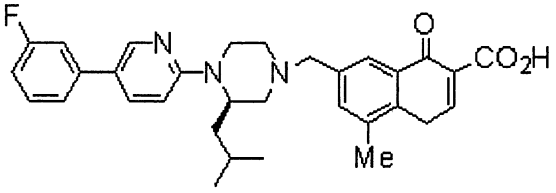
化合物 I-44



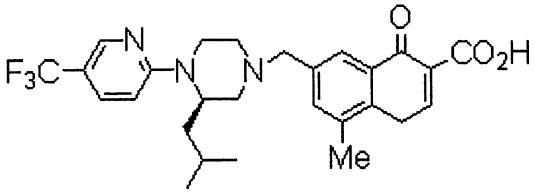
化合物 I-45



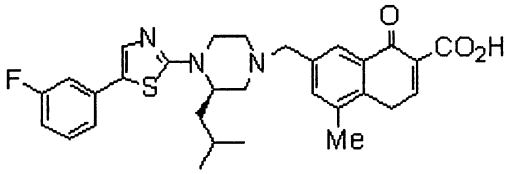
化合物 I-46



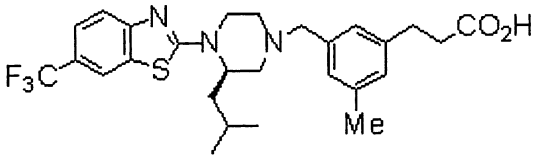
化合物 I-47



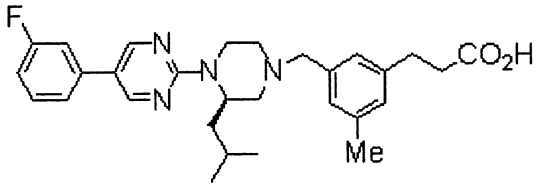
化合物 I-48



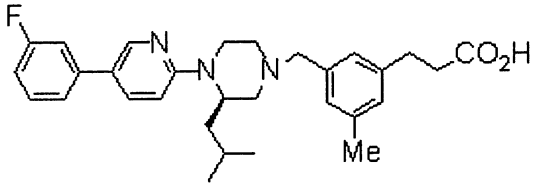
化合物 I-49



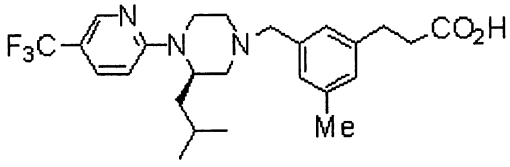
化合物 I-50



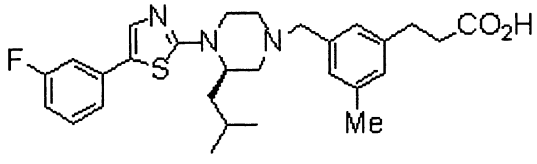
化合物 I-51



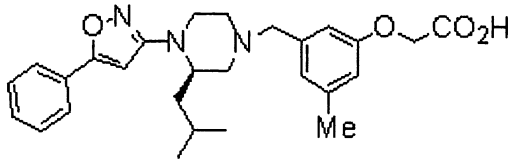
化合物 I-52



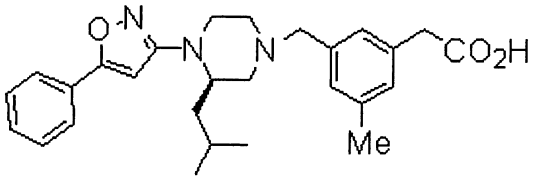
化合物 I-53



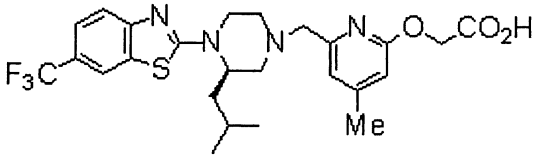
化合物 I-54



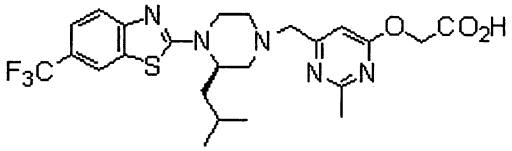
化合物 I-55



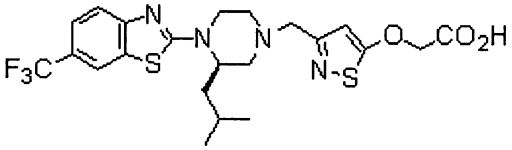
化合物 I-56



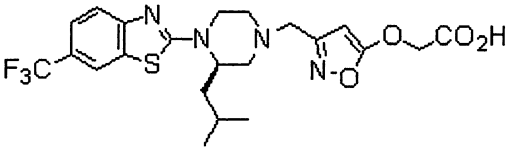
化合物 I-57



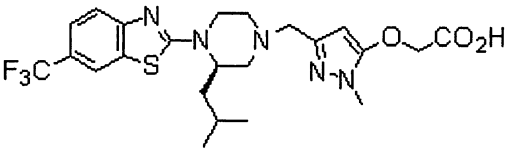
化合物 I-58



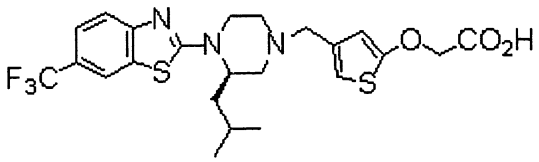
化合物 I-59



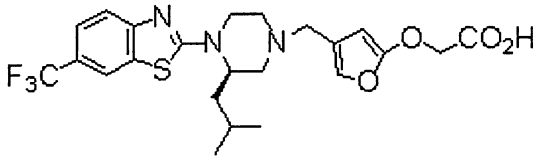
化合物 I-60



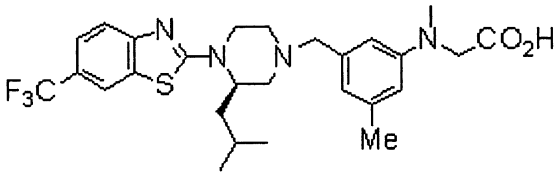
化合物 I-61



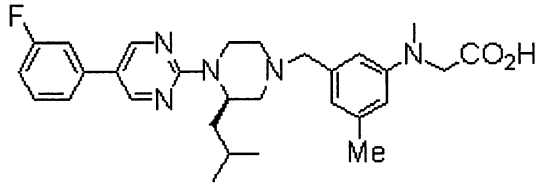
化合物 I-62



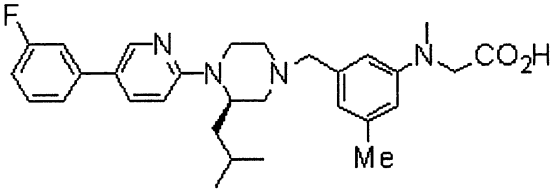
化合物 I-63



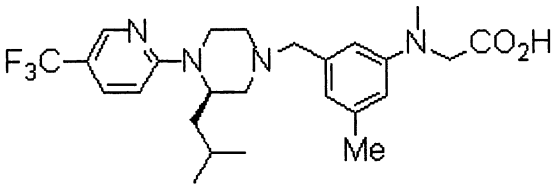
化合物 I-64



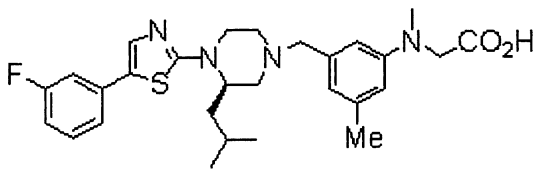
化合物 I-65



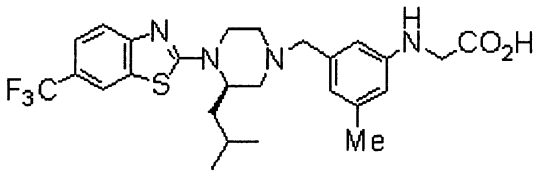
化合物 I-66



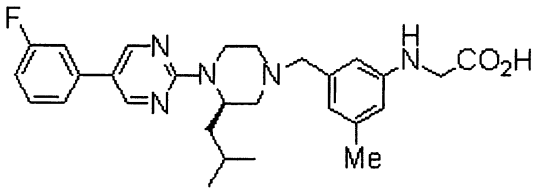
化合物 I-67



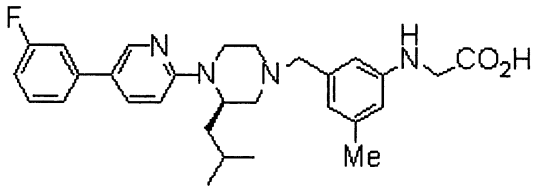
化合物 I-68



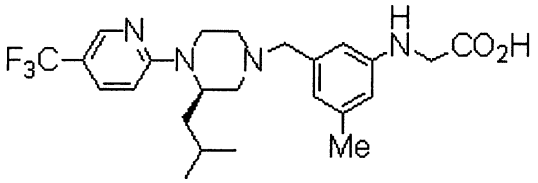
化合物 I-69



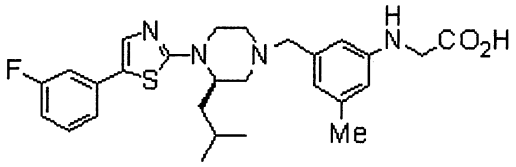
化合物 I-70



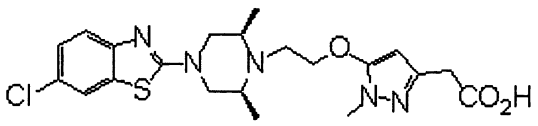
化合物 I-71



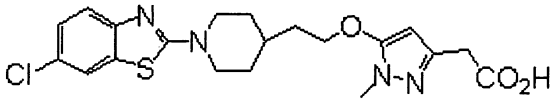
化合物 I-72



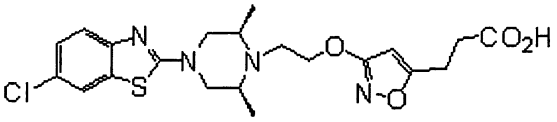
化合物 I-73



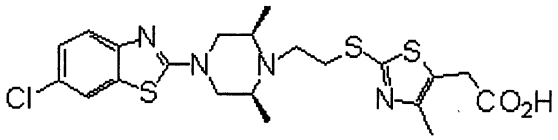
化合物 I-74



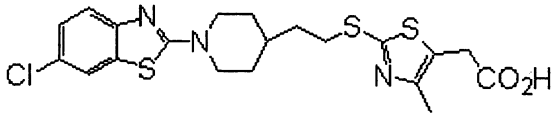
化合物 I-75



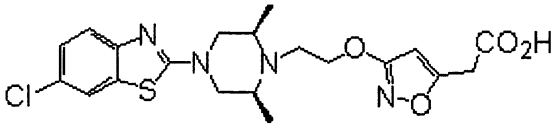
化合物 I-76



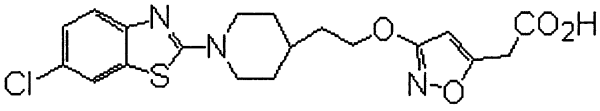
化合物 I-77



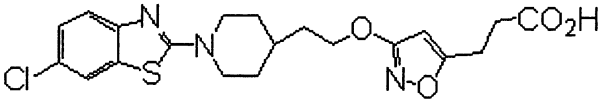
化合物 I-78



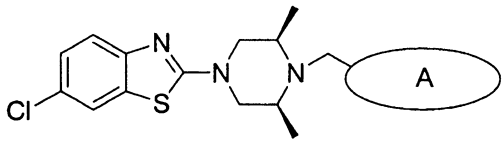
化合物 I-79

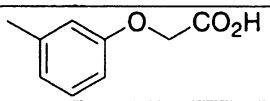
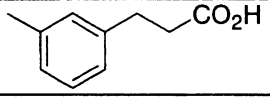
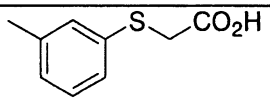
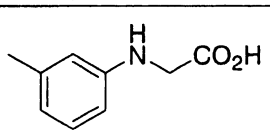
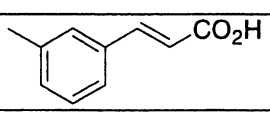


化合物 I-80

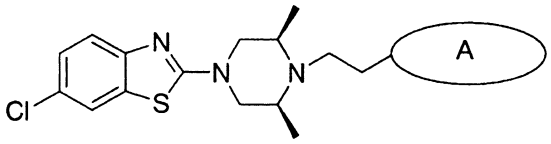


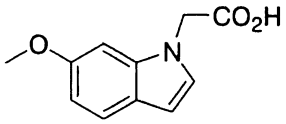
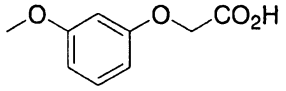
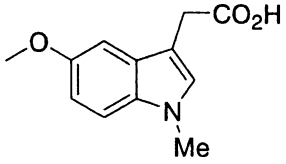
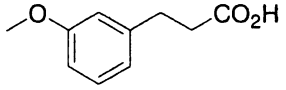
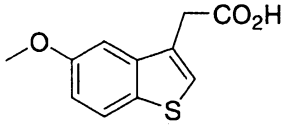
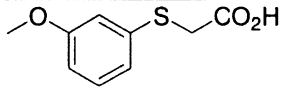
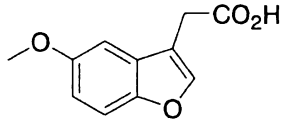
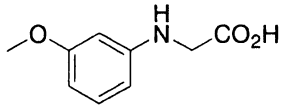
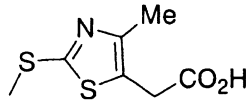
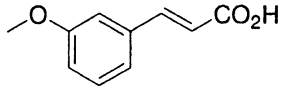
【表１】



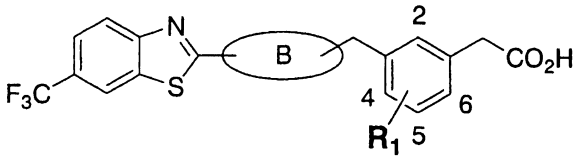
No.	A
X-1	
X-2	
X-3	
X-4	
X-5	

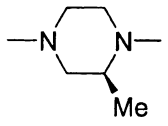
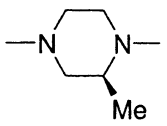
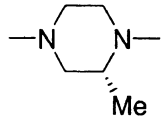
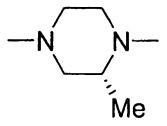
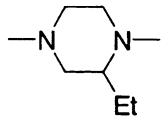
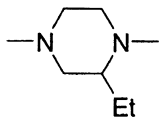
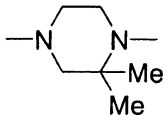
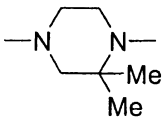
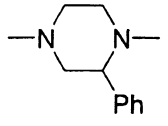
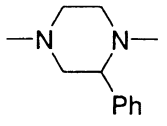
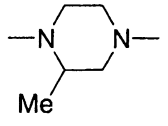
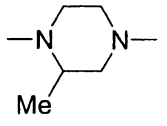
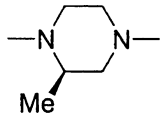
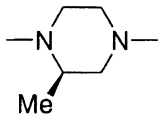
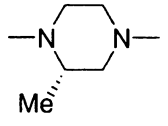
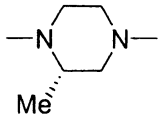
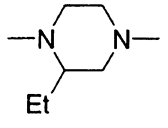
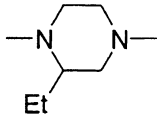
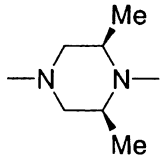
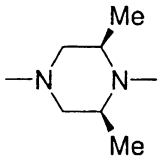
【表２】



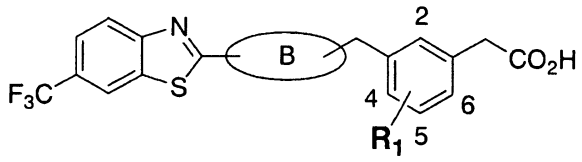
No.	A	No.	A
X-6		X-11	
X-7		X-12	
X-8		X-13	
X-9		X-14	
X-10		X-15	

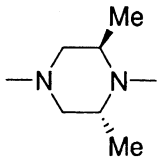
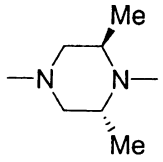
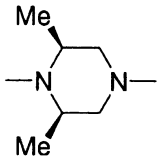
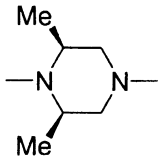
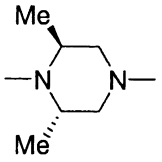
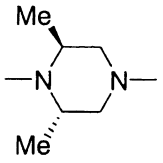
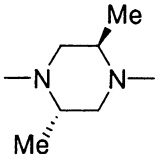
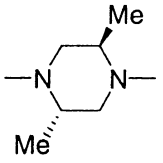
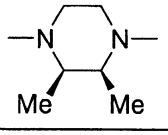
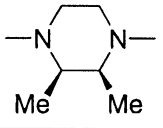
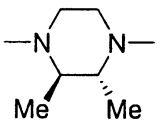
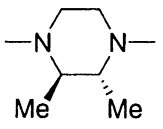
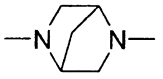
【表３】



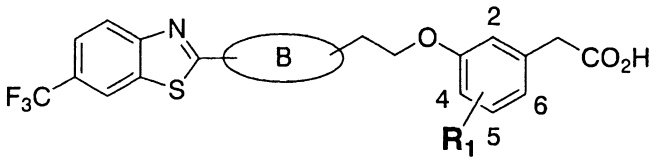
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-1	H		Y-18	5-Me	
Y-2	H		Y-19	5-Me	
Y-3	H		Y-20	5-Me	
Y-4	H		Y-21	5-Me	
Y-5	H		Y-22	5-Me	
Y-6	H		Y-23	5-Me	
Y-7	H		Y-24	5-Me	
Y-8	H		Y-25	5-Me	
Y-9	H		Y-26	5-Me	
Y-10	H		Y-27	5-Me	

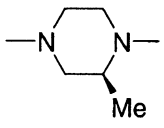
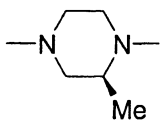
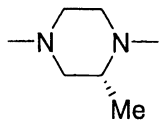
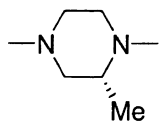
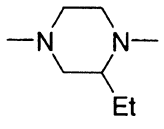
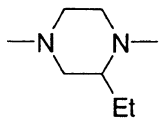
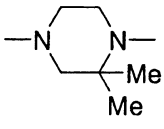
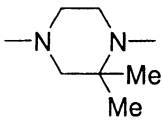
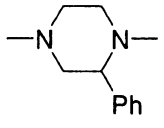
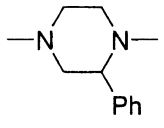
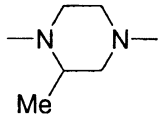
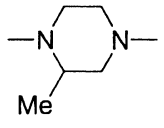
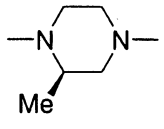
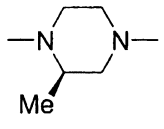
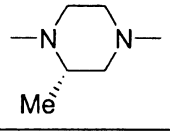
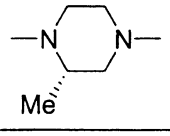
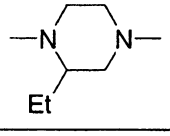
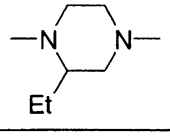
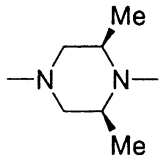
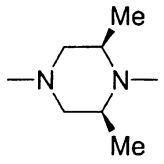
【表４】



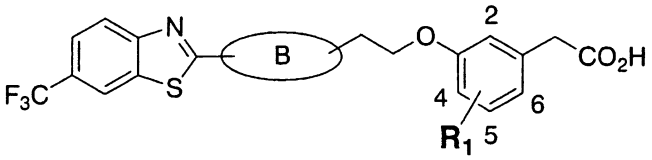
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-11	H		Y-28	5-Me	
Y-12	H		Y-29	5-Me	
Y-13	H		Y-30	5-Me	
Y-14	H		Y-31	5-Me	
Y-15	H		Y-32	5-Me	
Y-16	H		Y-33	5-Me	
Y-17	H		Y-34	5-Me	

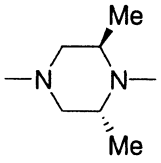
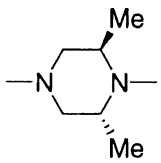
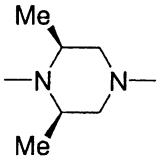
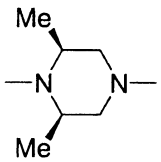
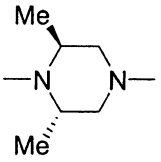
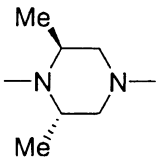
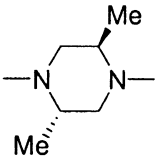
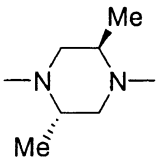
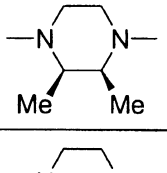
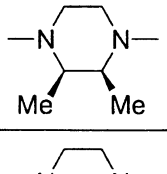
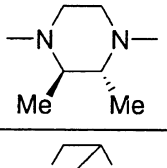
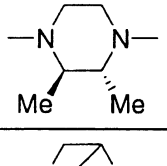
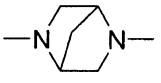
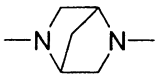
【表５】



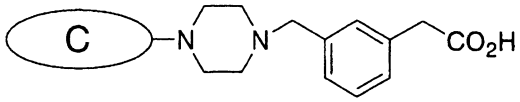
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-35	H		Y-52	4-Cl	
Y-36	H		Y-53	4-Cl	
Y-37	H		Y-54	4-Cl	
Y-38	H		Y-55	4-Cl	
Y-39	H		Y-56	4-Cl	
Y-40	H		Y-57	4-Cl	
Y-41	H		Y-58	4-Cl	
Y-42	H		Y-59	4-Cl	
Y-43	H		Y-60	4-Cl	
Y-44	H		Y-61	4-Cl	

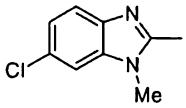
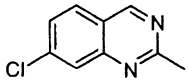
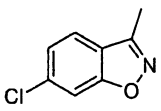
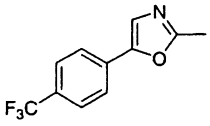
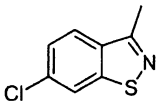
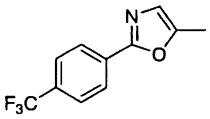
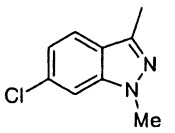
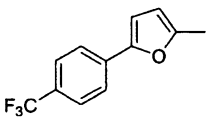
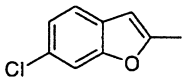
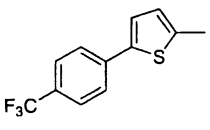
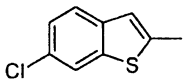
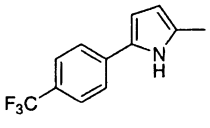
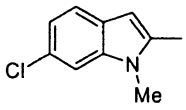
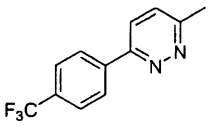
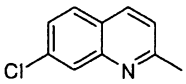
【表６】



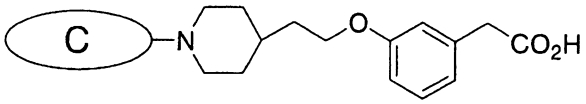
No.	R1	B	No.	R1	B
Y-45	H		Y-62	4-Cl	
Y-46	H		Y-63	4-Cl	
Y-47	H		Y-64	4-Cl	
Y-48	H		Y-65	4-Cl	
Y-49	H		Y-66	4-Cl	
Y-50	H		Y-67	4-Cl	
Y-51	H		Y-68	4-Cl	

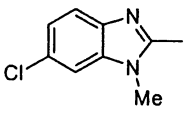
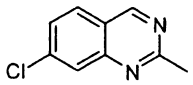
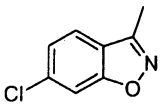
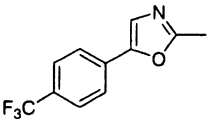
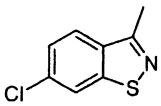
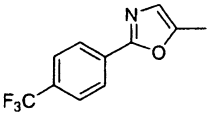
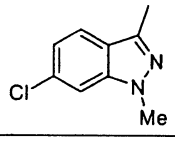
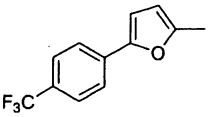
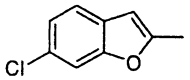
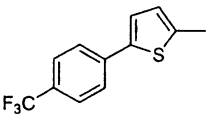
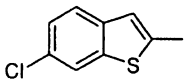
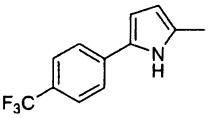
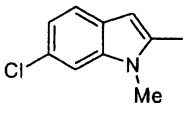
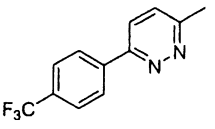
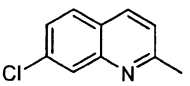
【表７】



No.	C	No.	C
Z-1		Z-9	
Z-2		Z-10	
Z-3		Z-11	
Z-4		Z-12	
Z-5		Z-13	
Z-6		Z-14	
Z-7		Z-15	
Z-8			

【表 8】



No.	C	No.	C
Z-16		Z-24	
Z-17		Z-25	
Z-18		Z-26	
Z-19		Z-27	
Z-20		Z-28	
Z-21		Z-29	
Z-22		Z-30	
Z-23			

試驗例 1 對 PPARδ 及 α 之轉錄活性化試驗

PPAR 基因轉錄活性化分析係使用由嵌合體(Chimera)轉錄因子之核內受體之活性檢測系。也即將屬於酵母的轉錄因子之 GAL4 之 DNA 結合域和受體之配體結合域之融合蛋白質表達的質體及報導(reporter)質體之 2 個質體暫時性地轉染在 CHO 細胞，利用報導質體所含編碼 GAL4 辨識序列

之啓動子的活性爲指標來檢測受體活性程度。

質體：人 PPARδ(hPPARδ)及 α(hPPARα)之配體結合領域(δ：aa139～C 末端;α：aa167～C 末端)，使用 Human Universal Quick-Clone cDNA(CLONTECH 公司製造)以 PCR 擴增而得。將擴增之 cDNA 各在 pCR2.1-TOPO 載體(Invitrogen 公司製造)亞選殖後，測序以確認鹼基序列。將所得各 cDNA 片段在 pBIND 載體(Promega 公司製造)中選殖，以構建表達酵母轉錄因子 GAL4 之 DNA 結合域之融合蛋白質的質體。報導質體使用 pG51uc 載體(Promega 公司製造)。

細胞培養及轉染：將 CHO 細胞在 10%FBS-αMEM 中培養。使用 96 穴平板(Costar 公司製造)，以胰蛋白酶處理，將分離之 CHO 細胞每穴種 20000 個，將上述所得 2 個質體每穴 25ng，依製造者指導書使用 FuGene 試藥(Roche 公司製造)進行轉染。

轉錄活性之測定：將上述轉染之 CHO 細胞在 DMSO 溶解，試驗化合物預先點漬 0.5μl 之各穴分注 100μl。細胞與試驗化合物一起在 CO_2 下培養 24 小時後，將螢光素酶發光基質畢卡基因 LT2.0(東洋油墨公司製造)每穴添加 100μl，測定螢光素酶活性。測定使用 LUMINOUS CT-9000D (DIA-IATRON 公司製造)。

PPARδ 乃自所得發光量，用 Excel 計算呈飽和發光量 1/2 量之試驗化合物的濃度，算出試驗化合物之 PPARδ 活性化作用之 EC_{50} 值。結果示於表 9。

【表 9】

實施例編號	EC_{50} (μM)		
	hPPARδ	hPPARα	hPPARγ
474	0.0045	0.35	0.20
503	0.91	1.5	>10
519	0.02	0.54	0.8
562	0.029	>10	1.9
590	0.026	>10	>10
597	0.0075	0.27	0.69
612	0.049	0.57	2.2
630	0.023	2.6	4.2
652	0.28	>10	>10
679	0.013	0.96	0.58
699	0.041	1.00	0.76
707	0.019	2.50	3.30
854	0.0044	>10	>10

試驗例 2　CYP2C9 酶抑制試驗

CYP2C9 酶抑制試驗係使用人肝微粒體，以 CYP2C9 典型反應之甲糖寧(Tolbutamide)4 位氫氧化活性爲指標施行。

反應條件爲如下：基質、5μM 甲糖寧(^{14}C 標識化合物);反應時間 30 分;反應溫度 37℃;蛋白濃度 0.25mg/mL(人肝微粒體、15pol、批號 210296、美國 XenoTech 公司製造)。

HEPES 緩衝液(pH7.4)中將蛋白(人肝微粒體)、藥物溶液、基質以上述組成添加，將屬於反應之輔酶之 NADPH 添加

以起始反應。在特定時間反應後，加 2N 鹽酸溶液以除去蛋白來中止反應。以氯仿萃取殘存基質藥物及生成代謝物，蒸除溶劑，以甲醇溶解。點在 TLC，以氯仿：甲醇：乙酸=90：10：1 展開，在呈像平板(imaging plate)接觸約 14～20 小時後，以 BAS2000 解析。就代謝物之甲糖寧 4 位氫氧化體之生成活性，以將藥物溶解之溶劑添加在反應系者爲對照組(100%)，算出加被檢藥物溶液之殘存活性(%)。

試驗例 3

代謝安定性

肝微粒體代謝安定性之評估：在 Tris-HCl 緩衝液(pH7.4)中添加 NADPH(終濃度 1mM，氧化的代謝場合)、肝微粒體(終濃度 0.5 mg protein/ml)及各化合物(終濃度 2μM)，於 37℃下反應 0 及 30 分。在與葡萄醣酸結合之場合，令 NADPH 代之以 UDPGA(終濃度 5mM)。添加 2 倍反應液之乙腈/甲醇=1/1(v/v)以停止反應後，離心上清液中化合物以 HPLC 測定。自 0 及 30 分值作比較算出代謝反應之消失量，而確認本發明化合物之代謝安定性。

試驗例 4

溶解性

令本發明化合物及測定溶劑(JP-2 液，含有 20mM 牛黃膽酸鈉之 JP-2 液)，於 37℃下攪拌 3 小時後，以 0.45μm 濾紙過濾，濾液之濃度以 HPLC 法測定，可確認本發明化合物之溶解性。

試驗例 5

毒性

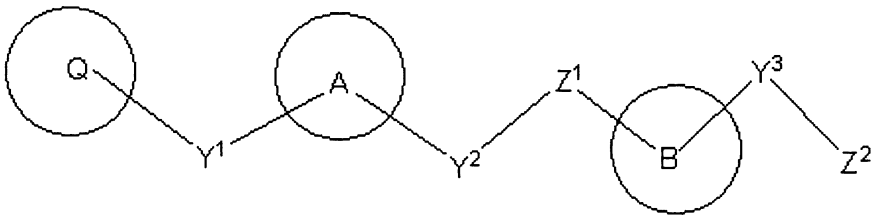
在大鼠中投與本發明化合物 (30～300mg/kg/day)。投與後確認大鼠死亡數、狀態、取食量、體重，施行病理組織學之檢查等。

再者，血液學之檢查係於投與數日後採血，處理血液後檢測 PT、APTT 及 Fbg。測定外因系血液凝固因子(F-II，F-V，F-VII，F-X)及內因系血液凝固因子(F-VIII，F-IX，F-XI，F-XII)之活性。外因系血液凝固因子及內因系血液凝固因子係在大鼠血漿中，添加各測定對象之因子缺乏血漿(Dadebehring Marburg 公司)以預培養後，測定 PT 測定法(外因系)及 APTT 測定法(內因系)中凝固時間。與對照群大鼠血漿混合，此血漿用 Owren's Veronal 緩衝液以倍數稀釋作成標準物質檢量線，用因子缺乏血漿測定凝固時間法，自凝固時間之檢量線可算出活性百分比，對無處理大鼠血漿之活性百分比可評估各凝固因子活性。

以上可確認本發明化合物之毒性。

五、中文發明摘要：

本發明爲提供如下式(I)：



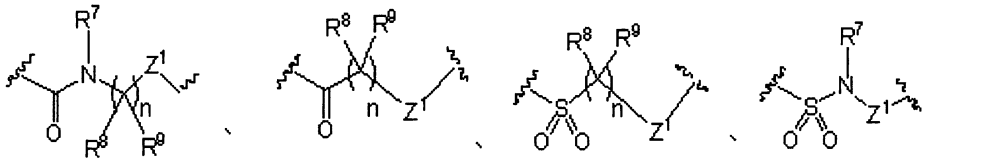
(I)

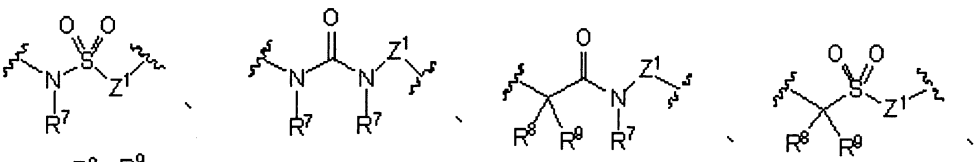
環 Q 爲可被取代之單環芳基、可被取代之單環雜芳基、可被取代之稠合芳基或可被取代之稠合雜芳基，

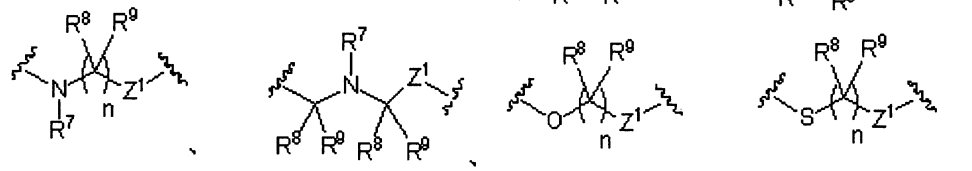
Y^1 爲單鍵或 $-NR^6-$ 等，

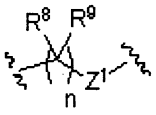
環 A 爲可被取代之非芳香族雜環二基，

式：$-Y^2Z^1-$ 爲







或 

之基，

R^7 各爲氫或可被取代之低烷基等，

R^8 及 R^9 各爲氫或可被取代之低烷基，n 爲 0～3 之整數，

Z^1 爲單鍵、O、S 或 NR^9，

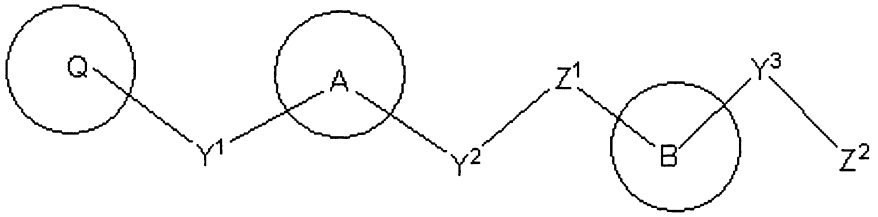
環 B 爲可被取代之芳香族碳環二基或可被取代之芳香族雜

環二基，

Y^3為單鍵、可被取代而可有-O-介入之低伸烷基或可被取代之低伸烯基等，Z^2為$COOR^3$等)之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of the following formula (I)：



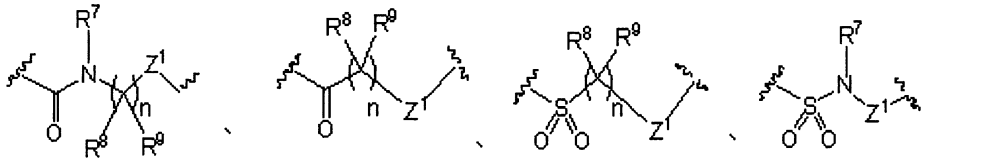
(I)

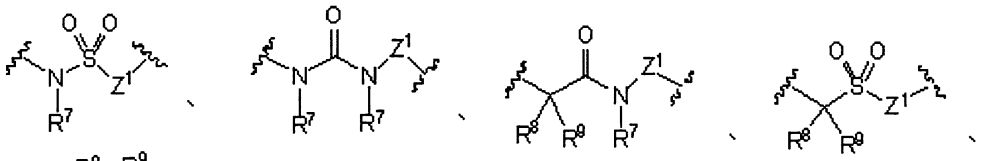
ring Q represents an optionally substituted monocyclic aryl group、an optionally substituted monocyclic heteroaryl group、an optionally substituted condensed aryl groupring or an optionally substituted condensed heteroaryl group、

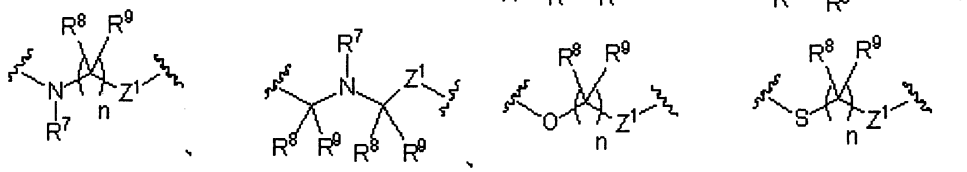
Y^1 represents a single bond or $-NR^6-$, etc.,

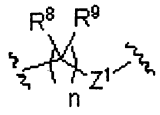
ring A represents an optionally substituted non-aromatic heterocyclic diyl group,

formula-Y^2Z^1- represents a group of the following formula:







or 

each of the R^7 represents a hydrogen atom or an optionally substituted lower alkyl group, etc.,

each of the R^8 and R^9 represent a hydrogen atom or an optionally

substituted lower alkyl group, n is an integer of 0～3,

Z^1 represents a single bond, O, S or NR^9,

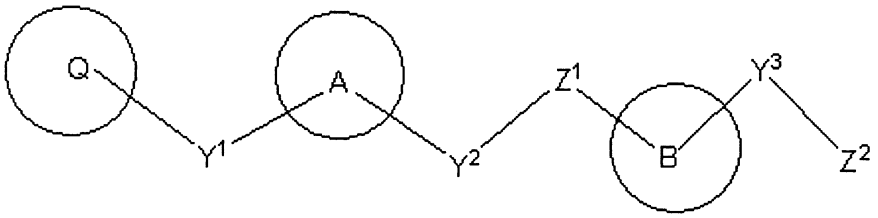
ring B represents an optionally substituted aromatic carbon cyclo diyl group, or an optionally substituted aromatic heterocyclo diyl group,

Y^3 represents a single bond, a lower alkylene group that optionally substituted and may mediated with -O-, or an optionally substituted lower alkenylene group, etc., Z^2 represent $COOR^3$, etc.),

or the pharmaceutical acceptable salt thereof or the solvate thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下式(I)之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，



(I)

環 Q 爲可被取代之單環芳基、可被取代之單環雜芳基、可被取代之稠合芳基或可被取代之稠合雜芳基(但環 Q 不爲未取代 11H-二苯并[b，e]-吖庚因-6-基)，

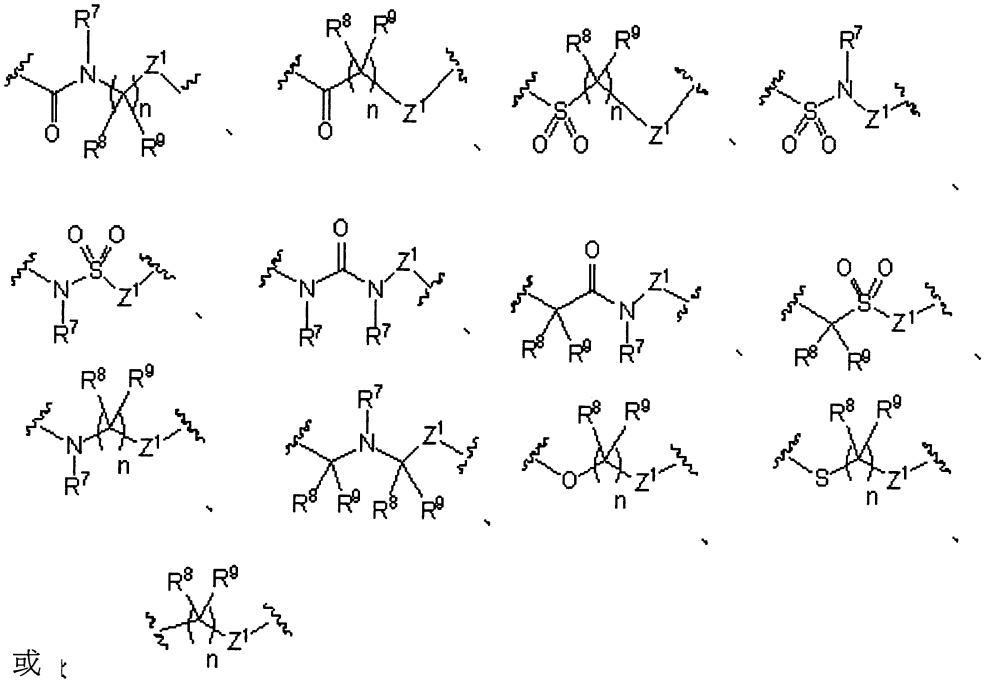
Y^1 爲單鍵、-NR^6-或-NR^6-CO-(R^6爲氫或可被取代之低烷基)，

但環 Q 爲未取代單環芳基時，Y^1 爲-NR^6-CO-，

環 Q 爲單環芳基且 Y^1 爲單鍵時，環 Q 爲鹵化烷基之已取代苯基，

環 A 爲可被取代之非芳香族雜環二基(但當 Y^1 爲單鍵時，環 Q 與環 A 構成之氮原子結合)，

式：-Y^2Z^1-爲



或

之基(但-Y^2Z^1-不爲-SO_2-，環Q爲未取代苯并噻唑-2-基或苯并噁唑-2-基時，-Y^2Z^1-不爲-CH_2-CH_2-O-或-O-)，

R^7各爲氫、可被取代之低烷基或可被取代之環烷基，

R^8及R^9各爲氫或可被取代之低烷基，

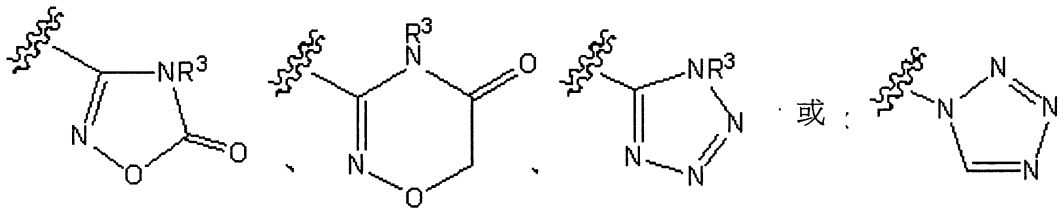
n爲0～3之整數，

Z^1爲單鍵、-O-、-S-或-NR^9-(R^9爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之醯基、可被取代之低烷磺醯基或可被取代之芳磺醯基)，

環B爲可被取代之芳香族碳環二基或可被取代之芳香族雜環二基，

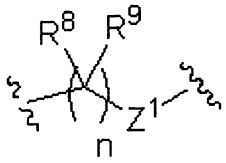
Y^3爲單鍵、可有取代而可有-O-介入之低伸烷基、可有-O-介入之環伸烷基或可被取代之低伸烯基，

Z^2爲COOR^3、C(=NR^3)$NR^{14}OR^{15}$、CONHCN、



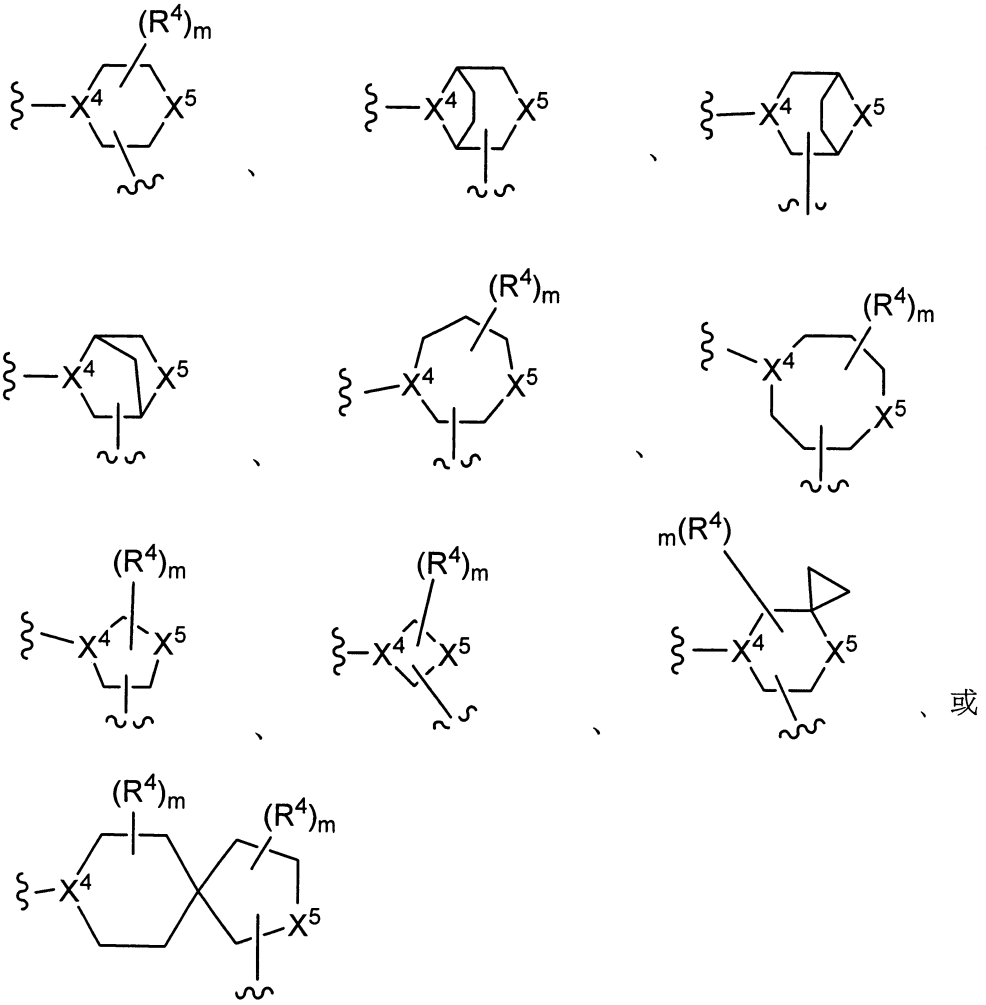
(R^3、R^{14}及R^{15}各爲氫、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之芳基或可被取代之雜芳基)，

(但式：$-Y^2Z^1-$爲



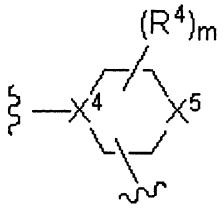
之基，n爲0，Z^1爲單鍵場合除外)。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環A爲



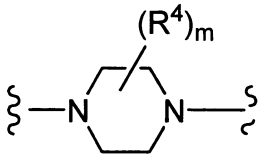
[X^4為N或CR^5(R^5為氫或可被取代之低烷基)，X^5為O、S、NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)，但X^4為CR^5且X^5為$CR^{17}R^{18}$之場合除外，R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，m為0～2之整數，X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合，X^5為NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$之場合，該另一鍵結也可與X^5結合]之基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環 A 爲



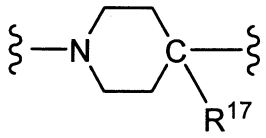
[X^4 爲 N 或 CR^5(R^5 爲氫或可被取代之低烷基)，X^5 爲 NR^{16} 或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18} 各爲氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)，R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，m 爲 0～2 之整數，X^4 之鍵結與 Y^1 結合，另一鍵結與 Y^2 結合，該另一鍵結也可與 X^5 結合]之基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環 A 爲



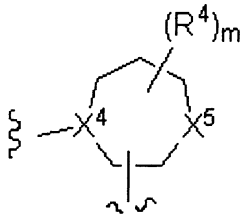
(R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，m 爲 1 或 2 之整數)之基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環 A 爲



(R^{17}為可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基，N之鍵結與Y^1結合，C之鍵結與Y^2結合)之基。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環A為

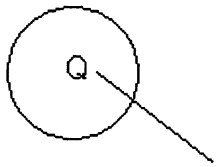


[X^4為N或CR^5(R^5為氫或可被取代之低烷基)，X^5為NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)，但X^4為CR^5且X^5為$CR^{17}R^{18}$之場合除外，R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，m為0～2之整數，X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合，該另一鍵結也可與X^5結合]之基。

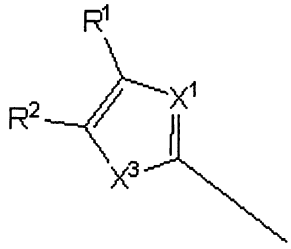
7. 如申請專利範圍第1或2項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環Q為已取代稠合雜芳基。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環 Q 爲已取代苯并呋喃基、已取代苯并噻吩基、已取代苯并吡咯基、已取代苯并噁唑基、已取代苯并異噁唑基、已取代苯并噻唑基、已取代苯并異噻唑基、已取代苯并咪唑基或已取代苯并吡唑基。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：



爲式：



[式中，

R^1 爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，

R^2 爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基、或

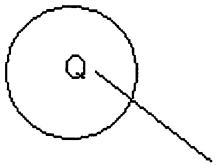
R^1 及 R^2 可與隣接碳原子和以 X^1 及 X^3 爲構成原子之 5 員環形成已取代稠合雜芳基，

X^1 爲 N 或 CR^{10}，

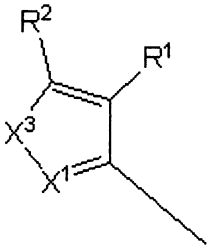
X^3 爲 NR^{11}、O 或 S，

(R^{10} 及 R^{11} 各爲氫或可被取代之低烷基)]基。

10.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：



爲式：



[式中，

R^1 爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，

R^2 爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基，或

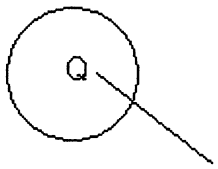
R^1 及 R^2 可與隣接碳原子和以 X^1 及 X^3 爲構成原子之 5 員環形成已取代稠合雜芳基，

X^1 爲 N 或 CR^{12}，

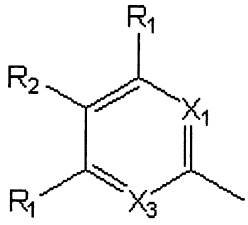
X^3 爲 NR^{13}、O 或 S，

(R^{12} 及 R^{13} 各爲氫或可被取代之低烷基)]基。

11.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：



爲式：



[式中，

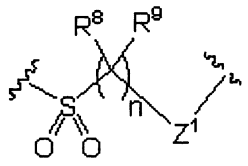
R^1各爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基、

R^2爲鹵素、可被取代之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳氧基、可被取代之芳硫基或可被取代之雜芳基，

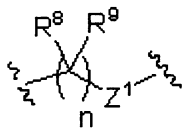
X^1爲 N 或 CR^{19}，

X^3爲 N 或 CR^{20}(R^{19}及 R^{20}各爲氫或可被取代之低烷基，但 X^1或 X^3一者爲 N)]之基。

12.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：$-Y^2Z^1-$爲



或



之基，

R^8及R^9各爲氫或低烷基，

n爲0～2之整數，

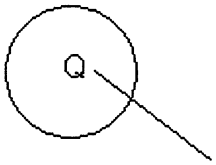
Z^1爲單鍵、-O-或-S-。

13.如申請專利範圍第1或2項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中環B爲可被取代之伸苯基、可被取代之吲哚二基、可被取代之苯并呋喃二基、可被取代之苯并噻吩二基、可被取代之呋喃二基或可被取代之噻吩二基。

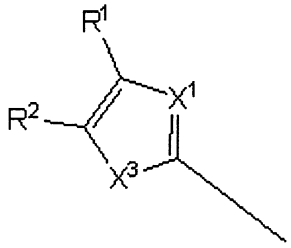
14.如申請專利範圍第1或2項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中Y^3爲單鍵、可被取代之低伸烷基、-O-可被取代之低伸烷基或可被取代之低伸烯基。

15.如申請專利範圍第1或2項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中Z^2爲$COOR^3$(R^3爲氫或可被取代之低烷基)。

16.如申請專利範圍第1項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：



爲式：



[式中，

R^1為氫，

R^2為可被取代之芳基，或

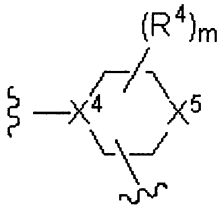
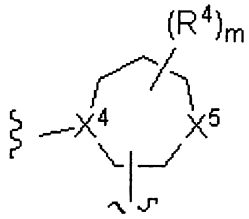
R^1及R^2可與隣接碳原子和以X^1及X^3為構成原子之5員環形成已取代稠合雜芳基，

X^1為N或CR^{10}(R^{10}為氫)，

X^3為O或S]之基，

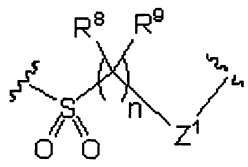
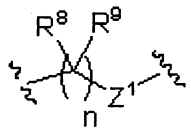
Y^1為單鍵，

環A為


、或


[X^4為N，X^5為NR^{16}或$CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)，R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，m為0～2之整數，X^4之鍵結與Y^1結合，另一鍵結與Y^2結合，該另一鍵結也可與X^5結合]之基，

式：$-Y^2Z^1-$為


或


之基，

R^8及R^9各爲氫或低烷基，

n爲0～2之整數，

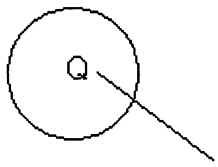
Z^1爲單鍵、-O-或-S-，

環B爲可被取代之伸苯基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)、可被取代之呋喃二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)或可被取代之噻吩二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)，

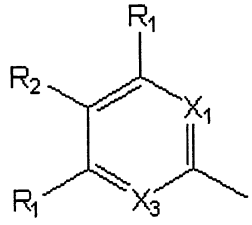
Y^3爲單鍵、可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)、-O-可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、可被取代之低伸烯基(取代基爲低伸烷基或鹵素)，

Z^2爲$COOR^3$(R^3爲氫或低烷基)。

17.如申請專利範圍第1項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中式：



爲式：



(式中，

R^1各爲氫、鹵素、羥基、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，

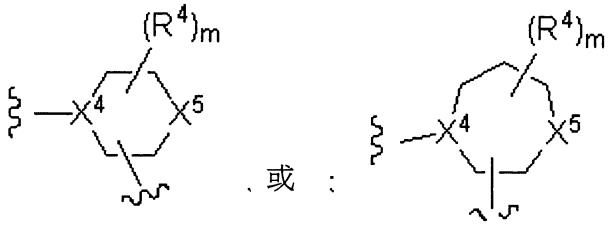
R^2為可被取代之烷基或可被取代之芳基，

X^1為 N 或 CR^{19}，

X^3為 N 或 CR^{20}(R^{19}及 R^{20}各為氫或可被取代之低烷基，但 X^1或 X^3之一為 N)]之基，

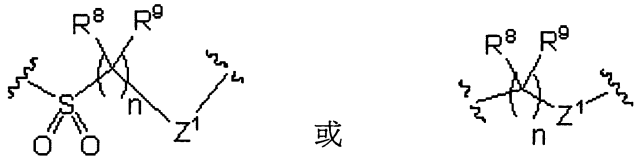
Y^1為單鍵，

環 A 為



[X^4為 N，X^5為 NR^{16}或 $CR^{17}R^{18}$(R^{16}～R^{18}各為氫、可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基)，R^4各為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，m 為 0～2 之整數，X^4之鍵結與 Y^1結合，另一鍵結與 Y^2結合，該另一鍵結也可與 X^5結合]之基，

式：$-Y^2Z^1-$為



之基，

R^8及 R^9各為氫或低烷基，

n 為 0～2 之整數，

Z^1 爲單鍵、-O-或-S-，

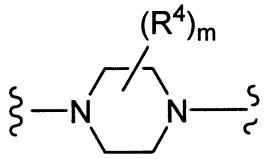
環 B 爲可被取代之伸苯基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)、可被取代之呋喃二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)或可被取代之噻吩二基(取代基爲鹵素、低烷基或低烷氧基)，

Y^3 爲單鍵、可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)、-O-可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)、可被取代之低伸烯基(取代基爲低伸烷基或鹵素)，

Z^2 爲 $COOR^3$(R^3 爲氫或低烷基)。

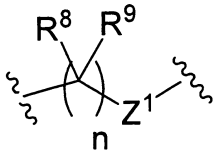
18.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中 Y^1 爲單鍵，

環 A 爲



(R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，m 爲 1 或 2 之整數)之基，

式：$-Y^2Z^1-$ 爲



之基，

R^8 及 R^9 各爲氫或低烷基，

n 爲 1～2 之整數，

Z^1 爲單鍵或 -O-，

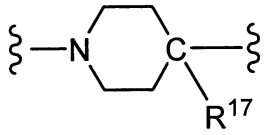
環 B 爲可被取代之伸苯基，

Y^3 爲可被取代之低伸烷基(取代基爲鹵素或低伸烷基)或 -O- 可被取代之低伸烷基(取代基爲低伸烷基或鹵素)，

Z^2 爲 $COOR^3$(R^3 爲氫或低烷基)。

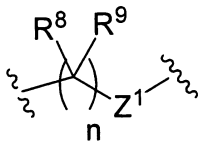
19.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物，其中 Y^1 爲單鍵，

環 A 爲



(R^{17} 爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基，N 之鍵結與 Y^1 結合，C 之鍵結與 Y^2 結合)之基，

式：$-Y^2Z^1-$ 爲



之基，

R^8 及 R^9 各爲氫或低烷基，

n 爲 2，

Z^1 爲 -O-，

環 B 爲可被取代之伸苯基，

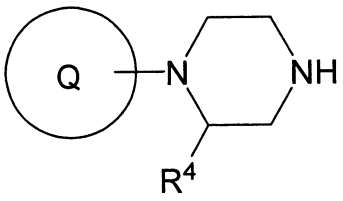
Y^3為可被取代之低伸烷基(取代基為鹵素或低伸烷基)或-O-可被取代之低伸烷基(取代基為低伸烷基或鹵素)，

Z^2為 $COOR^3$(R^3為氫或低烷基)。

20.一種醫藥組成物，內含如申請專利範圍第1～20項中任一項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物為有效成分。

21.一種預防及/或治療過氧化物酶體增殖活性化受體相關疾病之醫藥組成物，內含如申請專利範圍第1～20項中任一項之化合物、其製藥容許鹽或其溶劑合物為有效成分。

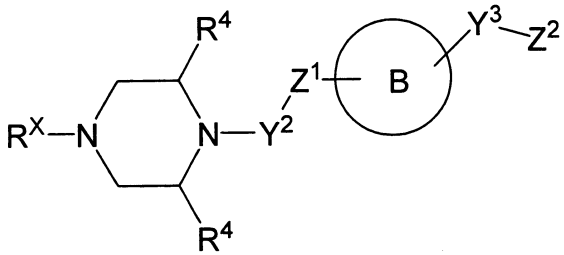
22.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，



(式中，環Q之定義如申請專利範圍第1項所示，

R^4為鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基)。

23.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，

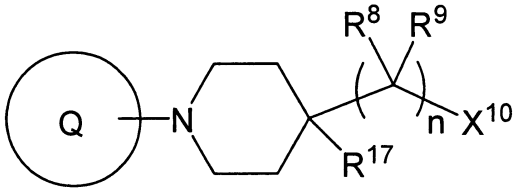


(式中，Y^2、Z^1、環B、Y^3、Z^2之定義如申請專利範圍第

1 項所示，

R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基、可被取代之低烷氧基或可被取代之芳基，R^X 爲氫或胺基保護基)。

24.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，



(式中，環 Q 之定義如申請專利範圍第 1 項所示，

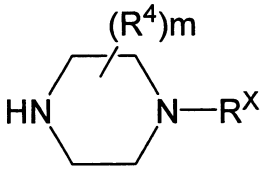
R^{17} 爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基，

R^8 及 R^9 各爲氫或低烷基，

n 爲 1～3 之整數，

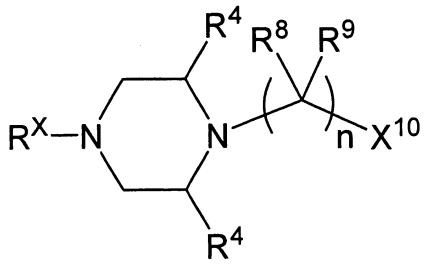
X^{10} 爲鹵素或羥基)。

25.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，



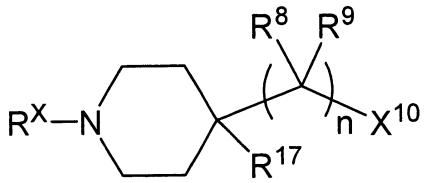
(式中，R^4 各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，m 爲 1 或 2，R^X 爲氫或胺基保護基)。

26.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，



(式中，R^4各爲鹵素、可被取代之低烷基、可被取代之低烯基、可被取代之低炔基或可被取代之低烷氧基，R^8及R^9各爲氫或低烷基，n爲1～3之整數，R^X爲氫或胺基保護基，X^{10}爲羥基或鹵素)。

27.一種如下式之化合物、其鹽、或其溶劑合物，



(式中，R^{17}爲可被取代之低烷基、氰基、可被取代之非芳香族雜環基、可被取代之雜芳基、可被取代之胺基、可被取代之低烷氧基、芳基低烷基或可被取代之環烷基、

R^8及R^9各爲氫或低烷基，

n爲1～3之整數，

X^{10}爲鹵素或羥基，R^X爲氫或胺基保護基)。

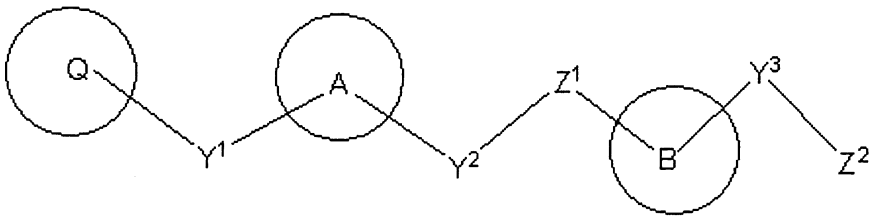
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

200804323

修正 補充 96年2月6日
PD1061161

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：95131733

※申請日期：　　※IPC分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

具有PPAR激動劑活性之衍生物

DERIVATIVES HAVING PPAR AGONIST ACTIVITY

二、申請人：（共 2 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

1.醫藥分子設計研究所股份有限公司(株式会社医薬分子設計研究所)
INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.

2.鹽野義製藥股份有限公司(塩野義製薬株式会社)
SHIONOGI & CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

1.板井昭子/ITAI, AKIKO

2.鹽野元三(塩野元三)/SHIONO, MOTOZO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

1.日本國東京都文京區本鄉 5 丁目 24 番 5 號 角川本鄉大樓 4F
Kadokawa Hongo Bldg. 4F 5-24-5 Hongo, Bunkyo-ku Tokyo Japan

2.日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號
1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國　籍：（中文/英文）

1.日本/Japan

2.日本/Japan