

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6976691号
(P6976691)

(45) 発行日 令和3年12月8日 (2021. 12. 8)

(24) 登録日 令和3年11月12日 (2021. 11. 12)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/4704 (2006. 01) A 6 1 K 31/4704
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01) A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 31/06 (2006. 01) A 6 1 P 31/06

請求項の数 14 (全 357 頁)

(21) 出願番号	特願2017-22803 (P2017-22803)	(73) 特許権者	000206956
(22) 出願日	平成29年2月10日 (2017. 2. 10)		大塚製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2017-141224 (P2017-141224A)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(43) 公開日	平成29年8月17日 (2017. 8. 17)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	令和2年1月15日 (2020. 1. 15)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	特願2016-23873 (P2016-23873)	(74) 代理人	100126778
(32) 優先日	平成28年2月10日 (2016. 2. 10)		弁理士 品川 永敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
		(72) 発明者	清水 洋
			大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
			大塚製薬株式会社内
		(72) 発明者	川野 芳和
			大阪府大阪市中央区大手通3-2-27
			大塚製薬株式会社内

最終頁に続く

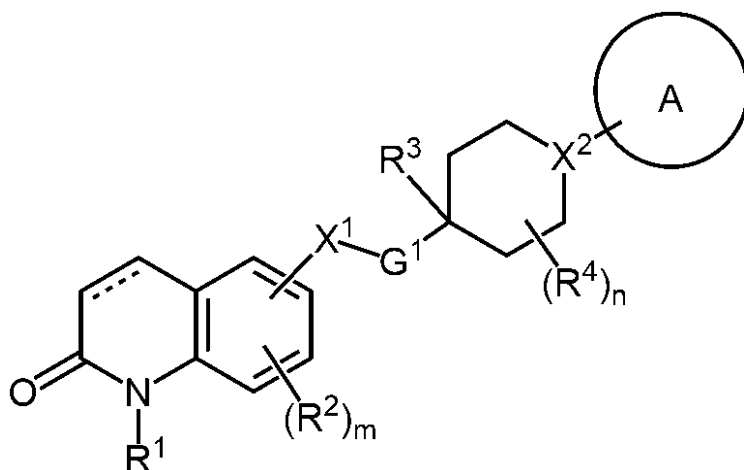
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)：

【化1】



[式中、
 R^1 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、又は
- (3) 低級アルキル基

を示し；

R^2 は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (3) 低級アルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ヒドロキシ基

10

を示し；

m は、0 から 3 の整数を示し；

m が 2 又は 3 の場合、 R^2 はそれぞれ異なってもよく；

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

R^5 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、又は
- (3) 低級アルカノイル基

を示し；

20

G^1 は、低級アルキレン基を示し；

R^3 は、

- (1) 水素原子、
- (2) カルボキシ基、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 1 以上のヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基、
- (5) シアノ基、
- (6) (a) 低級アルキル基、及び
- (b) $-C(=O)-R^6$

から独立して選ばれる 1 又は 2 の基を有していてもよいアミノ基、又は

30

- (7) $-O-R^7$

を示し；

R^6 は、

- (1) 低級アルコキシ基、又は
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基を示し；

R^7 は、

- (1) 水素原子、
- (2) アミノ基、
- (3) 低級アルカノイル基、又は
- (4) 低級アルキル基

40

を示し；

R^4 は、

- (1) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ基、
- (4) 低級アルキル基、
- (5) オキシ基、
- (6) $-O-R^8$ 、又は
- (7) $-O-C(=O)-R^9$

50

を示し；

R^8 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) $-PH(=O)OH$ 、又は
- (4) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシ基を有していてもよいベンジル基

を示し；

R^9 は、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) $-G^2-COOH$ 、
- (3) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ピラジニル基

を示し；

G^2 は、低級アルキレン基を示し；

n は、0 から 8 の整数を示し；

n が 2 以上の場合、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び G^2 はそれぞれ互いに異なってもよく、
 R^4 は同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 は、N 又は CH を示し；

X^2 が CH の場合、その H は R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおり
 であり、他の R^4 と異なってもよく；

環 A は、

- (1) 1 以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は
- (2) 1 以上の置換基を有していてもよい複素環基

を示し；

式：

【化 2】



30

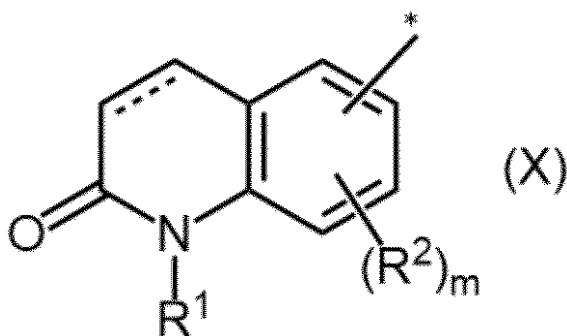
で表される部分は、単結合又は二重結合を示す。]

で表される化合物又はその塩及び薬学的に許容可能な担体を含む、結核を診断、予防及び
 ／又は治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

一般式 (1) における部分構造 (X)：

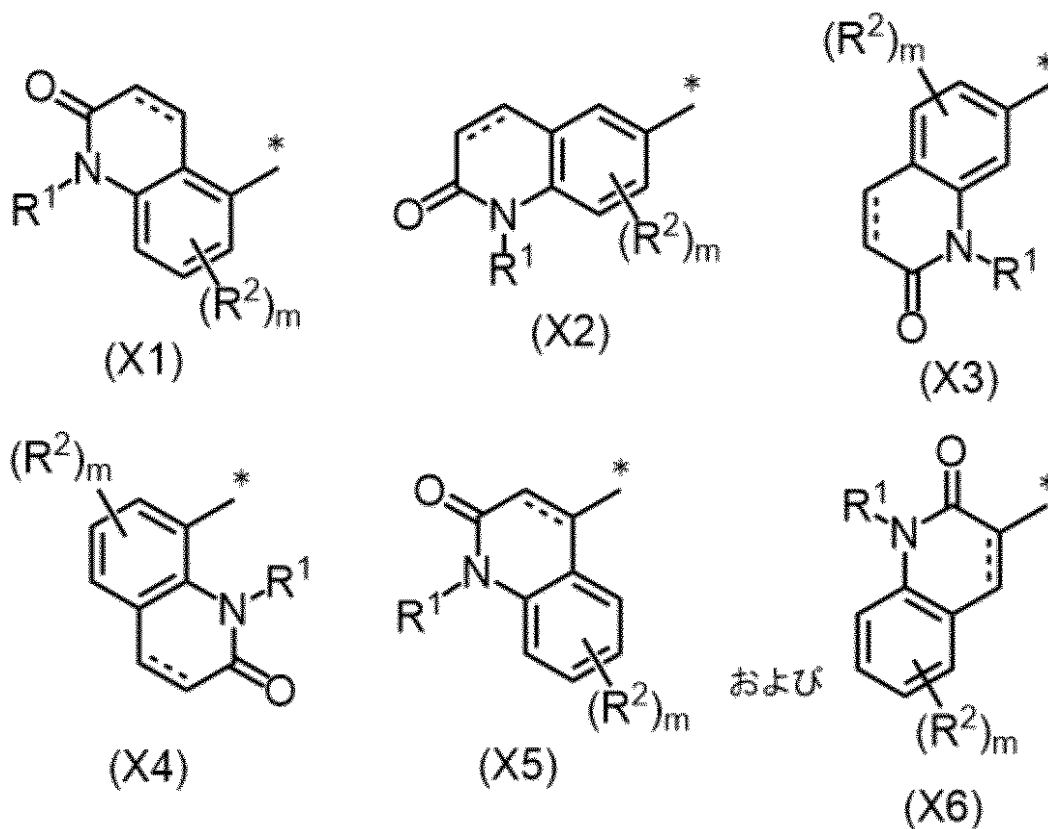
【化 3】



40

[式中、*は X^1 への結合点であり、他の記号は請求項 1 に記載のとおりである]
 が以下の式 (X1) ~ (X6)：

【化 4】



10

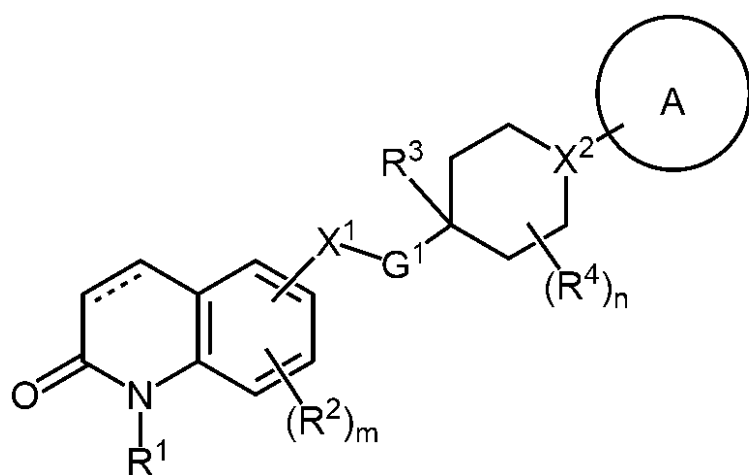
20

〔式中、記号は請求項 1 に記載のとおりである〕
 からなる群から選ばれる構造のいずれかである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

一般式 (1) :

【化 5】



30

40

〔式中、
 R^1 は、
 (1) 水素原子、
 (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、又は
 (3) 低級アルキル基
 を示し；
 R^2 は、
 (1) ハロゲン原子、

50

- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (3) 低級アルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ヒドロキシ基

を示し；

m は、0 から 3 の整数を示し；

m が 2 又は 3 の場合、 R^2 はそれぞれ異なってもよく；

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

R^5 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、又は
- (3) 低級アルカノイル基

を示し；

G^1 は、低級アルキレン基を示し；

R^3 は、

- (1) 水素原子、
- (2) カルボキシ基、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 1 以上のヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基、
- (5) シアノ基、
- (6) (a) 低級アルキル基、及び
(b) $-C(=O)-R^6$

から独立して選ばれる 1 又は 2 の基を有していてもよいアミノ基、又は

- (7) $-O-R^7$

を示し；

R^6 は、

- (1) 低級アルコキシ基、又は
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基を示し；

R^7 は、

- (1) 水素原子、
- (2) アミノ基、
- (3) 低級アルカノイル基、又は
- (4) 低級アルキル基

を示し；

R^4 は、

- (1) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ基、
- (4) 低級アルキル基、
- (5) オキシ基、
- (6) $-O-R^8$ 、又は
- (7) $-O-C(=O)-R^9$

を示し；

R^8 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) $-PH(=O)OH$ 、又は
- (4) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシ基を有していてもよいベンジル基

10

20

30

40

50

を示し；

R^9 は、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) $-G^2-COOH$ 、
- (3) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ピラジニル基

を示し；

G^2 は、低級アルキレン基を示し；

n は、0 から 8 の整数を示し；

n が 2 以上の場合、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び G^2 はそれぞれ互いに異なってもよく、
 R^4 は同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 は、N 又は CH を示し；

X^2 が CH の場合、その H は R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおり
であり、他の R^4 と異なってもよく；

環 A は、

- (1) 1 以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は
- (2) 1 以上の置換基を有していてもよい複素環基

を示し；

式：

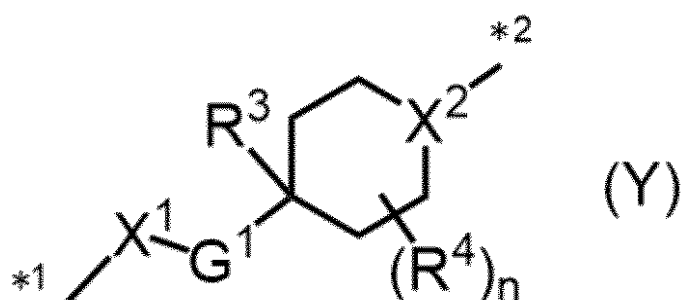
【化 6】



で表される部分は、単結合又は二重結合を示し；

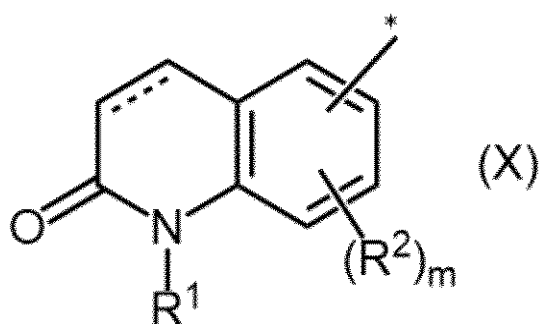
一般式 (1) における部分構造 (Y)：

【化 7】



{式中、*1 は一般式 (1) における部分構造 (X)：

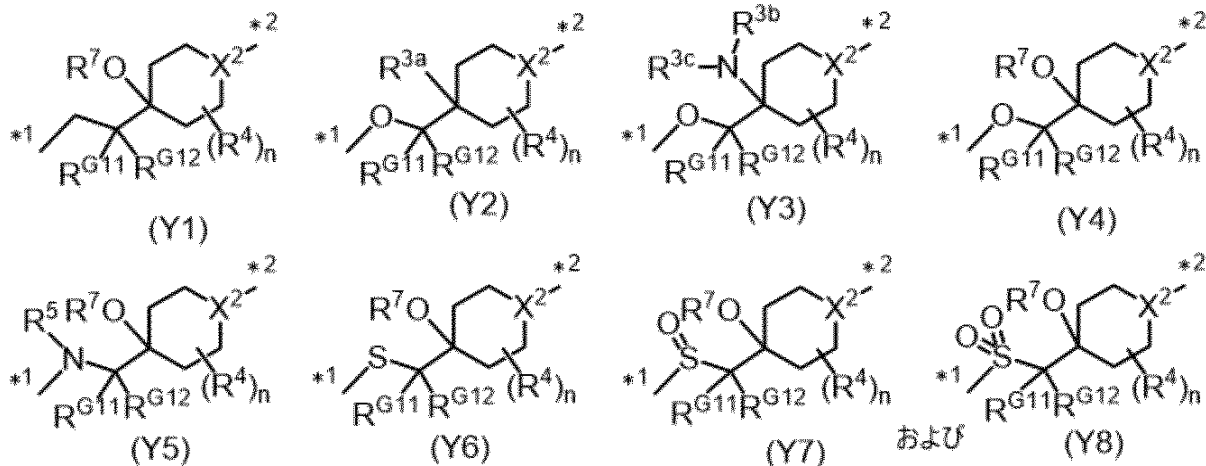
【化 8】



(式中、* は X^1 への結合点である)

への結合点であり、*2 は環 A への結合点であり、他の記号は前記のとおりである}
が以下の式 (Y1) ~ (Y8)：

【化 9】



{式中、 R^{3a} は(1)水素原子、(2)カルボキシ、(3)ハロゲン原子、(4)1以上のヒドロキシを有していてもよい低級アルキル又は(5)シアノであり；

R^{3b} および R^{3c} はそれぞれ独立して(1)水素原子、(2)低級アルキル又は(3) $-C(=O)-R^6$ であり；

R^{G11} および R^{G12} はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルであり；

R^{G11} および R^{G12} における炭素原子の総数は0～5であり；

他の記号は前記のとおりである}

からなる群から選ばれる構造のいずれかである]

で表される化合物又はその塩及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

一般式(1)において環Aが：

- (a) ハロゲン原子；
- (b) シアノ；
- (c) ニトロ；
- (d) ヒドロキシ；
- (e) (i) ハロゲン原子、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) 低級アルコキシ、及び
- (iv) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシから独立して選ばれる1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル；
- (f) (i) ハロゲン原子、
- (ii) 同一又は異なる1以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコキシ、
- (iii) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ、
- (iv) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる1以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基、及び
- (v) 同一又は異なる1又は2の低級アルキルを有していてもよいアミノから独立して選ばれる1以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ；
- (g) 低級アルコキシカルボニル；
- (h) 低級アルキルスルファニル；
- (i) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；
- (j) アリールオキシ；及び
- (k) (i) ハロゲン原子、
- (ii) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、及び

(i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコキシから独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシから独立して選ばれる 1 ～ 5 の置換基を有していてもよい、アリール又は複素環基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

一般式 (1) において R^1 が水素原子である、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

一般式 (1) において R^2 がハロゲン原子である、請求項 3 ～ 5 のいずれか記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

一般式 (1) において m が 0、1 又は 2 である、請求項 3 ～ 6 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 8】

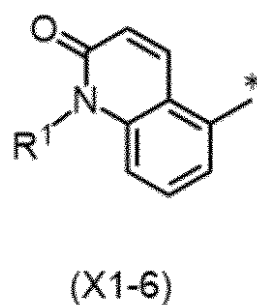
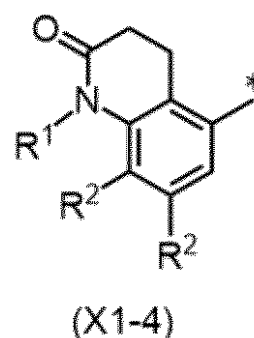
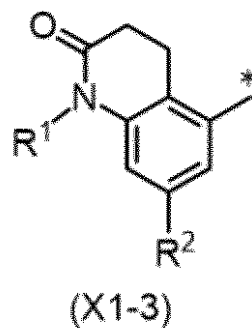
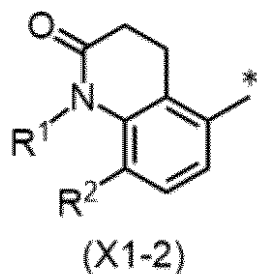
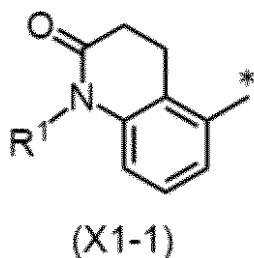
一般式 (1) において n が 0、1 又は 2 である、請求項 3 ～ 7 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 9】

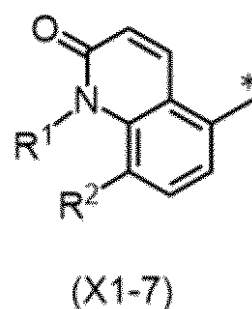
一般式 (1) における部分構造 (X) が式 (X 1 - 1)、(X 1 - 2)、(X 1 - 3)、(X 1 - 4)、(X 1 - 6) 及び (X 1 - 7) :

【化 1 0】

20



および



30

[式中、*は X^1 への結合点であり；

40

R^1 は水素原子であり；

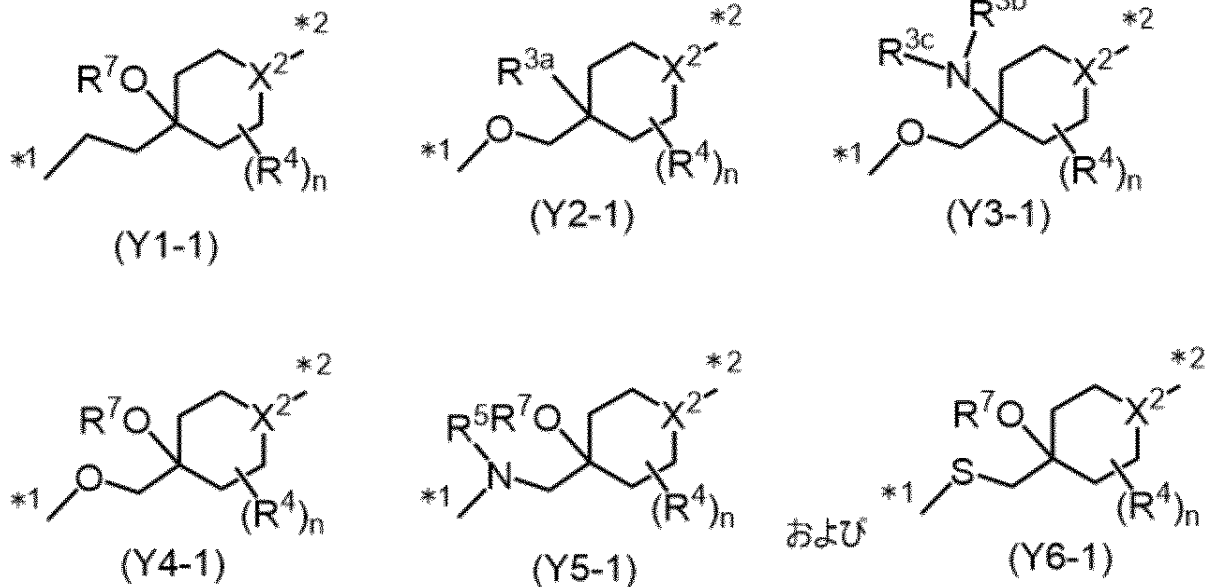
R^2 は (1) ハロゲン原子及び (2) 低級アルキルから選択される置換基であり；

但し、 R^2 が複数であってもよい場合、それぞれ互いに異なってもよい]

からなる群から選ばれる式の構造であり、

一般式 (1) における部分構造 (Y) が式 (Y 1 - 1)、(Y 2 - 1)、(Y 3 - 1)、(Y 4 - 1)、(Y 5 - 1) 及び (Y 6 - 1) :

【化 1 1】



[式中、*1は一般式(1)における部分構造(X)への結合点であり；

*2は環Aへの結合点であり；

R⁵は水素原子であり；

R^{3a}は(1)水素原子又は(2)ハロゲン原子であり；

R^{3b}およびR^{3c}はそれぞれ水素原子であり；

R⁷は水素原子であり；

R⁴は(1)ハロゲン原子、(2)−O−R⁸、(3)−O−C(=O)−R⁹及び(4)シアノから選択される置換基であり；

R⁸は(1)水素原子又は(2)低級アルキルであり；

R⁹は(1)低級アルキル又は(2)低級アルコキシであり；

nは0～2の整数であり；

nが2である場合、R⁴、R⁸及びR⁹はそれぞれ互いに異なってもよく、R⁴は同一の炭素原子上に置換してもよく；

X²はN又はCHであり；

但し、X²がCHの場合、そのHはR⁴で置換されていてもよく、該R⁴は前記定義のとおりであり、他のR⁴と異なってもよく；

環Aは：

(1) (a) ハロゲン原子；

(b) (i) 1以上のハロゲン原子及び(ii) 1以上の低級アルコキシを有していてもよい、低級アルコキシ；及び

(c) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる1以上の低級アルコキシを有していてもよいアラルキルオキシ

から独立して選ばれる1～3の置換基を有していてもよい、フェニルもしくはピリジル；
又は

(2) 1～2のハロゲン原子を有していてもよいキノリルである]

からなる群から選ばれる式の構造である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項10】

一般式(1)で表される化合物又はその塩が以下の化合物：

5-{[4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロ

10

20

30

40

50

ロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、 10

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}キノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-{{4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、 20

5-{{1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-7-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、 30

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3-ブromo-6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、 40

5-{{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フ 50

ルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルエチルカーボネート、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルアセテート、

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

trans-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル、及び

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

からなる群から選ばれる化合物又はその塩である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項11】

一般式(1)で表される化合物又はその塩が以下の化合物：

5-{[4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

10

20

30

40

50

5-{{1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7, 8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}キノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-{{4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-7-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3-ブromo-6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

10

20

30

40

50

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルエチルカーボネート、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルアセテート、

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、 10

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

trans-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニトリル、及び 20

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

からなる群から選ばれる化合物である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

結核を診断、予防及び／又は治療するための請求項 3 ～ 1 1 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか記載の医薬組成物並びに該組成物を結核の診断、予防及び／又は治療に用いることを記載した添付文書を含む、結核を診断、予防及び／又は治療するためのキット。 30

【請求項 1 4】

結核の診断薬、予防薬及び／又は治療薬の製造における請求項 1 ～ 1 2 のいずれか記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

抗酸菌の中で、ヒト結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)が広く知られており、人類の 3 分の 1 に感染しているといわれる。また、*Mycobacterium africanum*、*Mycobacterium bovis*、*Mycobacterium caprae*、*Mycobacterium pinnipedii*、及び *Mycobacterium microti* が、ヒト結核菌と同様に結核菌群として知られ、ヒトに対して病原性を有するマイコバクテリアとして知られている。

【0 0 0 3】

これら結核症に対しての治療は多剤を併用して使用する 6 か月間の化学療法が推奨されている。標準的な治療は、最初の 2 か月は、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド及びエタンブトール（又はストレプトマイシン）の 4 剤で治療し、その後の 4 か月をリ 50

ファンピシンとイソニアジドの2剤で治療する。

【0004】

しかしながら、結核症の治療は長期に及ぶため、服薬コンプライアンスが悪いこと、使用する薬剤の副作用のために治療を継続できないなどの問題が指摘されている。

【0005】

リファンピシンには、肝障害、フルシンドローム、薬物アレルギー、P450関連の酵素誘導による他剤との併用禁忌、イソニアジドには末梢神経障害、リファンピシンとの併用で重篤な肝障害を誘発、エタンブトールには視神経障害による視力低下、ストレプトマイシンには第8脳神経障害による聴力の低下、ピラジナミドには肝障害、尿酸値上昇に伴う痛風発作、嘔吐等の副作用が報告されている（非特許文献1及び2）。特に上記の第一選択薬で使用されている5薬剤の内、リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミドに共通する肝毒性は、最も頻発する副作用として知られている。

10

【0006】

実際にこれらの副作用により標準の化学療法が実施できないケースが、全体（調査対象となった全入院患者228症例）の服薬中止症例（約23%、52症例）の70%を占めているという報告もある（非特許文献3）。

【0007】

また近年、抗結核剤に耐性を示す結核菌、多剤耐性となった結核菌等が増加しており、結核治療を更に困難にしている。

【0008】

効力の強いリファンピシン及びイソニアジドに耐性となった多剤耐性結核（MDR-TB）の感染者は、年間新たに45万人が発症して、17万人が死亡したことが世界保健機関（WHO）より報告されており、現在、多剤耐性結核患者は世界で150万人いると推定されている。また、多くの薬剤に耐性となった超多剤耐性結核（XDR-TB）も確認されており、世界の公衆衛生上の脅威となっている（非特許文献4）。

20

【0009】

更には、活動性結核に進展していなくても世界中でHIVに感染している人のうち1/3が結核との重感染が疑われている（非特許文献5）。HIVと結核の重複感染は致命的で、双方の疾患が他方の疾患の進行を早め、活動性結核になりやすい。2012年には、約32万人がHIVに関連した結核で死亡し、HIV感染者の死亡の約25%が結核によるものであった。また、HIVと結核の重複感染により、通常よりも20～37倍高い結核への発症リスクを伴うことも報告されている（非特許文献6）。

30

【0010】

また近年、結核を発症していなくても、結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であるとの概念がアメリカ胸部疾患学会及び米国疾病予防管理センターから報告され、発病リスクの高い患者に対しての積極的な治療の有用性が確立されている。

【0011】

このような現状を踏まえ、望まれる抗結核剤のプロファイルとして、（1）多剤耐性結核菌にも有効なもの、（2）短期化学療法を可能にするもの、（3）副作用の少ないもの、（4）潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection:LTBI）に有効なもの等が挙げられる。

40

【0012】

また、近年増加してきているMAC症（*Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症）の原因菌である *Mycobacterium avium* や *Mycobacterium intracellulare*、また、その他の *Mycobacterium kansasii*、*Mycobacterium marinum*、*Mycobacterium simiae*、*Mycobacterium scrofulaceum*、*Mycobacterium szulgai*、*Mycobacterium xenopi*、*Mycobacterium mageritense*、*Mycobacterium haemophilum*、*Mycobacterium ulcerans*、*Mycobacterium goodii*、*Mycobacterium fortuitum*、*Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium smegmatis*、*Mycobacterium aurum*等の非結核性抗酸菌が、ヒトに病原性を有する菌として知られている。

50

【0013】

肺MAC症の化学療法は、リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの3剤による多剤併用が基本であり、必要に応じてストレプトマイシンまたはカナマイシンの併用をおこなう。その他の非結核性抗酸菌症の治療は、抗結核剤であるリファンピシン、イソニアジド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、一般細菌感染症治療薬であるニューキノロン剤、マクロライド系抗菌剤、アミノ配糖体系抗菌剤及びテトラサイクリン系抗菌剤が組み合わせて使用されているのが現状である。

【0014】

しかしながら、非結核性抗酸菌症の治療には、一般細菌による感染症と比較して、長期の服薬が強いられ、難治化し、死亡する症例も報告されている。このような現状を解決するために、より強い効力を示す薬剤の開発が望まれている。

10

【0015】

例えば、特許文献1に、6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [2, 1-b] イミダゾピラン化合物が、インビトロにおいて結核菌 (H37Rv株) 及び多剤耐性結核菌に対して殺菌作用を有していること及び結核感染動物モデルに対して経口投与で治療効果を有していることから、抗結核剤として有用であることが開示されている。

【0016】

特許文献2及び3に、2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物が、結核菌、多剤耐性結核菌及び非定型抗酸菌に対して殺菌作用を有することが開示されている。

20

【0017】

特許文献4に、ニトロイミダゾオキサジン及びニトロイミダゾオキサゾール化合物が、ヒト型結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に対する薬剤として使用できることが開示されている。

【0018】

特許文献5に、6, 7-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン化合物が、結核菌及び多剤耐性結核菌に対して優れた殺菌作用を有することが開示されている。

【0019】

しかしながら、上記文献に開示されている化合物は、本発明化合物とは構造が異なり、非類似の化合物である。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】WO97/01562 (特表平11-508270号公報)

【特許文献2】特開2004-149527号公報

【特許文献3】特開2005-320316号公報

【特許文献4】WO2011/014776

【特許文献5】WO2012/141338

【非特許文献】

【0021】

40

【非特許文献1】A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, printed in the USA, ISBN 0-7817-1749-3

【非特許文献2】結核 第2版, 久世文幸、泉孝英、医学書院1992年

【非特許文献3】Kekkaku Vol.74 : 77-82, 1999

【非特許文献4】Global tuberculosis report 2013

【非特許文献5】The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008 : Volume 10 Number 1

【非特許文献6】The Global Plan To Stop TB 2011-2015

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0022】

本発明は、結核菌及び多剤耐性結核菌に対して優れた抗菌作用を有する化合物を含む医薬組成物を提供することを課題とする。また、本発明は、非結核性抗酸菌に対して優れた抗菌作用を有する化合物を含む医薬組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

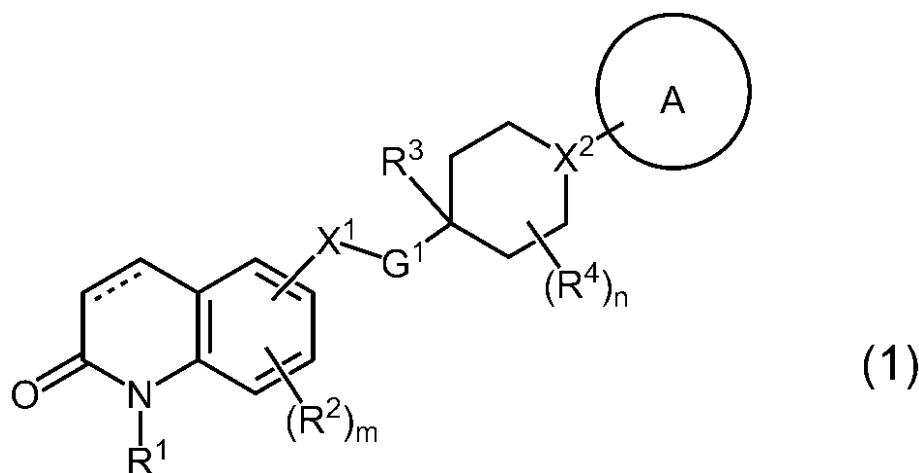
【0023】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、結核菌、多剤耐性結核菌及び非結核性抗酸菌に対して優れた殺菌作用を有する新規縮合複素環化合物の合成に成功した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

【0024】

ある態様において、本発明は、一般式（1）：

【化1】



[式中、

R^1 は、

(1) 水素原子、

(2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、又は

(3) 低級アルキル基

を示し；

R^2 は、

(1) ハロゲン原子、

(2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、

(3) 低級アルキル基、

(4) 低級アルコキシ基、又は

(5) ヒドロキシ基

を示し；

m は、0 から 3 の整数を示し；

m が 2 又は 3 の場合、 R^2 はそれぞれ異なってもよく；

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

R^5 は、

(1) 水素原子、

(2) 低級アルキル基、又は

(3) 低級アルカノイル基

を示し；

G^1 は、低級アルキレン基を示し；

R^3 は、

(1) 水素原子、

- (2) カルボキシ基、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 1以上のヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基、
- (5) シアノ基、
- (6) (a) 低級アルキル基、及び
- (b) $-C(=O)-R^6$

から独立して選ばれる1又は2の基を有していてもよいアミノ基、又は

- (7) $-O-R^7$

を示し；

R^6 は、

10

- (1) 低級アルコキシ基、又は
- (2) 同一又は異なる1又は2の低級アルキル基を有していてもよい同一又は異なる1又は2のアミノ基を有していてもよい低級アルキル基

を示し；

R^7 は、

- (1) 水素原子、
- (2) アミノ基、
- (3) 低級アルカノイル基、又は
- (4) 低級アルキル基

を示し；

20

R^4 は、

- (1) 同一又は異なる1又は2の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ基、
- (4) 低級アルキル基、
- (5) オキソ基、
- (6) $-O-R^8$ 、又は
- (7) $-O-C(=O)-R^9$

を示し；

R^8 は、

30

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) $-PH(=O)OH$ 、又は
- (4) 同一又は異なる1以上の低級アルコキシ基を有していてもよいベンジル基

を示し；

R^9 は、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) $-G^2-COOH$ 、
- (3) 同一又は異なる1又は2の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ピラジニル基

40

を示し；

G^2 は、低級アルキレン基を示し；

n は、0から8の整数を示し；

n が2以上の場合、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び G^2 はそれぞれ互いに異なってもよく、同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 は、N又はCHを示し；

X^2 がCHの場合、そのHは R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおりであるか又は他の R^4 と異なってもよく；

環Aは、

50

(1) 1以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は
(2) 1以上の置換基を有していてもよい複素環基
を示し；

式：

【化2】

で表される部分は、単結合又は二重結合を示す。]

で表される化合物又はその塩（以下、化合物（1）と称す）及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【発明の効果】

【0025】

本発明の化合物（1）は、特に抗酸菌（結核菌属、非結核性抗酸菌属）に対して特異的効力を有しており、多剤耐性結核菌に対しても優れた効果を有している。

【0026】

本発明の化合物（1）は、*In vitro*で上記活性を示すばかりでなく、抗酸菌感染症の主な感染臓器である肺組織に対して良好に分布することから、*In vivo*での経口投与においても上記活性を発現する。

【0027】

本発明の化合物（1）は、グラム陽性菌、グラム陰性菌等の一般細菌に対して幅広いスペクトラムを有している公知の抗菌剤に見られるような下痢症を誘発することがなく、長期間の服薬が可能な薬剤になり得る。

20

【0028】

本発明の化合物（1）は、ヒト由来マクロファージ内寄生結核菌等の細胞内寄生菌に対して効果示すこと、及び殺菌性試験において低濃度から既存の抗結核剤と比較して、強い殺菌力を示すことから結核症の再燃率の低減、ひいては短期化学療法が期待できる。

【0029】

本発明の化合物（1）は薬物代謝酵素に対する阻害作用が弱く、また、CYP3Aの酵素誘導のリスクも低い。薬物相互作用の懸念が少ないことから、既存薬剤との併用及びHIV薬剤との併用治療が期待できる。

30

また、既存薬剤と比較して毒性が弱いことから、長期使用される潜在性結核症の治療も期待できる。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本明細書中で用いる語句および用語について、以下に詳述する。

【0031】

「低級アルキル基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル等が挙げられる。

40

【0032】

「低級アルケニル基」の例としては、2個～6個の炭素原子を有し、1個～3個の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基が挙げられ、例えば、ビニル（エテニル）、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

【0033】

「低級アルキニル基」の例としては、2個～6個の炭素原子を有し、1個～3個の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルキニル基が挙げられ、具体的には、1-プロピニル、

50

2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

【0034】

「低級アルコキシ基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ及び3-メチルペンチルオキシ等が挙げられる。

【0035】

「低級アルケニルオキシ基」の例としては、2個～6個の炭素原子を有し、1個～3個の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニルオキシ基が挙げられ、具体的には、ビニルオキシ（エテニルオキシ）、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-ヘキセニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。

【0036】

「低級アルキニルオキシ基」の例としては、2個～6個の炭素原子を有し、1個～3個の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルキニルオキシ基が挙げられ、具体的には、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-ペンチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ペンチニルオキシ、1-ヘキシニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ等が挙げられる。

【0037】

「低級アルカノイル基」の例としては、1個～7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基が挙げられ、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル等が挙げられる。

【0038】

「低級アルケニルカルボニル基」の例としては、3個～7個の炭素原子を有し、1個～3個の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニルカルボニル基が挙げられ、具体的には、ビニルカルボニル（エテニルカルボニル）、1-プロペニルカルボニル、2-プロペニルカルボニル、2-メチル-1-プロペニルカルボニル、1-ブテニルカルボニル、2-ブテニルカルボニル、3-ブテニルカルボニル、3-メチル-2-ブテニルカルボニル、1-ペンテニルカルボニル、2-ペンテニルカルボニル、3-ペンテニルカルボニル、4-ペンテニルカルボニル、4-メチル-3-ペンテニルカルボニル、1-ヘキセニルカルボニル、3-ヘキセニルカルボニル、5-ヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

【0039】

「低級アルキニルカルボニル基」の例としては、3個～7個の炭素原子を有し、1個～3個の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルキニルカルボニル基が挙げられ、具体的には、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル、1-ブチニルカルボニル、2-ブチニルカルボニル、3-ブチニルカルボニル、1-ペンチニルカルボニル、2-ペンチニルカルボニル、3-ペンチニルカルボニル、4-ペンチニルカルボニル、1-ヘキシニルカルボニル、2-ヘキシニルカルボニル、3-ヘキシニルカルボニル、4-ヘキシニルカルボニル、5-ヘキシニルカルボニル等が挙げられる。

【0040】

「低級アルカノイルオキシ基」の例としては、1個～7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルカノイルオキシ基が挙げられ、具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキ

10

20

30

40

50

シ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、
tert-ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

【0041】

「低級アルコキシカルボニル基」の例としては、2個～7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0042】

「低級アルキルスルファニル基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルスルファニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。

10

【0043】

「低級アルキルスルフィニル基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルスルフィニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等が挙げられる。

20

【0044】

「低級アルキルスルホニル基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

【0045】

「シクロ低級アルキル基」の例としては、3個～6個の炭素原子を有する環状アルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0046】

「シクロ低級アルケニル基」の例としては、3個～6個の炭素原子を有する環状アルケニル基が挙げられ、具体的には、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル等が挙げられる。

30

【0047】

「シクロ低級アルコキシ基」の例としては、3個～6個の炭素原子を有する環状アルコキシ基が挙げられ、具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0048】

「シクロ低級アルケニルオキシ基」の例としては、3個～6個の炭素原子を有する環状アルケニルオキシ基が挙げられ、具体的には、2-シクロペンテニルオキシ、3-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ、3-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

40

【0049】

「シクロ低級アルキルカルボニル基」の例としては、4個～7個の炭素原子を有する環状アルキルカルボニル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

【0050】

「シクロ低級アルコキシカルボニル基」の例としては、4個～7個の炭素原子を有する環状アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピルオキシカルボニル

50

、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0051】

「アリール基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル、アンスリル、フェナントリル等が挙げられる。

【0052】

「アリールオキシ基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素オキシ基が挙げられ、具体的には、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、アンスリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

【0053】

「アリールカルボニル基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素カルボニル基が挙げられ、具体的には、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アンスリルカルボニル、フェナントリルカルボニル等が挙げられる。

【0054】

「アリールオキシカルボニル基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素オキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル、アンスリルオキシカルボニル、フェナントリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0055】

「アラルキル基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素基で置換された、1個～3個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。

【0056】

「アラルキルオキシ基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素基で置換された、1個～3個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

【0057】

「アラルキルカルボニル基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素基で置換された、2個～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルカルボニル基が挙げられ、ベンジルカルボニル、1-フェニルエチルカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル、1-ナフチルメチルカルボニル、2-ナフチルメチルカルボニル等が挙げられる。

【0058】

「アラルキルオキシカルボニル基」の例としては、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素基で置換された、2個～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、ベンジルオキシカルボニル、1-フェニルエチルオキシカルボニル、2-フェニルエチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、ビフェニルイルメチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0059】

「複素環基」の例としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（スルホキシドやスルホンを形成していてもよい）および窒素原子（アミンオキシドを形成していてもよい）から選ばれる少なくとも1個（例、1から5個）のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式（例、二環式、三環式、スピロ型又はビシクロ型）の複素環基が挙げられ、例えば、

（a）1個～4個の窒素原子を含有する飽和又は不飽和の3員～8員（好ましくは5員又は6員）複素単環基、具体的には、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、N-オキシドピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニ

10

20

30

40

50

ル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジヒドロトリアジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、1, 4-ジアゼパニル等；

(b) 1個～5個の窒素原子を含有する飽和又は不飽和の7員～12員縮合複素環基、具体的には、デカヒドロキノリル、インドリル、ジヒドロインドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、キノリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、カルボスチリル、ジヒドロカルボスチリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル、ジヒドロトリアゾロピリダジニル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピラゾロピリジル、テトラヒドロピリドインドリル等；

10

(c) 1個又は2個の酸素原子を含有する飽和又は不飽和の3員～8員（好ましくは5員又は6員）複素単環基、具体的には、フリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル等；

(d) 1個～3個の酸素原子を含有する飽和又は不飽和の7員～12員縮合複素環基、具体的には、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、クロマニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル等；

(e) 1個又は2個の酸素原子と1個～3個の窒素原子とを含有する飽和又は不飽和の3員～8員（好ましくは5員又は6員）複素単環基、具体的には、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、モルホリニル等；

20

(f) 1個又は2個の酸素原子と1個～3個の窒素原子とを含有する飽和又は不飽和の7員～12員縮合複素環基、具体的には、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、フロピリジル、フロピロリル等；

(g) 1個又は2個の硫黄原子と1個～3個の窒素原子とを含有する飽和又は不飽和の3員～8員（好ましくは5員又は6員）複素単環基、具体的には、チアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリジニル等；

(h) 1個又は2個の硫黄原子と1個～3個の窒素原子とを含有する飽和又は不飽和の7員～12員縮合複素環基、具体的には、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロイミダゾチアゾリル、チエノピラジニル等；

30

(i) 1個の硫黄原子を含有する飽和又は不飽和の3員～8員（好ましくは5員又は6員）複素単環基、具体的には、チエニル等；

(j) 1個～3個の硫黄原子を含有する飽和又は不飽和の7員～12員縮合複素環基、具体的には、ベンゾチエニル等；

(k) 飽和又は不飽和の7員～12員複素環スピロ基、具体的には、アザスピロウンデカニル等；および

(l) 飽和又は不飽和の7員～12員ビシクロ複素環基、具体的には、アザビシクロシクロオクタニル等
等が挙げられる。

40

【0060】

「複素環オキシ」とは、「(複素環基)－O－」で表される基を示し、当該複素環基の例としては、上記で例示された「複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0061】

「複素環カルボニル」とは、「(複素環基)－C(=O)－」で表される基を示し、当該複素環基の例としては、上記で例示された「複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0062】

「複素環オキシカルボニル」とは、「(複素環基)－O－C(=O)－」で表される基を示し、当該複素環基の例としては、上記で例示された「複素環基」と同様のものが挙げられる。

50

【0063】

「モノ-又はジ-低級アルキルアミノ基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基でモノー又はジー置換されたアミノ基を示し、具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等のモノー低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジsec-ブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ等のジ-低級アルキルアミノ基が挙げられる。

【0064】

「モノ-又はジ-低級アルカノイルアミノ基」の例としては、1個～7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基でモノー又はジー置換されたアミノ基を示し、具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ等のモノー低級アルカノイルアミノ基；ジホルミルアミノ、ジアセチルアミノ、ジプロピオニルアミノ、ジブチリルアミノ、ジイソブチリルアミノ、ジペンタノイルアミノ、ジtert-ブチルカルボニルアミノ、ジヘキサノイルアミノ等のジ-低級アルカノイルアミノ基が挙げられる。

【0065】

「トリ-低級アルキルシリル基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基でトリ-置換されたシリル基を示し、具体的には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

【0066】

「低級アルキレン基」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキレン基が挙げられ、具体的には、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。

【0067】

「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

【0068】

「 α を有していてもよい β 」という用語は、 β の置換可能な位置が、同一又は異なっており、少なくとも1個（通常1個～10個、好ましくは1個～6個、より好ましくは1個～3個、 β がアミノ基又はカルバモイル基の場合は1個又は2個）の α で置換されていてもよいことを示す。

【0069】

「1以上の置換基を有していてもよい」という用語における「置換基」の例としては、

- (A) ハロゲン原子、
- (B) シアノ基、
- (C) ニトロ基、
- (D) ヒドロキシ基、
- (E) カルボキシ基、

10

20

30

40

50

- (F) スルホ基、
(G) スルファニル基、
(H) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基、
(I) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルケニル基、
(J) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキニル基、
(K) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基、
(L) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルケニルオキシ基、
(M) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキニルオキシ基、
(N) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルカノイル基、
(O) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルケニルカルボニル基、
(P) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキニルカルボニル基、
(Q) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ基、
(R) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、
(S) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキルスルファニル基、
(T) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキルスルフィニル基、
(U) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキルスルホニル基、
(V) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルキル基、
(W) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルコキシ基、
(X) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルケニル基、
(Y) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルケニルオキシ基、
(Z) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルキルカルボニル基、
(A A) 置換基群 (I a)、(I b)、(I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルコキシカルボニル基、
(B B) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリール基、
(C C) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールオキシ基、
(D D) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールカルボニル基、
(E E) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、

10

20

30

40

50

(FF)置換基群(Ia)、(Ib)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキル基、

(GG)置換基群(Ia)、(Ib)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキルオキシ基、

(HH)置換基群(Ia)、(Ib)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキルカルボニル基、

(II)置換基群(Ia)、(Ib)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、

(JJ)置換基群(Ia)、(Ib)、(Ic)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよい複素環基、

(KK)置換基群(Ia)、(Ib)、(Ic)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよい複素環オキシ基、

(LL)置換基群(Ia)、(Ib)、(Ic)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよい複素環カルボニル基、

(MM)置換基群(Ia)、(Ib)、(Ic)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよい複素環オキシカルボニル基、

(NN)置換基群(Ia)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいアミノ基、及び

(OO)置換基群(Ia)及び(Ic)から選ばれる1以上の基を有していてもよいカルバモイル基

から独立して選ばれる基が挙げられる。

本発明の化合物(1)における置換基の数は、特に明記されなければ、化学的に許容される限り限定されない。

【0070】

「置換基群(Ia)」としては、

(a)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルカノイル基、

(b)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルケニルカルボニル基、

(c)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキニルカルボニル基、

(d)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、

(e)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキルスルファニル基、

(f)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキルスルフィニル基、

(g)置換基群(IIa)及び(IIb)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキルスルホニル基、

(h)置換基群(IIa)、(IIb)、(IIc)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよいシクロ低級アルキル基、

(i)置換基群(IIa)、(IIb)、(IIc)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(j)置換基群(IIa)、(IIb)、(IIc)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよいシクロ低級アルケニル基、

(k)置換基群(IIa)、(IIb)、(IIc)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよいシクロ低級アルキルカルボニル基、

(l)置換基群(IIa)、(IIb)、(IIc)及びオキソ基から選ばれる1以上の基を有していてもよいシクロ低級アルコキシカルボニル基、

(m)置換基群(IIa)、(IIb)及び(IIc)から選ばれる1以上の基を有して

10

20

30

40

50

いてもよいアリール基、

(n) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールカルボニル基、

(o) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、

(p) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラルキル基、

(q) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラルキルカルボニル基、

(r) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、

(s) 置換基群 (I I a)、(I I b)、(I I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい複素環基、

(t) 置換基群 (I I a)、(I I b)、(I I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい複素環カルボニル基、

(v) 置換基群 (I I a)、(I I b)、(I I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい複素環オキシカルボニル基、及び

(w) 置換基群 (I I a) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいカルバモイル基

から選ばれる基が挙げられる。

【0071】

「置換基群 (I b)」としては、

(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ニトロ基、

(d) ヒドロキシ基、

(e) カルボキシ基、

(f) スルホ基、

(g) スルファニル基、

(h) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基、

(i) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルケニルオキシ基、

(j) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキニルオキシ基、

(k) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ基、

(l) 置換基群 (I I a)、(I I b)、(I I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいシクロ低級アルケニルオキシ基、

(m) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールオキシ基、

(n) 置換基群 (I I a)、(I I b) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラルキルオキシ基、

(o) 置換基群 (I I a)、(I I b)、(I I c) 及びオキソ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい複素環オキシ基、及び

(p) 置換基群 (I I a) 及び (I I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアミノ基

から選ばれる基が挙げられる。

【0072】

「置換基群 (I c)」としては、

(a) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基、

(b) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルケニル基、及び

(c) 置換基群 (I I a) 及び (I I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキニル基

から選ばれる基が挙げられる。

【0073】

「置換基群 (I I a)」としては、低級アルカノイル基、低級アルケニルカルボニル基、低級アルキニルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、シクロ低級アルキル基、シクロ低級アルコキシ基、シクロ低級アルケニル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、シクロ低級アルコキシカルボニル基、アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキル基、アラルキルカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、複素環基、複素環カルボニル基、複素環オキシカルボニル基、モノ-又はジ-低級アルカノイルカルバモイル基、及びモノ-又はジ-低級アルキルカルバモイル基から選ばれる基が挙げられる。

【0074】

「置換基群 (I I b)」としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、スルホ基、スルファニル基、アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルファニル基、低級アルキルスルフィニル基、シクロ低級アルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、モノ-又はジ-低級アルキルアミノ基、及びモノ-又はジ-低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基が挙げられる。

【0075】

「置換基群 (I I c)」としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、及び低級アルキニル基から選ばれる基が挙げられる。

【0076】

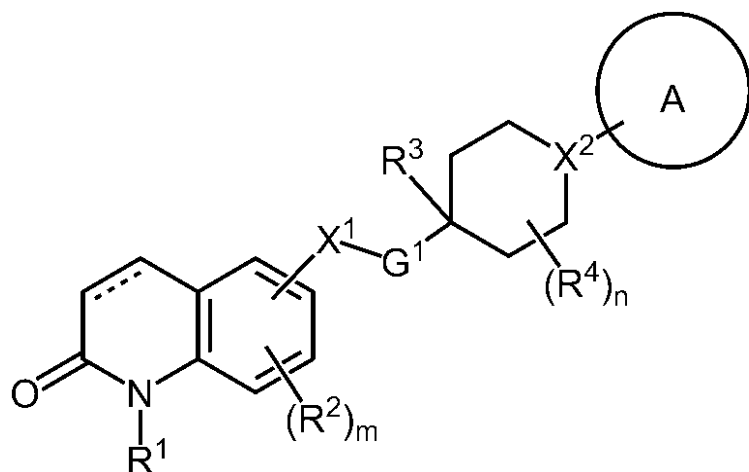
一般式 (1) 中の各記号及び構造について、以下に詳述する。

【0077】

ある側面において、本発明は、以下の態様を含む：

[1] 一般式 (1)：

【化 3】



[式中、

R¹ は、

(1) 水素原子、

(2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、又は

(3) 低級アルキル基

を示し；

R^2 は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (3) 低級アルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、又は
- (5) ヒドロキシ基

を示し；

m は、0 から 3 の整数を示し；

m が 2 又は 3 の場合、 R^2 はそれぞれ異なってもよく；

10

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

R^5 は、

- (1) 水素原子、
- (2) 低級アルキル基、又は
- (3) 低級アルカノイル基

を示し；

G^1 は、低級アルキレン基を示し；

R^3 は、

20

- (1) 水素原子、
- (2) カルボキシ基、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 1 以上のヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基、
- (5) シアノ基、
- (6) (a) 低級アルキル基、及び
- (b) $-C(=O)-R^6$

から独立して選ばれる 1 又は 2 の基を有していてもよいアミノ基、又は

- (7) $-O-R^7$

を示し；

R^6 は、

30

- (1) 低級アルコキシ基、又は
- (2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよい同一又は異なる 1 又は 2 のアミノ基を有していてもよい低級アルキル基

を示し；

R^7 は、

- (1) 水素原子、
- (2) アミノ基、
- (3) 低級アルカノイル基、又は
- (4) 低級アルキル基

を示し；

40

R^4 は、

- (1) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ基、
- (4) 低級アルキル基、
- (5) オキシ基、
- (6) $-O-R^8$ 、又は
- (7) $-O-C(=O)-R^9$

を示し；

R^8 は、

50

(1) 水素原子、
 (2) 低級アルキル基、
 (3) $-PH(=O)OH$ 、又は
 (4) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシ基を有していてもよいベンジル基
 を示し；

R^9 は、

(1) 低級アルキル基、
 (2) $-G^2-COOH$ 、
 (3) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、
 (4) 低級アルコキシ基、又は
 (5) ピラジニル基
 を示し；

G^2 は、低級アルキレン基を示し；

n は、0 から 8 の整数を示し；

n が 2 以上の場合、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び G^2 はそれぞれ互いに異なってもよく、
 同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 は、N 又は CH を示し；

X^2 が CH の場合、その H は R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおり
 であるか又は他の R^4 と異なってもよく；

環 A は、

(1) 1 以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は
 (2) 1 以上の置換基を有していてもよい複素環基
 を示し；

式：

【化 4】



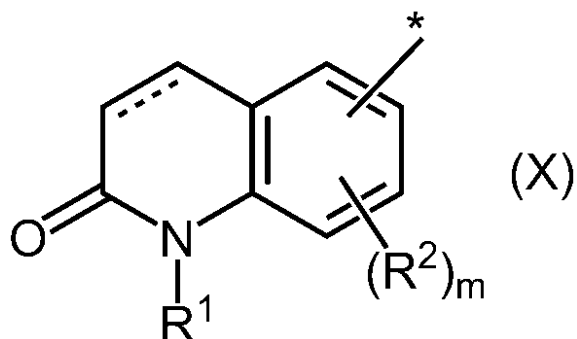
で表される部分は、単結合又は二重結合を示す。]

で表される化合物又はその塩及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【0078】

[2] 一般式 (1) において部分構造 (X)：

【化 5】



[式中、*は X^1 への結合点であり、他の記号は [1] に記載のとおりである]
 が以下の式 (X1) ~ (X6)：

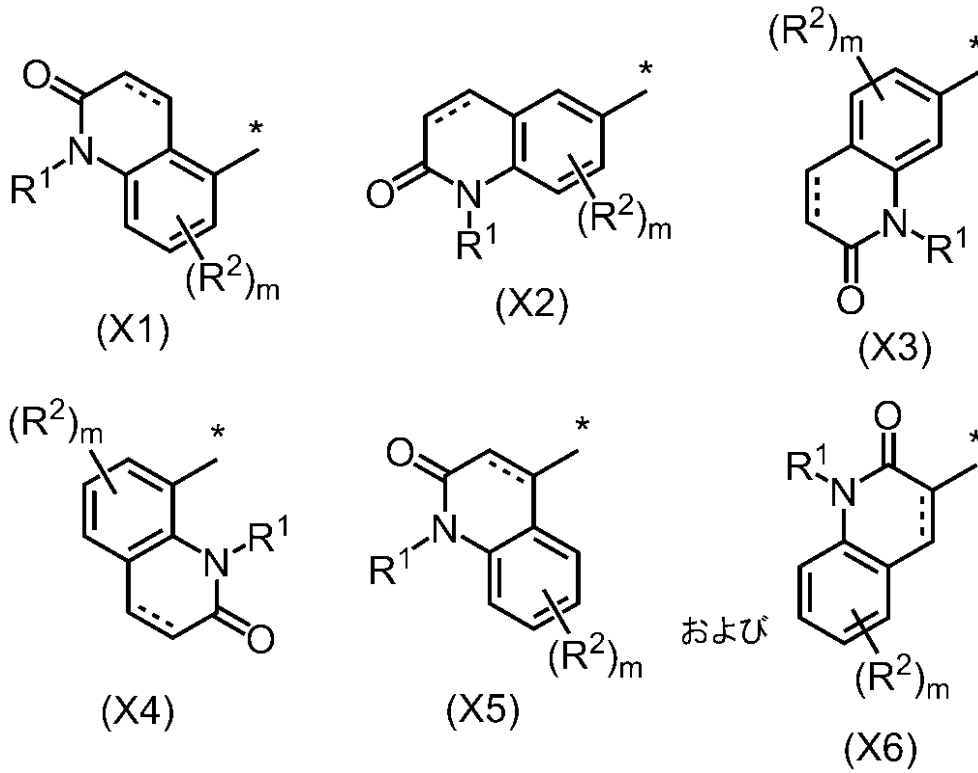
10

20

30

40

【化 6】



10

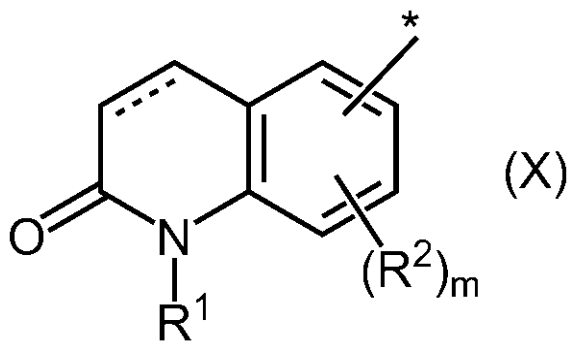
20

〔式中、記号は〔1〕に記載のとおりである〕
 からなる群から選ばれる構造のいずれかである、〔1〕記載の医薬組成物。

【0079】

〔2A〕 一般式（1）において部分構造（X）：

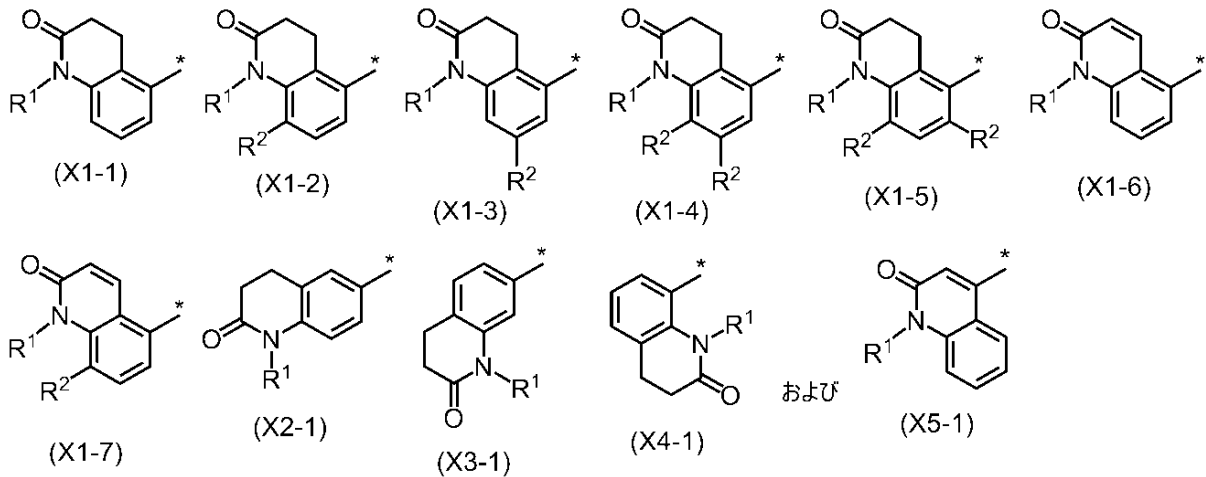
【化 7】



30

〔式中、*はX¹への結合点であり、他の記号は〔1〕に記載のとおりである〕
 が以下の式（X1-1）～（X5-1）：

【化 8】



10

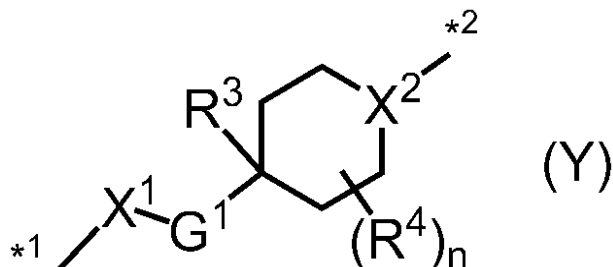
〔式中、記号は〔1〕に記載のとおりである〕

からなる群から選ばれる構造のいずれかである、〔1〕記載の医薬組成物。

【0080】

〔3〕 一般式（1）において部分構造（Y）：

【化 9】



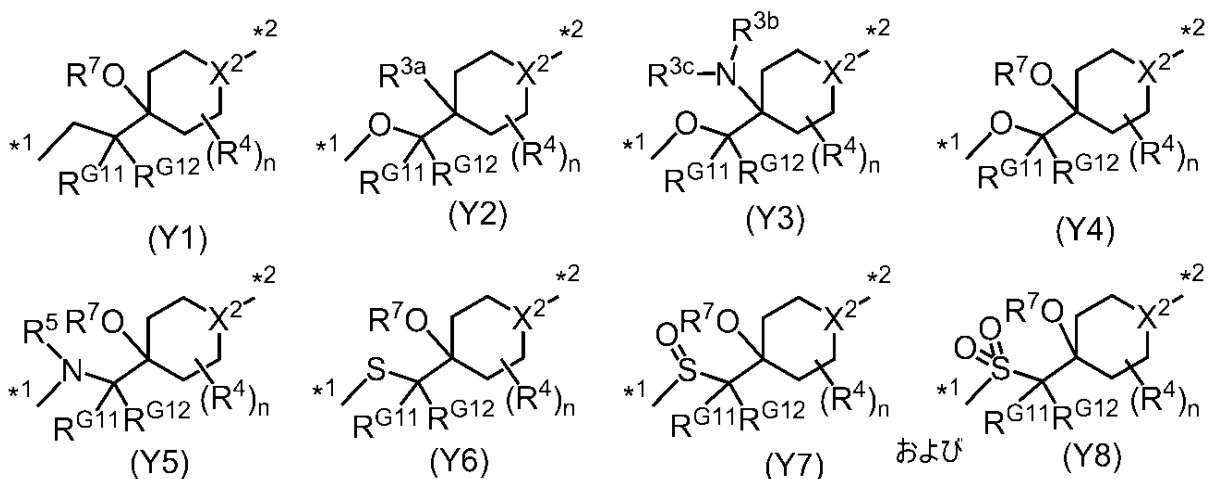
20

〔式中、*1 は式（X）の部分構造への結合点であり、*2 は環 A への結合点であり、他の記号は〔1〕に記載のとおりである〕

が以下の式（Y1）～（Y8）：

30

【化 10】



40

〔式中、R^{3a} は（1）水素原子、（2）カルボキシ、（3）ハロゲン原子、（4）1 以上のヒドロキシを有していてもよい低級アルキル又は（5）シアノであり；R^{3b} および R^{3c} はそれぞれ独立して（1）水素原子、（2）低級アルキル又は（3）-C(=O)-R⁶ であり；R^{G11} および R^{G12} はそれぞれ独立して水素原子または低級アルキルであり；R^{G11} および R^{G12} における炭素原子の総数は 0～5 であり；

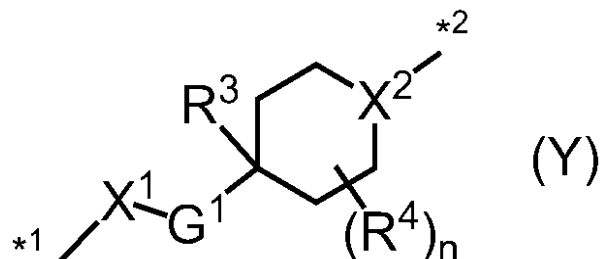
50

他の記号は〔1〕に記載のとおりである]
 からなる群から選ばれる構造のいずれかである、〔1〕、〔2〕又は〔2A〕のいずれか
 記載の医薬組成物。

【0081】

〔3A〕 一般式（1）において部分構造(Y)：

【化11】

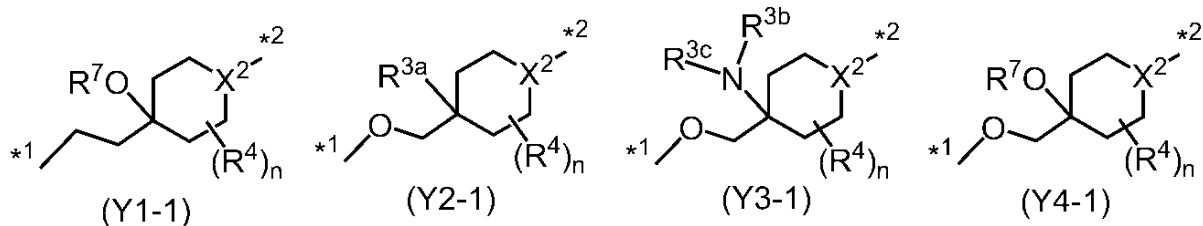


10

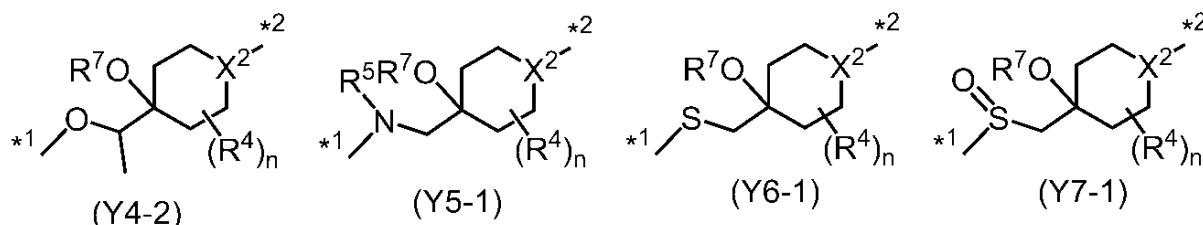
〔式中、*1は式（X）の部分構造への結合点であり、*2は環Aへの結合点であり、他の記号は〔1〕に記載のとおりである〕

が以下の式（Y1-1）～（Y8-1）：

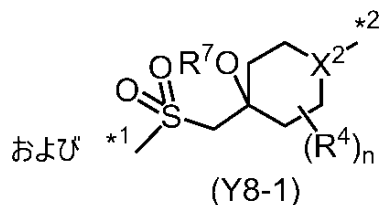
【化12】



20



30



〔式中、R^{3a}は（1）水素原子、（2）カルボキシ、（3）ハロゲン原子、（4）1以上のヒドロキシを有していてもよい低級アルキル又は（5）シアノであり；

R^{3b}およびR^{3c}はそれぞれ独立して（1）水素原子、（2）低級アルキル又は（3）-C(=O)-R⁶であり；

40

他の記号は〔1〕に記載のとおりである]
 からなる群から選ばれる構造のいずれかである、〔1〕、〔2〕又は〔2A〕のいずれか
 記載の医薬組成物。

【0082】

〔4〕 一般式（1）において環Aが：

- （a）ハロゲン原子；
- （b）シアノ；
- （c）ニトロ；
- （d）ヒドロキシ；

50

- (e) (i) ハロゲン原子、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) 低級アルコキシ、及び
 (iv) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルキル；
- (f) (i) ハロゲン原子、
 (ii) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコキシ、
 (iii) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ、
 (iv) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる 1 以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基、及び
 (v) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキルを有していてもよいアミノ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ；
- (g) 低級アルコキシカルボニル；
 (h) 低級アルキルスルファニル；
 (i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；
 (j) アリールオキシ；及び
 (k) (i) ハロゲン原子、
 (ii) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、
 及び
 (iii) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコキシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシ
 から独立して選ばれる 1～5 の置換基を有していてもよい、アリール又は複素環基である、
 [1]、[2]、[2A]、[3] 又は [3A] のいずれか記載の医薬組成物。

【0083】

- [4A] 一般式 (1) において環 A がアリール、又は独立して酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1～5 のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の単環式もしくは二環式複素環基であり、
- (a) ハロゲン原子；
 (b) シアノ；
 (c) ニトロ；
 (d) ヒドロキシ；
 (e) (i) ハロゲン原子、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) 低級アルコキシ、及び
 (iv) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルキル；
- (f) (i) ハロゲン原子、
 (ii) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコキシ、
 (iii) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ、
 (iv) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる 1 以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基（例、ピリジル）、及び
 (v) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキルを有していてもよいアミノ
 から独立して選ばれる同一又は異なる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ；
- (g) 低級アルコキシカルボニル；

- (h) 低級アルキルスルファニル；
- (i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；
- (j) アリールオキシ；及び
- (k) (i) ハロゲン原子、
 - (i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、
 - (i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコキシ

シ

から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシ

から独立して選ばれる 1～5 の置換基を有していてもよい、[1]、[2]、[2 A]、[3] 又は [3 A] のいずれか記載の医薬組成物。

10

【0084】

[4 B] 一般式 (1) において環 A が：

- (1) アリール；
- (2) 1～4 の窒素原子を含む飽和又は不飽和の 5 員又は 6 員複素単環基；
- (3) 1～5 の窒素原子を含む飽和又は不飽和の 7 員～12 員縮合複素環基；
- (4) 1～3 の酸素原子を含む飽和又は不飽和の 7 員～12 員縮合複素環基；
- (5) 1又は2の酸素原子及び1～3の窒素原子を含む飽和又は不飽和の 7 員～12 員縮合複素環基；

(6) 1 の硫黄原子を含む飽和又は不飽和の 5 員又は 6 員複素単環基；又は

(7) 1～3 の硫黄原子を含む飽和又は不飽和の 7 員～12 員縮合複素環基であり、

20

(a) ハロゲン原子；

(b) シアノ；

(c) ニトロ；

(d) ヒドロキシ；

(e) (i) ハロゲン原子、

(i i) ヒドロキシ、

(i i i) 低級アルコキシ、及び

(i v) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ
から独立して選択される 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルキル；

(f) (i) ハロゲン原子、

30

(i i) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコキシ、

(i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ、

(i v) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる 1 以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基（例、ピリジル）、及び

(v) 同一又は異なる 1 以上の低級アルキルを有していてもよいアミノ
から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ；

(g) 低級アルコキシカルボニル；

(h) 低級アルキルスルファニル；

40

(i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；

(j) アリールオキシ；及び

(k) (i) ハロゲン原子、

(i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、
及び

(i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコキシ
シ

から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシ

から独立して選ばれる 1～5 の置換基を有していてもよい、[1]、[2]、[2 A]、[3] 又は [3 A] のいずれか記載の医薬組成物。

50

【0085】

[4C] 一般式(1)において環Aが：

- (a1) フェニル、
- (a2) ピリジル、
- (a3) N-オキシドピリジル、
- (a4) チエニル、
- (a5) キノリル、
- (a6) イソキノリル、
- (a7) ベンゾチエニル、
- (a8) キノキサリニル、
- (a9) ベンゾフリル、
- (a10) ベンゾジオキサリル、
- (a11) ベンゾオキサゾリル、及び
- (a12) ベンズイミダゾリル

から選ばれる基であり、同一又は異なる1～5の置換基を有していてもよい、[1]、[2]、[2A]、[3]又は[3A]のいずれか記載の医薬組成物。

10

【0086】

[4C] 一般式(1)において環Aが：

- (a1) フェニル、
- (a2) ピリジル、
- (a3) N-オキシドピリジル、
- (a4) チエニル、
- (a5) キノリル、
- (a6) イソキノリル、
- (a7) ベンゾチエニル、
- (a8) キノキサリニル、
- (a9) ベンゾフリル、
- (a10) ベンゾジオキサリル、
- (a11) ベンゾオキサゾリル、及び
- (a12) ベンズイミダゾリル

から選ばれる基であり、

- (a) ハロゲン原子；
- (b) シアノ；
- (c) ニトロ；
- (d) ヒドロキシ；
- (e) (i) ハロゲン原子、
- (ii) ヒドロキシ、
- (iii) 低級アルコキシ、及び
- (iv) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ

から独立して選ばれる1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル；

- (f) (i) ハロゲン原子、
- (ii) 同一又は異なる1以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコキシ、
- (iii) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ、
- (iv) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる1以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基(例、ピリジル)、及び
- (v) 同一又は異なる1以上の低級アルキルを有していてもよいアミノ

から独立して選ばれる1以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ；

- (g) 低級アルコキシカルボニル；

20

30

40

50

- (h) 低級アルキルスルファニル；
 (i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；
 (j) アリールオキシ；及び
 (k) (i) ハロゲン原子、
 (i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、
 及び
 (i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコキシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシ
 から独立して選ばれる同一又は異なる 1～5 の置換基を有していてもよい、[1]、[2] 10
]、[2A]、[3] 又は [3A] のいずれか記載の医薬組成物。
- 【0087】
 [4E] 一般式(1)において環Aが：
 (A1) (a) ハロゲン原子；
 (b) シアノ；
 (c) ニトロ；
 (d) ヒドロキシ；
 (e) (i) ハロゲン原子、
 (i i) ヒドロキシ、
 (i i i) 低級アルコキシ、及び 20
 (i v) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオキシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルキル
 (f) (i) ハロゲン原子、
 (i i) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルコ
 キシ、
 (i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリールオ
 キシ、
 (i v) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる
 1 以上の低級アルキルを有していてもよい複素環基(例、ピリジル)、及び 30
 (v) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキルを有していてもよいアミノ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシ
 (g) 低級アルコキシカルボニル；
 (h) 低級アルキルスルファニル；
 (i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよいアリール；
 (j) アリールオキシ；及び
 (k) (i) ハロゲン原子、
 (i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル
 、及び
 (i i i) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルコ 40
 キシ
 から独立して選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよいアラルキルオキシ
 から独立して選ばれる同一又は異なる 1～5 の置換基を有していてもよいフェニル；
 (A2) (a) ハロゲン原子、
 (b) シアノ、
 (c) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル、及び
 (d) 低級アルコキシ
 から独立して選ばれる 1～2 の置換基を有していてもよいピリジル；
 (A3) 1～2 のハロゲン原子を有していてもよいN-オキシドピリジル；
 (A4) チェニル； 50

(A 5) 1～2のハロゲン原子を有していてもよいキノリル；

(A 6) イソキノリル；

(A 7) ベンゾチエニル；

(A 8) キノキサリニル；

(A 9) ベンゾフリル；

(A 10) 1～3のハロゲン原子を有していてもよいベンゾジオキサリル；

(A 11) 1～2のハロゲン原子を有していてもよいベンゾオキサゾリル；又は

(A 12) (a) ハロゲン原子、及び

(b) 同一又は異なる1以上の低級アルコキシを有していてもよい低級アルキル

から独立して選ばれる1～3の置換基を有していてもよいベンゾイミダゾリル

である、[1]、[2]、[2 A]、[3]又は[3 A]のいずれか記載の医薬組成物。

10

【0088】

[5] 一般式(1)において R^1 が水素原子である、[1]、[2]、[2 A]、[3]、[3 A]、[4]、[4 A]、[4 B]、[4 C]、[4 D]又は[4 E]のいずれか記載の医薬組成物。

【0089】

[6] 一般式(1)において R^2 がハロゲン原子である、[1]、[2]、[2 A]、[3]、[3 A]、[4]、[4 A]、[4 B]、[4 C]、[4 D]、[4 E]又は[5]のいずれか記載の医薬組成物。

【0090】

[7] 一般式(1)において m が0、1又は2である、[1]、[2]、[2 A]、[3]、[3 A]、[4]、[4 A]、[4 B]、[4 C]、[4 D]、[4 E]、[5]又は[6]のいずれか記載の医薬組成物。

20

【0091】

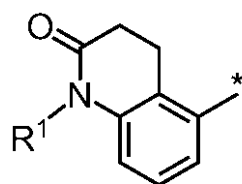
[8] 一般式(1)において n が0、1又は2である、[1]、[2]、[2 A]、[3]、[3 A]、[4]、[4 A]、[4 B]、[4 C]、[4 D]、[4 E]、[5]、[6]又は[7]のいずれか記載の医薬組成物。

【0092】

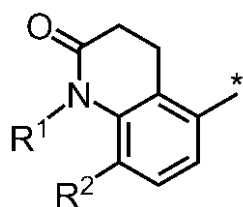
[9] 一般式(1)において部分構造(X)が式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-6)及び(X1-7)：

30

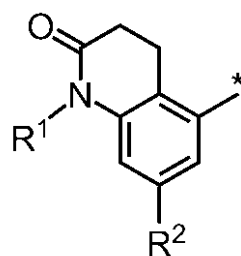
【化13】



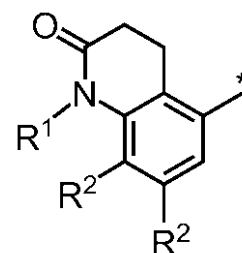
(X1-1)



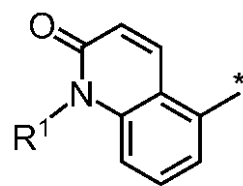
(X1-2)



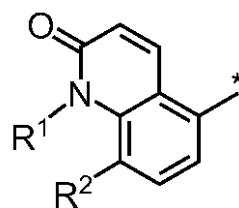
(X1-3)



(X1-4)



(X1-6)



(X1-7)

および

40

[式中、*は X^1 への結合点であり；

50

R^1 は水素原子であり；

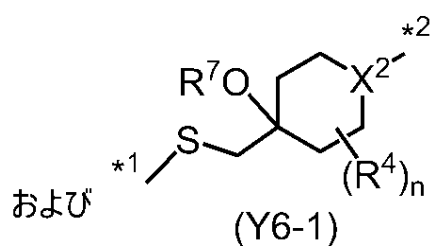
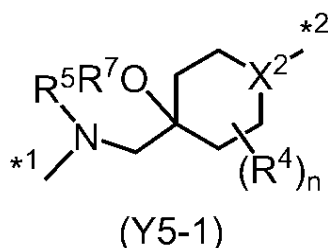
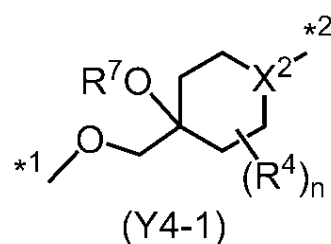
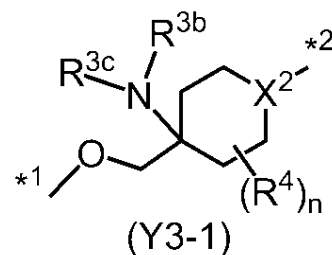
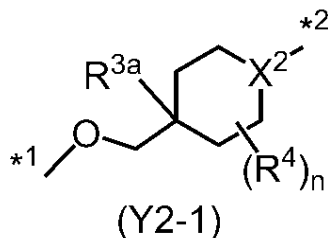
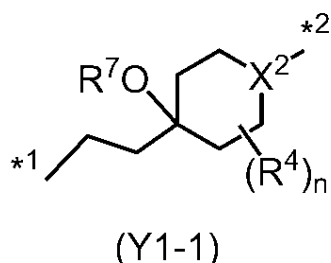
R^2 は (1) ハロゲン原子又は (2) 低級アルキルから選択される置換基であり；

但し、 R^2 が複数であってもよい場合、それぞれ互いに異なっている場合もよい]

からなる群から選ばれる式の構造であり、

部分構造 (Y) が式 (Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y5-1) 及び (Y6-1)：

【化14】



[式中、*1 は式 (X) の部分構造への結合点であり；

*2 は環 A への結合点であり；

R^5 は水素原子であり；

R^{3a} は (1) 水素原子又は (2) ハロゲン原子であり；

R^{3b} および R^{3c} はそれぞれ水素原子であり；

R^7 は水素原子であり；

R^4 は (1) ハロゲン原子、(2) $-O-R^8$ 、(3) $-O-C(=O)-R^9$ 又は (4) シアノから選択される置換基であり；

R^8 は (1) 水素原子又は (2) 低級アルキルであり；

R^9 は (1) 低級アルキル又は (2) 低級アルコキシであり；

n は 0～2 の整数であり；

n が 2 である場合、 R^4 、 R^8 及び R^9 はそれぞれ互いに異なっている場合もよく、同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 は N 又は CH であり；

但し、 X^2 が CH の場合、その H は R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおりであるか又は他の R^4 と異なっている場合もよく；

環 A は：

(a) ハロゲン原子；

(b) (i) 1 以上のハロゲン原子及び (ii) 1 以上の低級アルコキシを有していてもよい、低級アルコキシ；又は

(c) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子を有していてもよい同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシを有していてもよいアラルキルオキシ

から独立して選ばれる 1～3 の置換基を有していてもよい、フェニルもしくはピリジル；又は

1～2 のハロゲン原子を有していてもよいキノリルである]

からなる群から選ばれる式の構造である、[1] 記載の医薬組成物。

【0093】

10

20

40

50

[10] 一般式(1)で表される化合物又はその塩が以下の化合物:

5-{{[4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フル
オロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロ
ロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロ
ロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,
4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-
フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-
8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル
]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,
8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}キ
ノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メ
トキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-フルオロ-5-{{[1-(2-フルオロ-4-{{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェ
ニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{[1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキ
シピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-
フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ
}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-7-フルオロ-5-{{[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-
4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-
イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3-ブromo-6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-
イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-
イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]
メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イ

10

20

30

40

50

ル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン、

5-([1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルエチルカーボネート、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルアセテート、

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([(1R,2R,4S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

trans-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシシクロヘキサカルボニトリル、及び

5-([trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

からなる群から選ばれる化合物又はその塩である、[1]記載の医薬組成物。

【0094】

[11] 一般式(1)で表される化合物又はその塩が以下の化合物：

5-([4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-([4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロキノリン-2(1H)-オン、

5-([1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

10

20

30

40

50

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}キノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-{{4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-5-{{1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

8-クロロ-7-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(3-ブromo-6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

10

20

30

40

50

5-{[(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルエチルカーボネート、

(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イルアセテート、

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、

trans-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシシクロヘキサカルボニトリル、及び

5-{[trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

からなる群から選ばれる化合物である、[1]記載の医薬組成物。

【0095】

[12] 結核を診断、予防及び／又は治療するための[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]又は[11]のいずれか記載の医薬組成物。

【0096】

[13] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]又は[11]のいずれか記載の医薬組成物並びに該組成物を結核の診断、予防及び／又は治療に用いることを記載した添付文書を含むキット。

【0097】

[14] 結核の診断薬、予防薬及び／又は治療薬の製造における[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]又は[11]のいずれか記載の医薬組成物の使用。

【0098】

[15] 有効量の[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]又は[11]のいずれか記載の医薬組成物を患者に投与することを特徴とする、結核を診断、予防及び／又は治療する方法。

10

20

30

40

50

【0099】

ある態様において、mは、好ましくは、0、1又は2である。

【0100】

別の態様において、 G^{11} は、好ましくは、 $-C(R^{G^{11}})(R^{G^{12}})-$ であり；より好ましくは、 $-CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ である。

【0101】

別の態様において、 $R^{G^{11}}$ 及び $R^{G^{12}}$ は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基であり；且つ $R^{G^{11}}$ 及び $R^{G^{12}}$ の炭素原子数の合計が0個～5個である。好ましくは、 $R^{G^{11}}$ 及び $R^{G^{12}}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；より好ましくは、 $R^{G^{11}}$ が水素原子又はメチル基であり、且つ $R^{G^{12}}$ が水素原子である。

10

【0102】

G^1 における「 $-C(R^{G^{11}})(R^{G^{12}})-$ 」の例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 等が挙げられる。

【0103】

別の態様において、nは、好ましくは、0、1又は2である。

20

【0104】

環Aにおける「(1) 1以上の置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」は、好ましくは、(a1)フェニル基である。

【0105】

環Aにおける「(2) 1以上の置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、好ましくは、

- (a2) ピリジル基（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、
- (a3) N-オキシドピリジル基（例、N-オキシドピリジン-2-イル）、
- (a4) チエニル基（例、3-チエニル）、
- (a5) キノリル基（例、2-キノリル、6-キノリル）、
- (a6) イソキノリル基（例、1-イソキノリル）、
- (a7) ベンゾチエニル基（例、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル）、
- (a8) キノキサリニル基（例、6-キノキサリニル）、
- (a9) ベンゾフリル基（例、ベンゾ[b]フラン-5-イル）、
- (a10) ベンゾジオキサリル基（例、ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル）、
- (a11) ベンゾオキサゾリル基（例、2-ベンゾオキサゾリル）、及び
- (a12) ベンゾイミダゾリル基（例、2-ベンゾイミダゾリル）

から選ばれる基である。

30

【0106】

環Aは、好ましくは、

40

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- (b) シアノ基；
- (c) ニトロ基；
- (d) ヒドロキシ基；

(e) 置換基群(Ia)及び(Ib)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-(4-フルオロフェノキシ)エチル）；

(f) 置換基群(Ia)及び(Ib)から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ジフル

50

オロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ、2-メトキシエトキシ、2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルメトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ)；

(g) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)；

(h) 置換基群 (I a) 及び (I b) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキルスルファニル基 (例、メチルスルファニル、エチルスルファニル)；

(i) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリール基 (例、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル)；

10

(j) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ)；及び

(k) 置換基群 (I a)、(I b) 及び (I c) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラールキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、2, 4-ジクロロベンジルオキシ、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)

から選ばれる 1 以上の基をそれぞれ有していてもよい、アリール基又は複素環基 (好ましくは、上記 (a 1) ~ (a 12) から選ばれる基) である。

【0107】

20

環 A は、より好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

(b) シアノ基；

(c) ニトロ基；

(d) ヒドロキシ基；

(e) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(i i) ヒドロキシ基、(i i i) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、及び (i v) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)；

30

(f) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(i i) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ) を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(i i i) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ)、(i v) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよい複素環基 (例、ピリジル)、及び (v) 低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよいアミノ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ) (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ、2-メトキシエトキシ、2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルメトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ)；

40

(g) 低級アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)；

(h) 低級アルキルスルファニル基 (例、メチルスルファニル、エチルスルファニル)；

(i) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素) を有していてもよいアリール基 (例、フェニル) (例、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル)；

(j) アリールオキシ基 (例、フェノキシ)；及び

(k) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素)、(i i) ハロゲン原子 (例、フッ素)

50

を有していてもよい低級アルキル基（例、メチル）、及び（i i i）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）（例、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、2, 4-ジクロロベンジルオキシ、4-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ、4-（トリフルオロメトキシ）ベンジルオキシ）

から選ばれる1以上の基をそれぞれ有していてもよい、アリール基又は複素環基（好ましくは、上記（a 1）～（a 1 2）から選ばれる基）である。

【0108】

環Aは、さらに好ましくは、

（1）（a）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素）；

（b）シアノ基；

（c）ニトロ基；

（d）ヒドロキシ基；

（e）（i）ハロゲン原子（例、フッ素）、（i i）ヒドロキシ基、（i i i）低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、及び（i v）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ）から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-（4-フルオロフェノキシ）エチル）；

（f）（i）ハロゲン原子（例、フッ素）、（i i）低級アルコキシ基（例、メトキシ）を有していてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、（i i i）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ）、（i v）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよい低級アルキル基（例、メチル）を有していてもよい複素環基（例、ピリジル）、及び（v）低級アルキル基（例、メチル）を有していてもよいアミノ基から選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ）（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-（2-メトキシエトキシ）エトキシ、2-メトキシエトキシ、2-（4-フルオロフェノキシ）エトキシ、5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イルメトキシ、2-（ジメチルアミノ）エトキシ）；

（g）低級アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）；

（h）低級アルキルスルファニル基（例、メチルスルファニル、エチルスルファニル）；

（i）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）を有していてもよいアリール基（例、フェニル）（例、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル）；

（j）アリールオキシ基（例、フェノキシ）；及び

（k）（i）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素）、（i i）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよい低級アルキル基（例、メチル）、及び（i i i）ハロゲン原子（例、フッ素）を有していてもよい低級アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1以上の基を有していてもよいアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）（例、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、2, 4-ジクロロベンジルオキシ、4-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ、4-（トリフルオロメトキシ）ベンジルオキシ）

から選ばれる1以上の基を有していてもよいアリール基（好ましくは、上記（a 1））；又は

（2）（a）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；

（b）シアノ基；

（c）（i）ハロゲン原子（例、フッ素）、及び（i i）低級アルコキシ基（例、

10

20

30

40

50

メトキシ) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) (例、メチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル) ; 及び

(d) 低級アルコキシ基 (例、エトキシ) ;

から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい複素環基 (好ましくは、上記 (a 2) ~ (a 1 2) から選ばれる基) である。

【0109】

環 A は、特に好ましくは、

(A 1) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素) ;

(b) シアノ基 ;

(c) ニトロ基 ;

(d) ヒドロキシ基 ;

(e) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、及び (iv) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-(4-フルオロフェノキシ)エチル) ;

(f) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(ii) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ) を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ)、(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよい複素環基 (例、ピリジル)、及び (v) 低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよいアミノ基から選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ) (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ、2-メトキシエトキシ、2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルメトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ) ;

(g) 低級アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) ;

(h) 低級アルキルスルファニル基 (例、メチルスルファニル、エチルスルファニル) ;

(i) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素) を有していてもよいアリール基 (例、フェニル) (例、2, 4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル) ;

(j) アリールオキシ基 (例、フェノキシ) ; 及び

(k) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素)、(ii) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル)、及び (iii) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) (例、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、2, 4-ジクロロベンジルオキシ、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)

から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいフェニル基 ;

(A 2) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

(b) シアノ基 ;

(c) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) (例、メチル、トリフルオロメチル) ; 及び

(d) 低級アルコキシ基 (例、エトキシ)

から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいピリジル基 (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル) ;

10

20

30

40

50

(A 3) ハロゲン原子 (例、塩素) を有していてもよい N-オキシドピリジル基 (例、N-オキシドピリジン-2-イル) ;

(A 4) チエニル基 (例、3-チエニル) ;

(A 5) ハロゲン原子 (例、塩素、臭素) を有していてもよいキノリル基 (例、2-キノリル、6-キノリル) ;

(A 6) イソキノリル基 (例、1-イソキノリル) ;

(A 7) ベンゾチエニル基 (例、ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) ;

(A 8) キノキサリニル基 (例、6-キノキサリニル) ;

(A 9) ベンゾフリル基 (例、ベンゾ [b] フラン-5-イル) ;

(A 10) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいベンゾジオキソリル基 (例、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル) ;

(A 11) ハロゲン原子 (例、塩素) を有していてもよいベンゾオキサゾリル基 (例、2-ベンゾオキサゾリル) ; 又は

(A 12) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素) ; 及び

(b) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ) を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) (例、メチル、メトキシメチル)

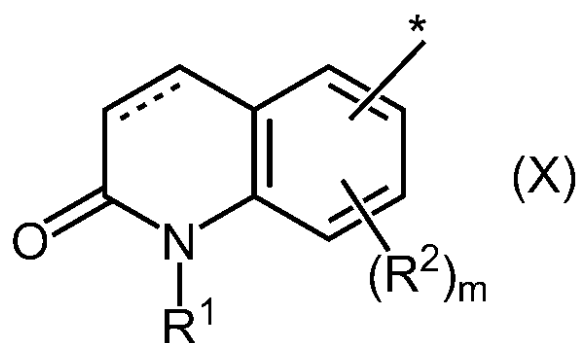
から選ばれる 1 以上の基を有していてもよいベンゾイミダゾリル基 (例、2-ベンゾイミダゾリル)

である。

【0110】

一般式 (1) 中、式 (X) :

【化15】



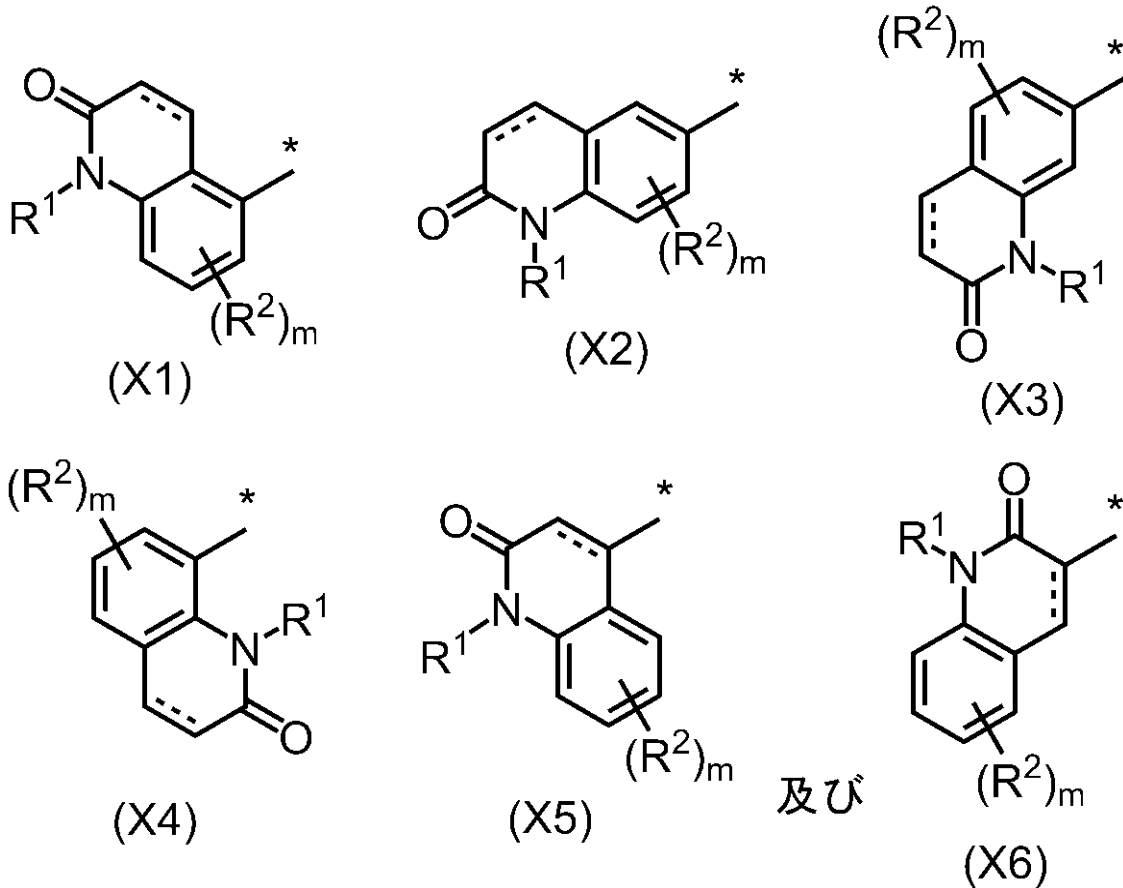
[式中、*は、X¹ との結合点を示し、その他の記号は前記に同じである。]
で表される部分構造 (X) は、下記の式 (X 1) ~ (X 6) :

10

20

30

【化 1 6】



10

20

〔式中、各記号は前記に同じである。〕

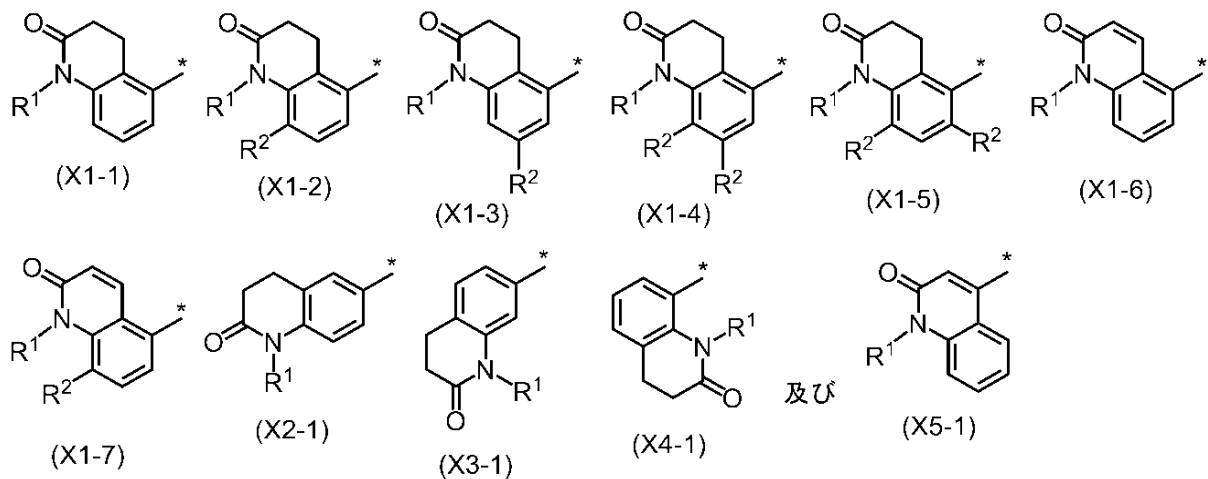
からなる群から選ばれる式で表される構造を包含し：

好ましくは、式 (X1) で表される構造、式 (X2) で表される構造、式 (X3) で表される構造、式 (X4) で表される構造、又は式 (X5) で表される構造であり；

より好ましくは、下記の式 (X1-1) ~ (X5-1)：

30

【化 1 7】



40

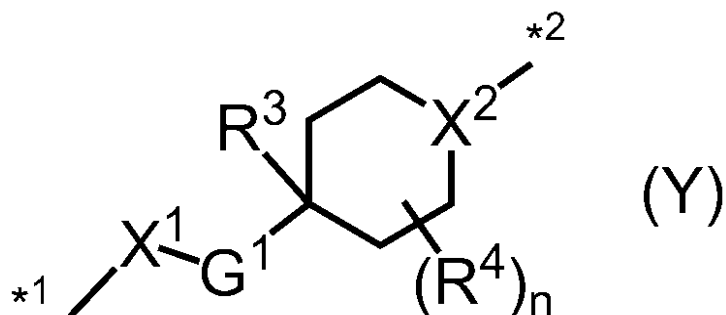
〔式中、各記号は前記に同じである。〕

からなる群から選ばれる式で表される構造である。

【0111】

一般式 (1) 中、式 (Y)：

【化 1 8】



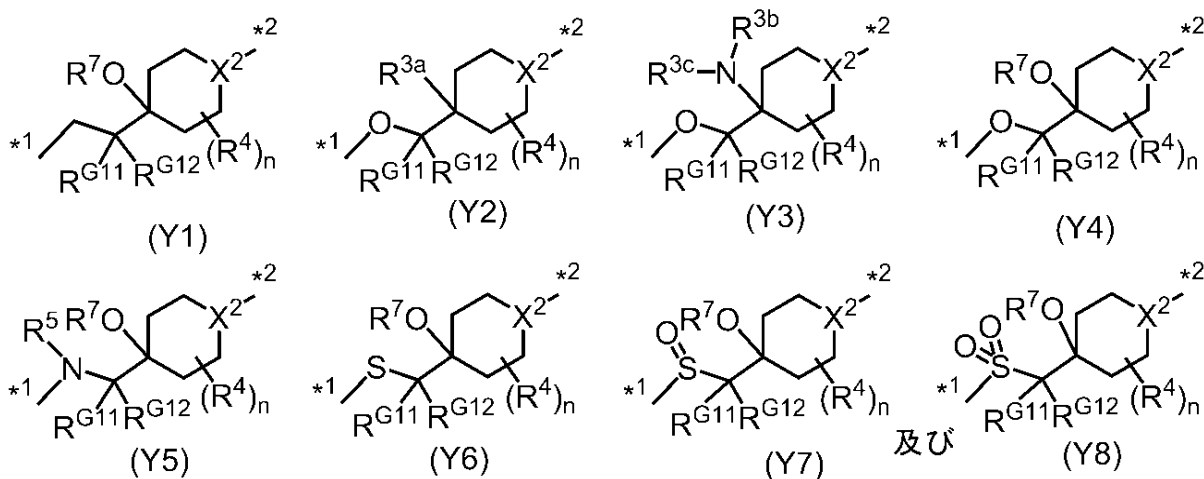
10

[式中、*1は、式(X)で表される部分構造との結合点を示し；*2は、環Aとの結合点を示し；その他の記号は前記に同じである。]

で表される部分構造(Y)は、

好ましくは、下記の式(Y1)～(Y8)：

【化 1 9】



20

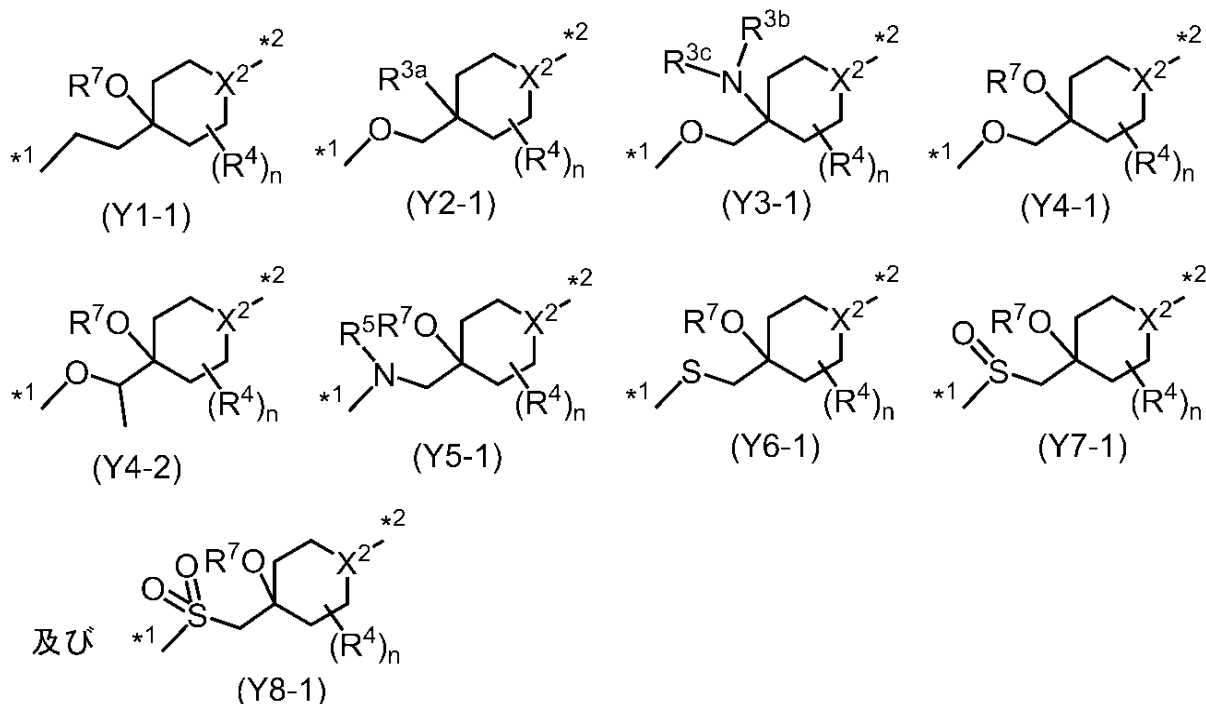
[式中、 R^{3a} は、(1)水素原子、(2)カルボキシ基、(3)ハロゲン原子(例、フッ素)、(4)ヒドロキシ基を有してもよい低級アルキル基(例、メチル)(例、ヒドロキシメチル)、又は(5)シアノ基を示し； R^{3b} 及び R^{3c} は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)低級アルキル基(例、メチル)、又は(3) $-C(=O)-R^6$ (例、メトキシカルボニル、アセチル、ジメチルアミノアセチル)を示し；その他の記号は前記に同じである。]

30

からなる群から選ばれる式で表される構造であり；

より好ましくは、下記の式(Y1-1)～(Y8-1)：

【化 20】



[式中、各記号は前記に同じである。]
 からなる群から選ばれる式で表される構造である。

【0112】

ある好適な実施態様では、式 (I) 中、

部分構造 (X) が、式 (X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-5)、(X1-6)、(X1-7)、(X2-1)、(X3-1)、(X4-1) 及び (X5-1) からなる群から選ばれる式で表される構造であり；

部分構造 (Y) が、式 (Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y4-2)、(Y5-1)、(Y6-1)、(Y7-1) 及び (Y8-1) からなる群から選ばれる式で表される構造であり；

R^1 が、(1) 水素原子、(2) 同一又は異なる 1 以上の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基 (例、アミノ)、又は

(3) 低級アルキル基 (例、メチル) であり；

R^2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(2) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基 (例、アミノ)、(3) 低級アルキル基 (例、メチル、エチル)、(4) 低級アルコキシ基 (例、エトキシ)、及び (5) ヒドロキシ基から選ばれる基であり；

R^2 が複数存在する場合、それぞれ異なってもよく；

R^5 が、(1) 水素原子、(2) 低級アルキル基 (例、メチル)、又は (3) 低級アルカノイル基 (例、アセチル) であり；

R^{3a} が、(1) 水素原子、(2) カルボキシ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(4) 1 以上のヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) (例、ヒドロキシメチル)、又は (5) シアノ基であり；

R^{3b} 及び R^{3c} が、それぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) 低級アルキル基 (例、メチル)、又は (3) $-C(=O)-R^6$ (例、メトキシカルボニル、アセチル、ジメチルアミノアセチル) であり；

R^6 が、(1) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ)、又は (2) 同一又は異なる 1 以上の低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよい同一又は異なる 1 以上のアミノ基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル) (例、メチル、ジメチルアミノメチル) であり；

10

20

30

40

50

R^7 が、(1) 水素原子、(2) アミノ基、(3) 低級アルカノイル基 (例、アセチル)、又は (4) 低級アルキル基 (例、メチル) であり；

R^4 が、(1) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよいアミノ基 (例、アミノ、メチルアミノ)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(3) シアノ基、(4) 低級アルキル基 (例、メチル)、(5) オキシ基、(6) $-O-R^8$ (例、ヒドロキシ、メトキシ、4-メトキシベンジルオキシ、 $-O-PH(=O)OH$)、及び (7) $-O-C(=O)-R^9$ (例、アセトキシ、ピラジニルカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、3-カルボキシプロピオニルオキシ) から選ばれる基であり；

R^8 は、(1) 水素原子、(2) 低級アルキル基 (例、メチル)、(3) $-PH(=O)OH$ 、又は (4) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシ基 (例、メトキシ) を有していてもよいベンジル基 (例、4-メトキシベンジル) であり；

R^9 が、(1) 低級アルキル基 (例、メチル)、(2) $-G^2-COOH$ (例、2-カルボキシエチル)、(3) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基 (例、エチル) を有していてもよいアミノ基 (例、エチルアミノ)、(4) 低級アルコキシ基 (例、エトキシ)、又は (5) ピラジニル基であり；

G^2 が、低級アルキレン基 (例、 $-(CH_2)_2-$) であり；

n が、0、1 又は 2 であり；

n が 2 の場合、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び G^2 はそれぞれ互いに異なってもよく、同一の炭素原子上に置換してもよく；

X^2 が、N 又は CH であり；

X^2 が CH の場合、その H は R^4 で置換されていてもよく、該 R^4 は前記定義のとおりであるか又は他の R^4 と異なってもよく；且つ

環 A が、

(1) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素)；

(b) シアノ基；

(c) ニトロ基；

(d) ヒドロキシ基；

(e) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、及び (iv) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ) から独立して選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-(4-フルオロフェノキシ)エチル)；

(f) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素)、(ii) 同一又は異なる 1 以上の低級アルコキシ基 (例、メトキシ) を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(iii) 同一又は異なる 1 以上のハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ)、(iv) ハロゲン原子 (例、フッ素) を有していてもよい同一又は異なる 1 以上の低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよい複素環基 (例、ピリジル)、及び (v) 同一又は異なる 1 又は 2 の低級アルキル基 (例、メチル) を有していてもよいアミノ基から独立して選ばれる 1 以上の基を有していてもよい低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ) (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ、2-メトキシエトキシ、2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルメトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ)；

(g) 低級アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)；

(h) 低級アルキルスルファニル基 (例、メチルスルファニル、エチルスルファニ

10

20

30

40

50

ル) ;

(i) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子(例、フッ素、塩素)を有していてもよいアリール基(例、フェニル)(例、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル) ;

(j) アリールオキシ基(例、フェノキシ) ; 及び

(k) (i) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素)、(ii) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子(例、フッ素)を有していてもよい低級アルキル基(例、メチル)、及び(ii) 同一又は異なる1以上のハロゲン原子(例、フッ素)を有していてもよい低級アルコキシ基(例、メトキシ)から独立して選ばれる1以上の基を有していてもよいアラールキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)(例、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、2,4-ジクロロベンジルオキシ、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ)から独立して選ばれる1以上の基を有していてもよいアリール基(好ましくは、(a1)フェニル基) ; 又は

(2) (a) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

(b) シアノ基 ;

(c) (i) ハロゲン原子(例、フッ素)、及び(ii) 低級アルコキシ基(例、メトキシ)から独立して選ばれる1以上の基を有していてもよい低級アルキル基(例、メチル)(例、メチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル) ; 及び

(d) 低級アルコキシ基(例、エトキシ) ;

から独立して選ばれる1以上の基を有していてもよい複素環基(好ましくは、(a2)ピリジル基(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、(a3)N-オキシドピリジル基(例、N-オキシドピリジン-2-イル)、(a4)チエニル基(例、3-チエニル)、(a5)キノリル基(例、2-キノリル、6-キノリル)、(a6)イソキノリル基(例、1-イソキノリル)、(a7)ベンゾチエニル基(例、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)、(a8)キノキサリニル基(例、6-キノキサリニル)、(a9)ベンゾフリル基(例、ベンゾ[b]フラン-5-イル)、(a10)ベンゾジオキサリル基(例、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)、(a11)ベンゾオキサゾリル基(例、2-ベンゾオキサゾリル)、及び(a12)ベンゾイミダゾリル基(例、2-ベンゾイミダゾリル)から選ばれる基)である。

【0113】

以下、本発明の化合物(1)の製造法について説明する。本発明の化合物(1)は、例えば下記に示す製造方法に基づき製造することができる。下記に示す製造方法は、代表的な製造法であり、化合物(1)の製造方法はこれらに限定されない。

溶媒として示される「炭化水素類」の例としては、ヘキサン、ペンタンなど脂肪族炭化水素；シクロペンタン、シクロヘキサンなどの脂環族炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素等が挙げられる。

溶媒として示される「ハロゲン化炭化水素類」の例としては、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。

溶媒として示される「アルコール類」の例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

溶媒として示される「エーテル類」の例としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジフェニルエーテルなどの鎖状エーテル；1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどの環状エーテル等が挙げられる。

溶媒として示される「エステル類」の例としては、酢酸エチル、プロピオン酸エチル等が挙げられる。

溶媒として示される「ケトン類」の例としては、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等が挙げられる。

溶媒として示される「アミド類」の例としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン等が挙げられる。

溶媒として示される「ニトリル類」の例としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

溶媒として示される「スルホキシド類」の例としては、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

【0114】

塩基として示される「アルカリ金属水酸化物類」の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどが挙げられる。

塩基として示される「アルカリ金属水素化物類」の例としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化セシウムなどが挙げられる。

塩基として示される「アルカリ金属カルボン酸塩類」の例としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酪酸ナトリウム等が挙げられる。

10

塩基として示される「アルカリ金属炭酸塩類」の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等が挙げられる。

塩基として示される「アルカリ金属炭酸水素塩類」の例としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム等が挙げられる。

塩基として示される「アルカリ金属リン酸塩類」の例としては、リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどが挙げられる。

塩基として示される「芳香族アミン類」の例としては、ピリジン、ルチジン等が挙げられる。

塩基として示される「第3級アミン類」の例としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、テトラメチルエチレンジアミン、テトラメチルプロピレンジアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカー7-エン（ジアザビシクロウンデセン）等が挙げられる。

20

塩基として示される「金属アミド類」の例としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

塩基として示される「金属アルコキシド類」の例としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムフェノキシド等が挙げられる。

30

【0115】

「ヒドロキシ基の保護基」の例としては、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、アルキル基類（例、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、アセチルメチル）；アルケニル基類（例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル）；アルキニル基類（例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル）；ホルミル基；アルキル（アルケニル）カルボニル基類（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイル）；アリールカルボニル基類（例、ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、2-ブromoベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイル、4-アニソイル、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイル、4-フェニルベンゾイル）；アルコキシカルボニル基類（例、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）；テトラヒドロ（チオ）ピラニル（フラニル）基類（例、テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブromoテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテト

40

50

ラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イル)；シリル基類(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリル)；アルコキシメチル基類(例、メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル)；アルコキシエチル基類(例、1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル)；ハロゲン化エチル基類(例、2, 2, 2-トリクロロエチル)；アラルキル基類(例、ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル)；アルケニルオキシカルボニル基類(例、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル)；アラルキルオキシカルボニル基類(例、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル)等が挙げられる。

10

20

【0116】

「カルボキシ基の保護基」の例としては、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基の保護基」における「アルキル基類」、「アルケニル基類」、「アルキニル基類」、「アラルキル基類」及び「シリル基類」と同様の基等が挙げられる。

【0117】

「アミノ基の保護基」の例としては、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基の保護基」における「アルキル(アルケニル)カルボニル基類」、「アリールカルボニル基類」、「アルコキシカルボニル基類」、「シリル基類」、「アラルキル基」、「アルケニルオキシカルボニル基類」及び「アラルキルオキシカルボニル基類」と同様の基等が挙げられる。

30

【0118】

「末端アセチレン基の保護基」の例としては、有機合成化学の分野で使用される末端アセチレン基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基の保護基」における「シリル基類」と同様の基等が挙げられる。

【0119】

「脱離基」の例としては、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニルオキシ基類(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、アリールスルホニルオキシ基類(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルオキシ、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)等が挙げられる。

40

【0120】

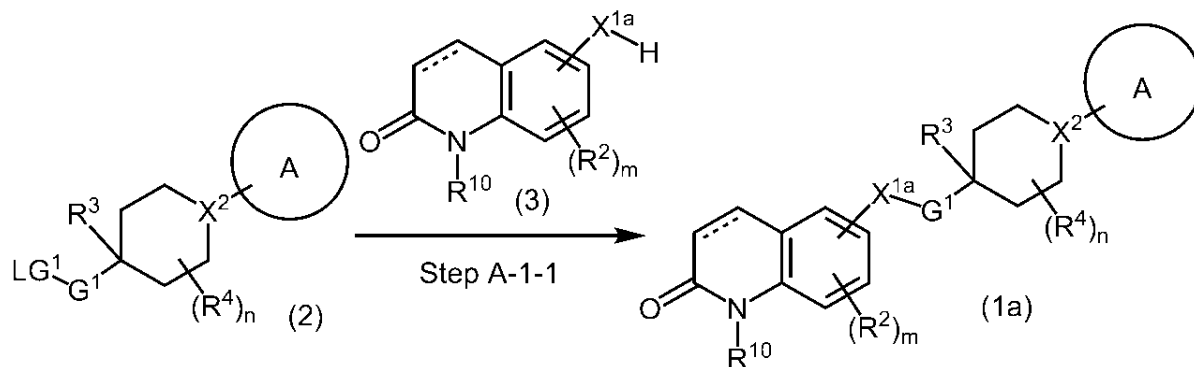
本明細書において、本発明の化合物、方法および組成物の異なる特徴に関する好ましい態様および選択肢の提示は、これらが組合せ可能であって矛盾のない限り、当該異なる特徴についての好ましい態様および選択肢の組合せの提示も含む。

【0121】

[製造方法A：基本合成ルート1]

スキームA-1

【化 2 1】



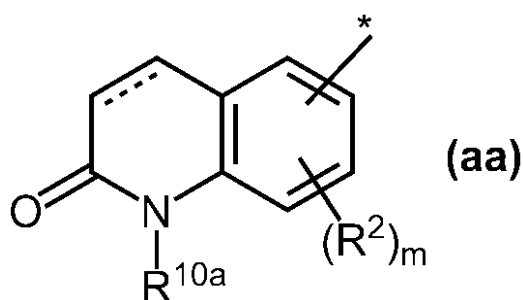
10

〔式中、 X^{1a} は $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 又は $-S-$ を示し； R^{10} は水素原子又はアミノ基の保護基を示し； LG^1 は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。〕

【0122】

また、 R^{10} を有する化合物において、アミド基のアミノを R^{10} がアミノ基の保護基であるアミノ基の保護体を用いて保護する代わりに、該アミド基の互変異性体であるイミド酸（そのヒドロキシル基）を用いてもよい保護することができる。即ち、式（aa）：

【化 2 2】



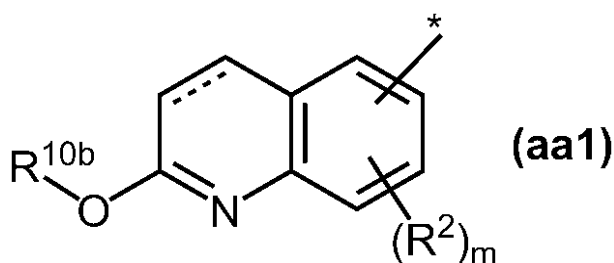
20

〔式中、 R^{10a} はアミノ基の保護基を示し；*は、 X^{1a} (X^1) との結合点を示し；その他の記号は前記に同じである。〕

で表される部分構造が、式（aa1）：

30

【化 2 3】



〔式中、 R^{10b} は低級アルキルを示し；その他の記号は前記に同じである。〕で表される構造であってもよい。

40

【0123】

（工程 A-1-1：（2）+（3）→（1a））

化合物（1）のうち化合物（1a）は、例えば、化合物（2）を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物（3）と反応させることにより得ることができる。

化合物（3）の使用量は化合物（2）に対して、通常 0.1 から 10 モル当量、好ましくは 0.2 から 5 モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物（2）に対して、通常 1 から

50

10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

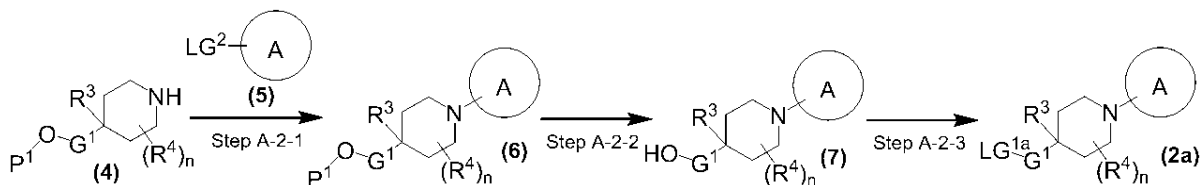
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0124】

スキームA-2

【化24】



[式中、LG² 及び LG^{1a} はそれぞれ独立して脱離基を示し；P¹ はヒドロキシ基の保護基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0125】

(工程A-2-1：(4) + (5) → (6))

化合物(6)は、例えば、化合物(4)を、不活性溶媒中、塩基存在下にて、化合物(5)と反応させることにより得ることができる。化合物(5)の使用量は化合物(4)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(4)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

必要に応じて遷移金属触媒を用いてもよい。

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ(tert-ブチルホスフィン))パラジウム(0)、フェニルアリルクロロ[1,3-ビス(ジイソプロピルフェニル)-2-イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、フェニルアリルクロロ[1,3-ビス(ジイソプロピルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]パラジウム(II)等のパラジウム触媒；ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)のような銅触媒；塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)などのロジウム触媒；テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などのニッケル触媒などが用いられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は、化合物(4)に対して通常0.001から3モル当量である。

また、必要に応じて配位子を加えてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサテン等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物(4)に対して通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0126】

(工程A-2-2: (6) → (7))

化合物(7)は、化合物(6)を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

脱保護反応は、公知の反応を用いればよく、例えば、P¹がシリル基類の場合は、化合物(6)を不活性溶媒中、フルオリド源或いは酸の存在下で脱保護し、化合物(7)を得ることができる。

フルオリド源としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素酸、フッ化セシウム等が挙げられる。フルオリド源の使用量は化合物(6)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(6)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0127】

(工程A-2-3: (7) → (2a))

化合物(2)のうち化合物(2a)は、公知の方法で化合物(7)のヒドロキシ基を脱離基に転換させることにより得ることができる。

例えば、化合物(2a)の脱離基をアルキルスルホニルオキシ基類又はアリールスルホニルオキシ基類とする場合は、化合物(7)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、対応するスルホン酸無水物(例、トリフルオロメタンスルホン酸無水物)又はスルホニルハライド(例、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド)等と反応させることにより、化合物(2a)を得ることができる。スルホン酸無水物又はスルホニルハライドの使用量は化合物(7)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(7)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0128】

スキームA-3

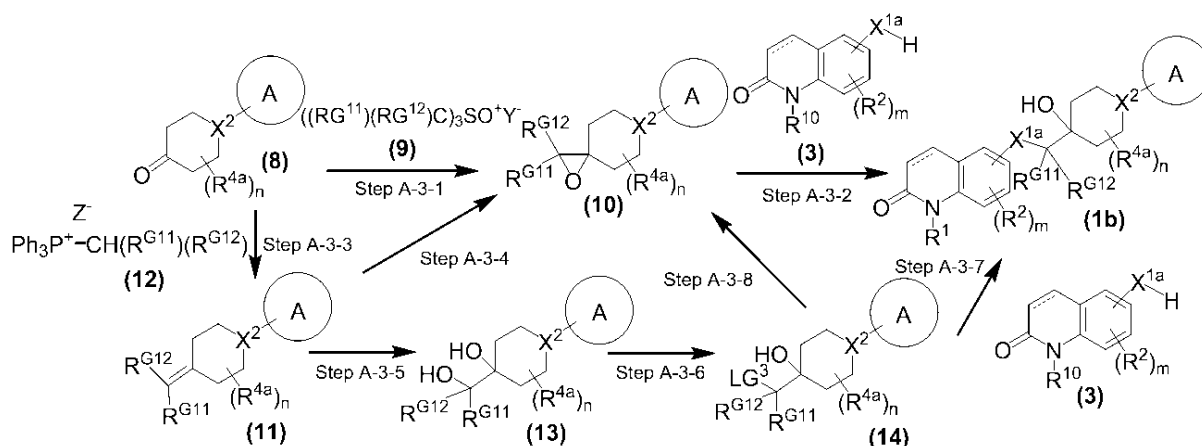
10

20

30

40

【化 2 5】



10

[式中、 R^{4a} はそれぞれ独立して 1 以上の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、 $-O-R^8$ 又は $-O-C(=O)-R^9$ を示し； Y^- 及び Z^- はそれぞれハロゲン化物イオンを示し； LG^3 は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0129】

(工程 A-3-1：(8) + (9) → (10))

化合物 (10) は、例えば、化合物 (8) を不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物 (9) と反応させることにより得ることができる (Corey-Chaykovsky 反応)。

20

化合物 (9) の使用量は化合物 (8) に対して、通常 0.1 から 10 モル当量、好ましくは 0.2 から 5 モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物 (8) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

また、必要に応じて、塩を加えてもよい。

塩としては、例えば、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム、フッ化カリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、フッ化ナトリウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムのようなハロゲン化アルカリ金属等が挙げられる。塩の使用量は化合物 (8) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

30

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

40

【0130】

(工程 A-3-2：(10) + (3) → (1b))

化合物 (1) のうち化合物 (1b) は、例えば、化合物 (10) を不活性溶媒中、塩基存在下または酸存在下で、化合物 (3) と反応させることにより得ることができる。

化合物 (3) の使用量は化合物 (10) に対して、通常 0.1 から 10 モル当量、好ましくは 0.2 から 5 モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物 (10) に対して、通常 0.1 から 10 モル当量、好ましくは 0.2 から 5 モル当量である。

50

0.1から10モル当量、好ましくは0.1から5モル当量である。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(10)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常40から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

10

【0131】

(工程A-3-3: (8) + (12) → (11))

化合物(11)は、例えば、化合物(8)を不活性溶媒中、塩基存在下にて化合物(12)と反応させることにより得ることができる(Wittig反応)。

化合物(12)の使用量は化合物(8)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水素化物類、金属アミド類、金属アルコキシド、有機リチウム試薬等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(8)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

20

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0132】

(工程A-3-4: (11) → (10))

化合物(10)は、例えば、化合物(11)を不活性溶媒中、酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。

酸化剤としては、無機過酸化物(例、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウム、過ヨウ素酸ナトリウム)、有機過酸化物(例、m-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸)、ジオキシラン類(例、ジメチルジオキシラン)等が挙げられる。酸化剤の使用量は化合物(11)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

30

また、必要に応じて塩基を用いてもよい。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(11)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

40

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0133】

(工程A-3-5: (11) → (13))

化合物(13)は、例えば、化合物(11)を、不活性溶媒中、四酸化オスミウム及び再酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。

四酸化オスミウムの使用量は化合物(11)に対して、通常0.01から0.5モル当

50

量である。また、四酸化オスミウムの代わりにオスミウム酸カリウム($K_2OsO_2(OH)_4$)を用いてもよい。また、四酸化オスミウムとして、四酸化オスミウムを耐溶媒性ポリマーに担持した固定化触媒等を用いてもよい。固定化触媒としては、「Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)」(商品名)(和光純薬工業)等が挙げられる。

再酸化剤としては、例えば、N-メチルモルホリンオキシド、トリメチルアミンオキシド、tert-ブチルヒドロペルオキシド、ヘキサシアノ鉄酸カリウム($K_3Fe(CN)_6$)等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。再酸化剤の使用量は化合物(11)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0134】

(工程A-3-6: (13) → (14))

化合物(14)は、化合物(13)の特定のヒドロキシ基を脱離基に転換させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-2-3と同様の反応条件下で行うことができる。

【0135】

(工程A-3-7: (14) + (3) → (1b))

化合物(1)のうち化合物(1b)は、例えば、化合物(14)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(3)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-1-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0136】

(工程A-3-8: (14) → (10))

化合物(10)は、例えば、化合物(14)を不活性溶媒中、塩基存在下にて反応させることにより得ることができる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(14)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

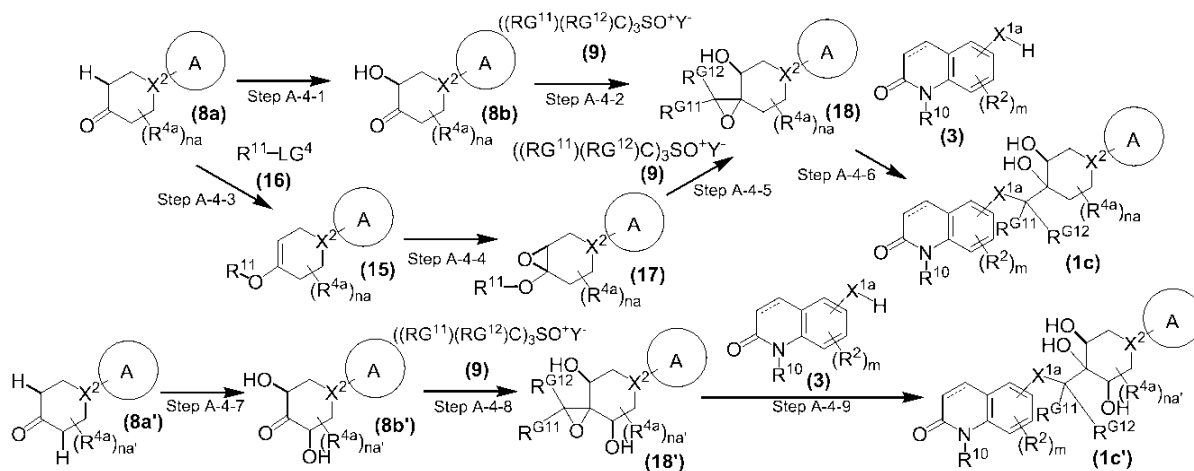
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0137】

スキームA-4

【化 2 6】



10

[式中、 R^{11} はトリ-低級アルキルシリル基を示し； LG^4 は脱離基を示し； na は0から7の整数を示し； na' は0から6の整数を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0138】

(工程A-4-1：(8a) $\rightarrow$ (8b))

化合物(8)のうち化合物(8b)は、例えば、化合物(8a)を不活性溶媒中、プロリン又はその誘導体の触媒の存在下で、ニトロソ化合物と反応させることにより α -アミノオキシ化を行い、さらに硫酸銅(II)触媒存在下で加水分解することにより得ることができる。

20

硫酸銅(II)の使用量は、化合物(8a)に対して、通常0.001から3モル当量である。

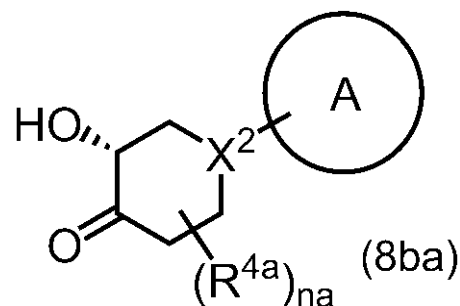
ニトロソ化合物としては、1以上の置換基を有していてもよいニトロソベンゼン等が挙げられる。ニトロソ化合物の使用量は化合物(8a)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から2モル当量である。

プロリン又はその誘導体としては、L-プロリン、5-(ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾール等が挙げられる。プロリン又はその誘導体の使用量は、化合物(8a)に対して、通常0.001から3モル当量である。

30

また、プロリン又はその誘導体として、L-プロリン、(S)-5-(ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾール等を用いることにより、化合物(8b)として、通常、主に、式(8ba)：

【化 2 7】

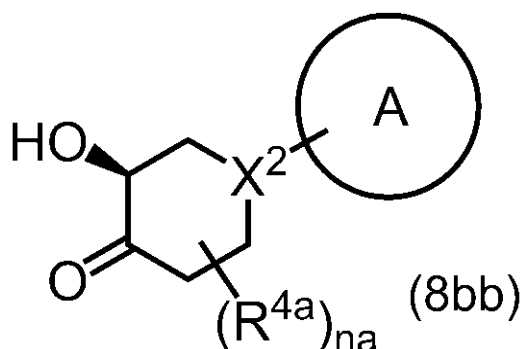


40

で表される化合物を得ることができる。

あるいは、プロリン又はその誘導体として、D-プロリン、(R)-5-(ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾール等を用いることにより、化合物(8b)として、通常、主に、式(8bb)：

【化 2 8】



10

で表される化合物を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0139】

(工程A-4-2: (8b) + (9) $\rightarrow$ (18))

化合物(18)は、例えば、化合物(8b)を不活性溶媒中、塩基存在下で化合物(9)と反応させることにより得ることができる(Corey-Chaykovsky反応)。当該反応は、上

20

【0140】

(工程A-4-3: (8a) + (16) $\rightarrow$ (15))

化合物(15)は、例えば、化合物(8a)を不活性溶媒中、塩基存在下で化合物(16)と反応させることにより得ることができる。

化合物(16)の使用量は化合物(8a)に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

また、必要に応じて、ヨウ化ナトリウムを加えても良い。ヨウ化ナトリウムの使用量は化合物(8a)に対して、通常 0.01 から 10 モル当量、好ましくは 0.1 から 5 モル当量である。

30

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(8a)に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

40

【0141】

(工程A-4-4: (15) $\rightarrow$ (17))

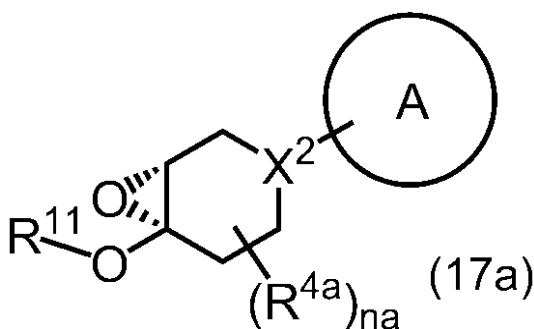
化合物(17)は、例えば、化合物(15)を不活性溶媒中、酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。

酸化剤としては、無機過酸化物(例、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウム、過ヨウ素酸ナトリウム)、有機過酸化物(例、*m*-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸)、ジオキシラン類(例、ジメチルジオキシラン)等が挙げられる。酸化剤の使用量は化合物(15)に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

また、史エポキシ化触媒($1-O$, $2-O$: $4-O$, $5-O$ -ジイソプロピリデン- β

50

ーDーエリトロー2, 3ーヘキシジウロー2, 6ーピラノース)を用いることにより、史不斉エポキシ化を行い、化合物(17)として、主に、式(17a)：



10

[式中、各記号は前記に同じである。]

で表される化合物を得ることもできる。史エポキシ化触媒の使用量は化合物(15)に対して、通常0.001から3モル当量である。

また、史エポキシ化触媒等のケトン化合物を用いる場合は、酸化剤の代わりに、酸化補助剤を用いてもよい。酸化補助剤としては、オキソン(登録商標)等が挙げられる。酸化補助剤の使用量は化合物(15)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて塩基を用いてもよい。

20

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(15)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて添加剤を加えてもよい。添加剤としては、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム等が挙げられる。添加剤の使用量は化合物(15)に対して、通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0142】

(工程A-4-5: (17) + (9) → (18))

化合物(18)は、例えば、化合物(17)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(9)と反応させることにより得ることができる(Corey-Chaykovsky反応)。当該反応は、上記工程A-3-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0143】

(工程A-4-6: (18) + (3) → (1c))

40

化合物(1)のうち化合物(1c)は、例えば、化合物(18)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(3)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-3-2と同様の反応条件下で行うことができる。

【0144】

(工程A-4-7: (8a') → (8b'))

化合物(8)のうち化合物(8b')は、例えば、化合物(8a')を不活性溶媒中、プロリン又はその誘導体の触媒の存在下で、ニトロソ化合物と反応させることによりα-アミノヒドロキシ化を行い、さらに硫酸銅(II)触媒存在下で加水分解することにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-4-1と同様の反応条件下で行うことができる。なお、ニトロソ化合物の使用量は化合物(8a')に対して、通常2から10モル

50

当量、好ましくは2から5モル当量である。

【0145】

(工程A-4-8: (8b') + (9) → (18'))

化合物(18')は、例えば、化合物(8b')を不活性溶媒中、塩基存在下で化合物(9)と反応させることにより得ることができる(Corey-Chaykovsky反応)。当該反応は、上記工程A-3-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0146】

(工程A-4-9: (18') + (3) → (1c'))

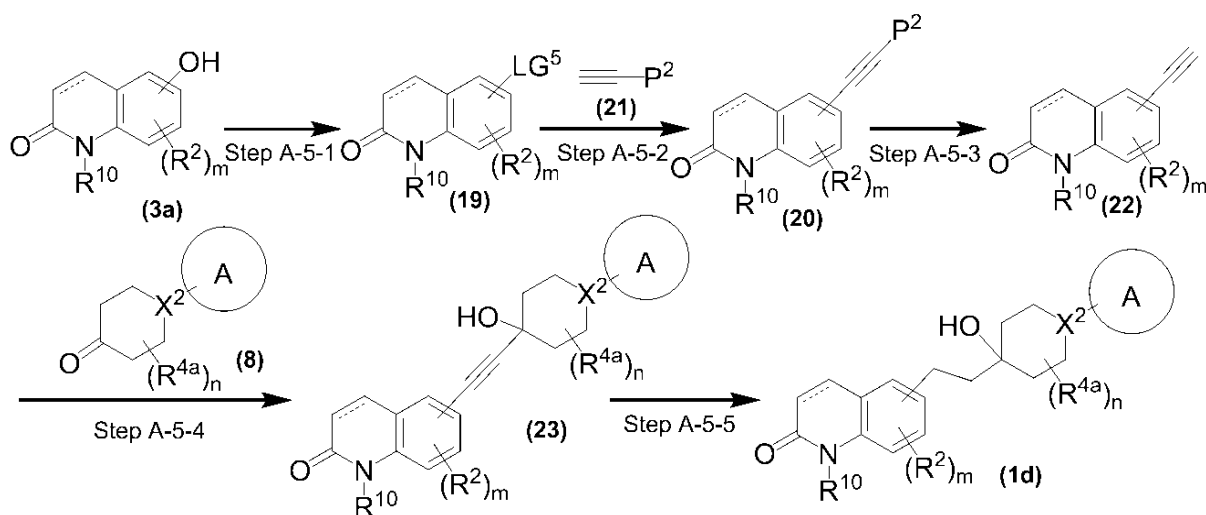
化合物(1)のうち化合物(1c')は、例えば、化合物(18')を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(3)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、

10

【0147】

スキームA-5

【化30】



20

[式中、LG⁵は脱離基を示し；P²は末端アセチレン基の保護基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

30

【0148】

(工程A-5-1: (3a) → (19))

化合物(19)は、公知の方法で、化合物(3a)のヒドロキシ基を脱離基に転換させることにより得ることができる。例えば、当該反応は、上記工程A-2-3と同様の反応条件下で行うことができる。

【0149】

(工程A-5-2: (19) + (21) → (20))

化合物(20)は、例えば、化合物(19)を、不活性溶媒中、塩基及び遷移金属触媒の存在下で、化合物(21)と反応させることにより得ることができる。化合物(21)の使用量は化合物(19)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

40

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(19)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビ

50

ス（トリ（tert-ブチルホスフィン））パラジウム（0）、フェニルアリルクロロ-[1, 3-ビス（ジイソプロピルフェニル）-2-イミダゾール-2-イリデン]パラジウム（II）、フェニルアリルクロロ-[1, 3-ビス（ジイソプロピルフェニル）-2-イミダゾリジニリデン]パラジウム（II）等のパラジウム触媒；ヨウ化銅（I）、酸化銅（I）のような銅触媒；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム触媒；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル触媒などが用いられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は、化合物（19）に対して通常0.001から3モル当量である。

また、必要に応じて配位子を加えてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ（tert-ブチル）ホスフィン、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、4, 5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9'-ジメチルキサンテン等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物（19）に対して通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキッド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0150】

（工程A-5-3：（20）→（22））

化合物（22）は、化合物（20）を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

脱保護反応は、公知の反応を用いればよく、例えば、 P^2 がシリル基類の場合は、化合物（20）をフルオリド源或いは酸の存在下で脱保護し、化合物（22）を得ることができる。

フルオリド源としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素酸、フッ化セシウム等が挙げられる。フルオリド源の使用量は化合物（20）に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物（20）に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキッド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0151】

（工程A-5-4：（22）+（8）→（23））

化合物（23）は、化合物（22）を、不活性溶媒中、塩基で処理し、さらに、化合物（8）と反応させることにより得ることができる。

化合物（8）の使用量は、化合物（22）に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、有機リチウム試薬類、第二級又は第三級のアルキルグリニャール試薬類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物（22）に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

第二級又は第三級のアルキルグリニャール試薬類としては、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、*tert*-ブチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。有機リチウム試薬類としては、例えば、イソプロピルリチウム、プロピルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0152】

(工程A-5-5: (23) $\rightarrow$ (1d))

化合物(1)のうち化合物(1d)は、化合物(23)を、不活性溶媒中、水素源および金属触媒の存在下で還元反応に付すことにより得ることができる。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸ナトリウム、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。水素源として水素ガスを用いる場合は、 1 から 10 atm 程度の水素圧下で行えばよい。その他の水素源の使用量は化合物(23)に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

金属触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、白金-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。金属触媒の使用量は化合物(23)に対して、通常 0.001 から 1000 モル当量、好ましくは 0.01 から 100 モル当量である。

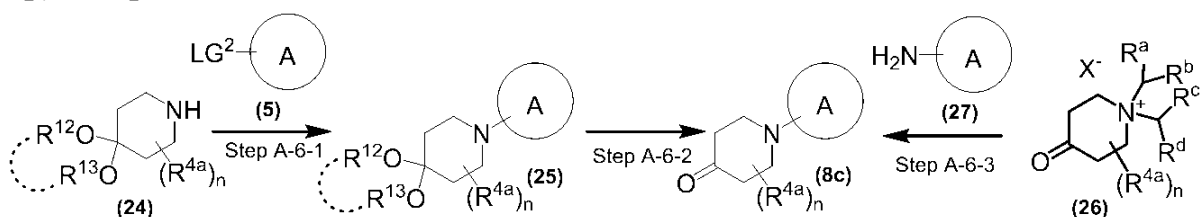
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0153】

スキームA-6

【化31】



[式中、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して低級アルキル基を示すか、或いは R^{12} 及び R^{13} が一緒になってアセタール環を形成してもよく； R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子、1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基、1以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル基、1以上の置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、1以上の置換基を有していてもよいアリール基又はカルボキシ基を示し； X^- はハロゲン化物イオン等の不活性アニオンを示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0154】

(工程A-6-1: (24) + (5) $\rightarrow$ (25))

化合物(25)は、例えば、化合物(24)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(5)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-2-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0155】

(工程A-6-2: (25) $\rightarrow$ (8c))

化合物(8)のうち化合物(8c)は、例えば、化合物(25)を酸で処理することに

10

20

30

40

50

より得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(25)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいは酸に加えてさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、ケトン類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0156】

(工程A-6-3：(26)+(27)→(8c))

化合物(8)のうち化合物(8c)は、例えば、化合物(26)を不活性溶媒中にて化合物(27)と反応させることにより得ることもできる。

化合物(27)の使用量は化合物(26)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

また、必要に応じて、添加剤を加えてもよい。添加剤としては、例えば、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、プロリン、チオウレア類、第3級アミン類、酢酸等が挙げられる。添加剤の使用量は化合物(26)に対して、通常0.01から10モル当量、好ましくは0.02から5モル当量である。

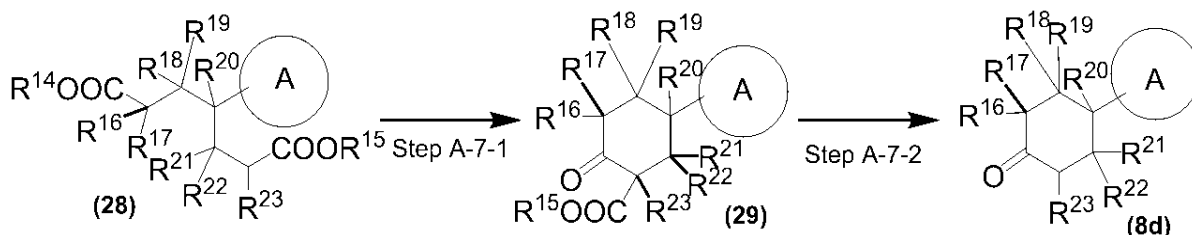
不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール類、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常40から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0157】

スキームA-7

【化32】



[式中、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立して低級アルキル基を示し； R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ独立して水素原子、1以上の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、 $-OR^8$ 又は $-O-C(=O)-R^9$ を示し； R^{23} は水素原子、シアノ基又は低級アルキル基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0158】

(工程A-7-1：(28)→(29))

化合物(29)は、例えば、化合物(28)を不活性溶媒中、塩基存在下にてClaisen縮合反応に付すことにより得ることができる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(28)に対して、通常1か

ら 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 40 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0159】

(工程 A-7-2: (29) → (8d))

化合物 (8d) は、例えば、化合物 (29) を不活性溶媒中にて脱炭酸反応に付すことにより得ることができる。

必要に応じて、酸、塩基又は塩を加えてもよい。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩としては、例えば、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム、フッ化カリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、フッ化ナトリウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウムのようなハロゲン化アルカリ金属等が挙げられる。

酸、塩基又は塩の使用量は化合物 (29) に対して、通常 1 モル当量から過剰量である。

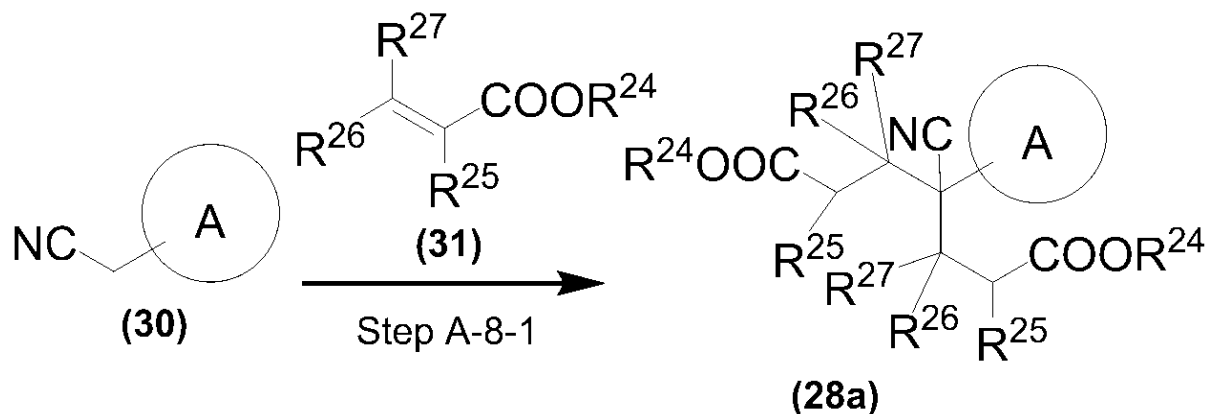
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 40 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0160】

スキーム A-8

【化 33】



[式中、 R^{24} は低級アルキル基を示し； R^{25} は水素原子、シアノ基又は低級アルキル基を示し； R^{26} 及び R^{27} はそれぞれ独立して水素原子、1 以上の低級アルキル基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、 $-O-R^8$ 又は $-O-C(=O)-R^9$ を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0161】

(工程 A-8-1: (30) + (31) → (28a))

化合物(28)のうち化合物(28a)は、例えば、化合物(30)を、不活性溶媒中、塩基存在下で化合物(31)と反応させることにより得ることができる(Michael付加反応)。

化合物(31)の使用量は、化合物(30)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、塩基性アンモニウム塩、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(30)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

10

塩基性アンモニウム塩としては、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド、テトラエチルアンモニウムヒドロキシド、テトラ*n*-プロピルアンモニウムヒドロキシド、テトライソプロピルアンモニウムヒドロキシド、テトラ*n*-ブチルアンモニウムヒドロキシド、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(Triton-B)等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、ニトリル類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

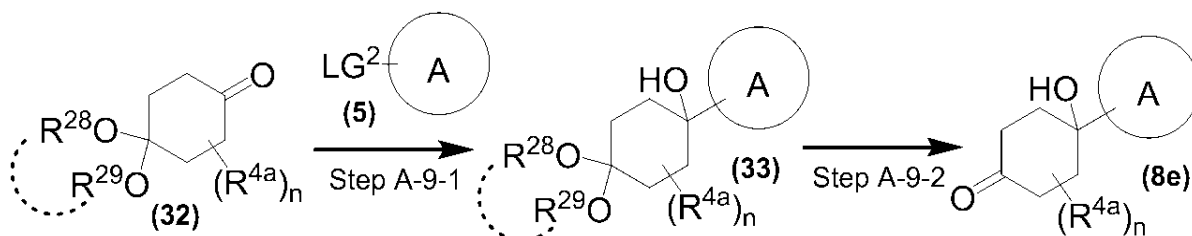
反応温度は、通常40から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

20

【0162】

スキームA-9

【化34】



[式中、 R^{28} 及び R^{29} はそれぞれ独立して低級アルキル基を示すか、或いは R^{28} 及び R^{29} が一緒になってアセタール環を形成してもよく；その他の記号は前記に同じである。]

30

【0163】

(工程A-9-1: (32) + (5) → (33))

化合物(33)は、例えば、化合物(5)を、第二級又は第三級のアルキルグリニャール試薬類または有機リチウム試薬類を用いたハロゲン金属交換法等により、化合物(5)をマグネシオ化またはリチオ化した上で、これと化合物(32)とを反応させることにより得ることができる。

化合物(5)の使用量は化合物(32)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

40

第二級又は第三級のアルキルグリニャール試薬類としては、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、*tert*-ブチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。有機リチウム試薬類としては、例えば、イソプロピルリチウム、プロピルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。第二級又は第三級のアルキルグリニャール試薬類または有機リチウム試薬類の使用量は化合物(32)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

50

【0164】

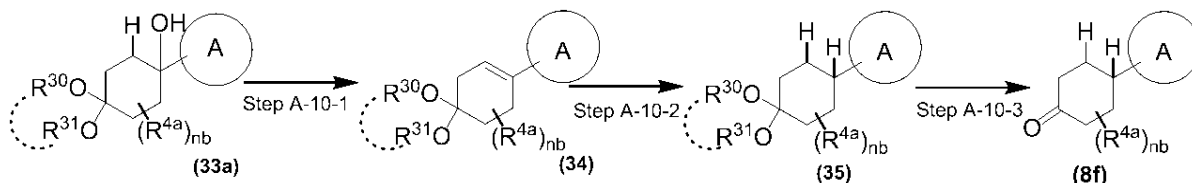
(工程A-9-2: (33) → (8e))

化合物(8)のうち化合物(8e)は、例えば、化合物(33)を酸で処理することにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-6-2と同様の反応条件下で行うことができる。

【0165】

スキームA-10

【化35】



10

[式中、 R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ独立して低級アルキル基を示すか、或いは R^{30} 及び R^{31} が一緒になってアセタール環を形成してもよく；nbは0から7の整数を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0166】

(工程A-10-1: (33a) → (34))

化合物(34)は、例えば、公知の方法による化合物(33a)のヒドロキシ基の脱離基への転換に続くオレフィン化反応により得ることができる。

20

例えば、化合物(33a)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、スルホン酸無水物(例、トリフルオロメタンスルホン酸無水物)又はスルホニルハライド(例、ベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド)と反応させることによりヒドロキシ基を脱離基に転換し、続く脱離反応より化合物(34)を得ることができる。スルホン酸無水物又はスルホニルハライドの使用量は化合物(33a)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(33a)に対して、通常1

30

から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0167】

(工程A-10-2: (34) → (35))

化合物(35)は、化合物(34)を、不活性溶媒中、水素源および金属触媒の存在下で還元反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-5-5と同様の反応条件下で行うことができる。

40

【0168】

(工程A-10-3: (35) → (8f))

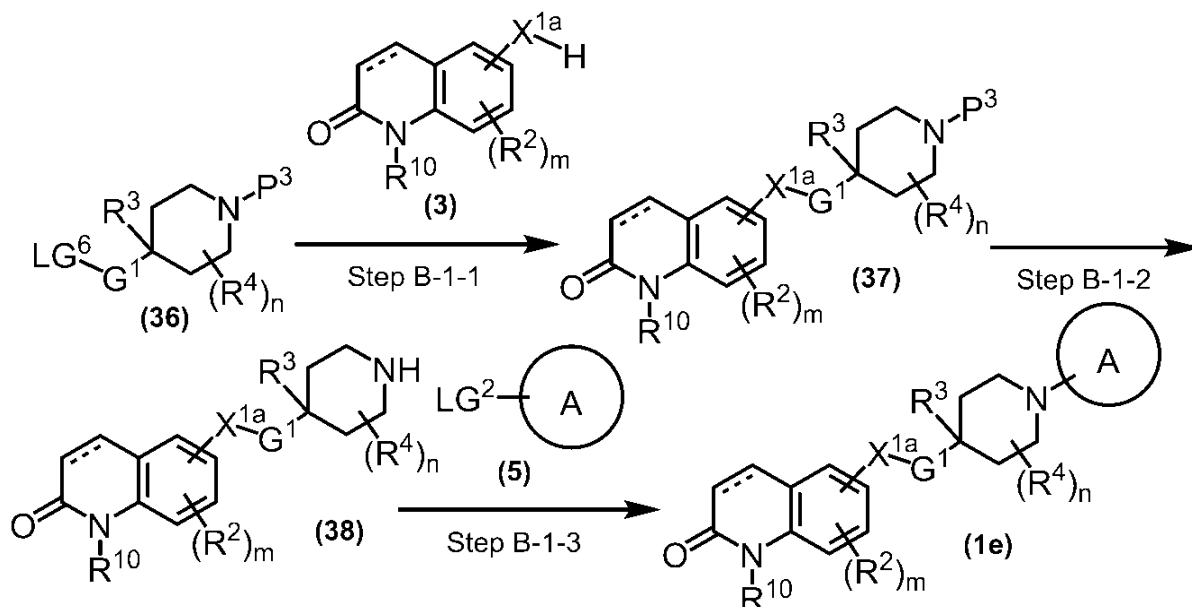
化合物(8)のうち化合物(8f)は、例えば、化合物(35)を酸で処理することにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-6-2と同様の反応条件下で行うことができる。

【0169】

[製造方法B: 基本合成ルート2]

スキームB-1

【化 3 6】



[式中、 LG^6 は脱離基を示し； P^3 はアミノ基の保護基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0170】

(工程 B-1-1：(36) + (3) → (37))

化合物 (37) は、例えば、化合物 (36) を、不活性溶媒中、塩基存在下にて、化合物 (3) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 A-1-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0171】

(工程 B-1-2：(37) → (38))

化合物 (38) は、化合物 (37) を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

脱保護反応は、公知の反応を用いればよく、例えば、 P^2 が *tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc) の場合は、化合物 (37) を、不活性溶媒中又は無溶媒にて、酸 (例、塩酸、トリフルオロ酢酸等) の存在下で脱保護し、化合物 (38) を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0172】

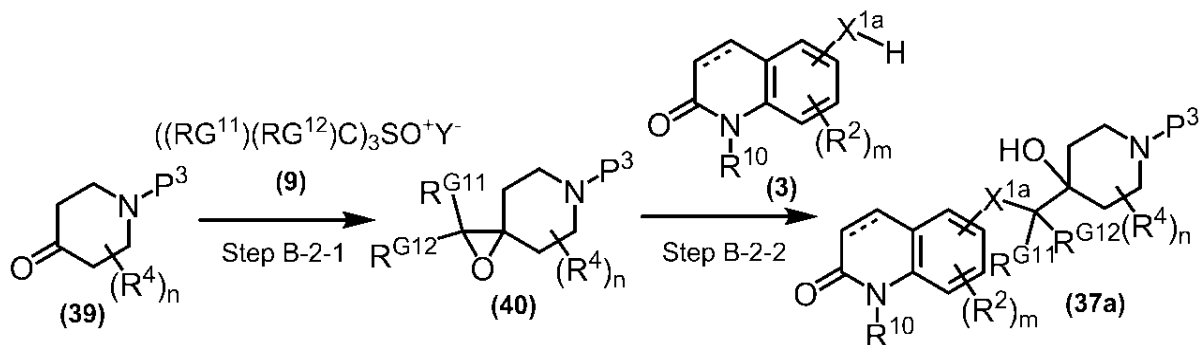
(工程 B-1-3：(38) + (5) → (1e))

化合物 (1) のうち化合物 (1e) は、例えば、化合物 (38) を、不活性溶媒中、塩基存在下にて化合物 (5) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 A-2-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0173】

スキーム B-2

【化 3 7】



10

[式中、各記号は前記に同じである。]

【0174】

(工程 B-2-1: (39) + (9) → (40))

化合物 (40) は、例えば、化合物 (39) を不活性溶媒中、塩基存在下で化合物 (9) と反応させることにより得ることができる (Corey-Chaykovsky 反応)。当該反応は、上記工程 A-3-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0175】

(工程 B-2-2: (40) + (3) → (37a))

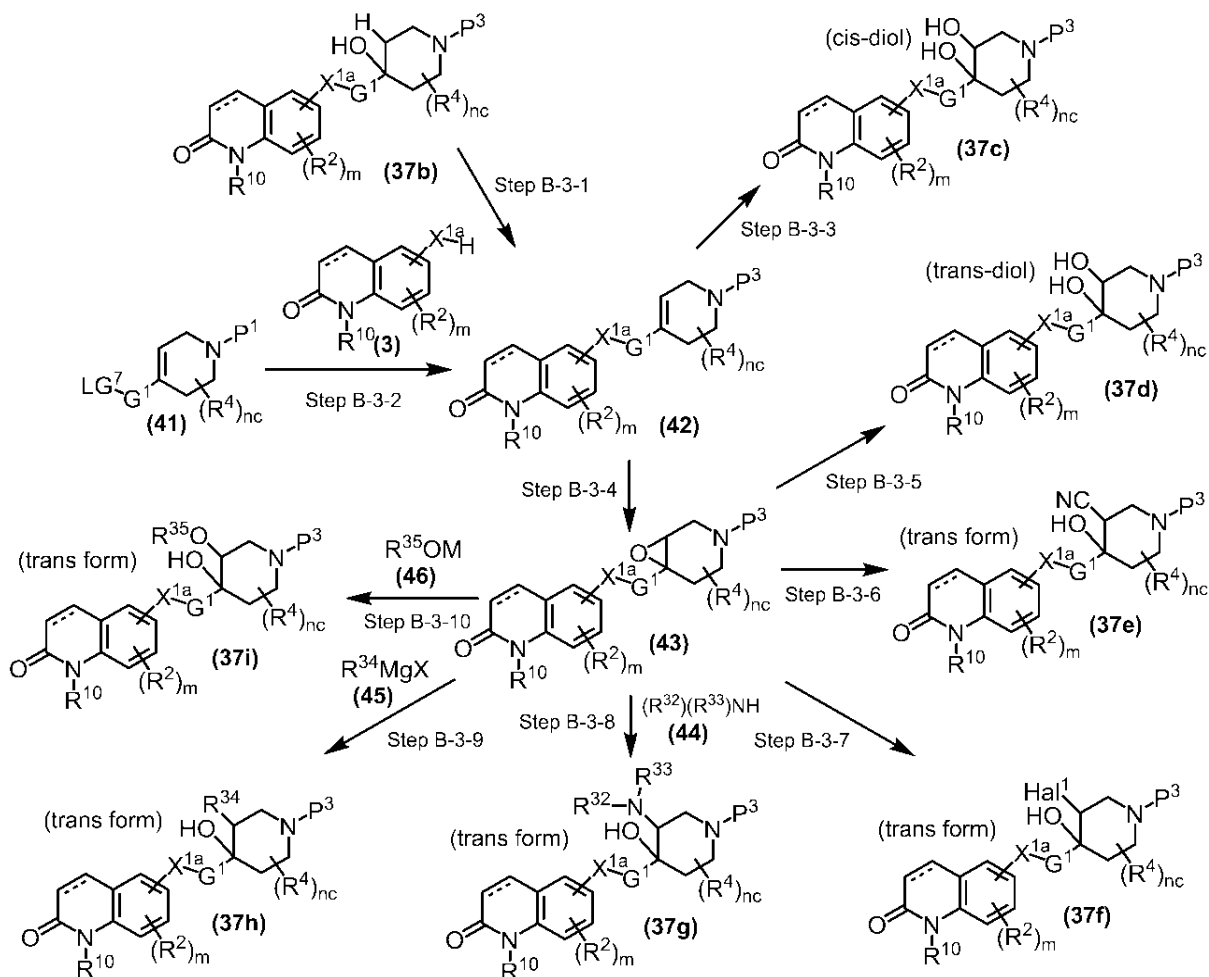
化合物 (37) のうち化合物 (37a) は、例えば、化合物 (40) を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物 (3) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 A-3-2 と同様の反応条件下で行うことができる。

20

【0176】

スキーム B-3

【化 3 8】



30

40

50

[式中、 $L G^7$ は脱離基を示し； $H a l^1$ はハロゲン原子を示し； $R^{3 2}$ 及び $R^{3 3}$ はそれぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を示し； $R^{3 4}$ は低級アルキル基を示し； $R^{3 5}$ は低級アルキル基を示し； M はアルカリ金属原子を示し； X はハロゲン原子を示し； $n c$ は0から7の整数を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0177】

(工程B-3-1：(37b)→(42))

化合物(42)は、例えば、公知の方法による化合物(37b)のヒドロキシ基の脱離基への転換に続くオレフィン化反応により得ることができる。当該反応は、上記工程A-10-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0178】

(工程B-3-2：(41)+(3)→(42))

化合物(42)は、例えば、化合物(41)を、不活性溶媒中、塩基存在下にて、化合物(3)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-1-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0179】

(工程B-3-3：(42)→(37c))

化合物(37)のうち化合物(37c)は、例えば、化合物(42)を、不活性溶媒中、四酸化オスmium及び再酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。

四酸化オスmiumの使用量は化合物(42)に対して、通常0.01から0.5モル当量である。また、四酸化オスmiumの代わりにオスmium酸カリウム($K_2OsO_2(OH)_4$)を用いてもよい。また、四酸化オスmiumとして、四酸化オスmiumを耐溶媒性ポリマーに担持した固定化触媒等を用いてもよい。固定化触媒としては、「Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)」(商品名)(和光純薬工業)等が挙げられる。

再酸化剤としては、例えば、N-メチルモルホリンオキシド、トリメチルアミンオキシド、tert-ブチルヒドロペルオキシド、ヘキサシアノ鉄酸カリウム($K_3Fe(CN)_6$)等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。再酸化剤の使用量は化合物(42)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、不斉アミン配位子を用いることにより、Sharpless不斉ジヒドロキシル化反応を行うこともできる。

不斉アミン配位子としては、例えば、ヒドロキニン アントラキノン-1,4-ジイル ジエーテル[(DHQ)₂AQN]、ヒドロキニン 2,5-ジフェニル-4,6-ピリミジンジイル ジエーテル[(DHQ)₂PYR]、ヒドロキニン 1,4-フタラジンジイル ジエーテル[(DHQ)₂PHAL]等のヒドロキニンエーテル類；ヒドロキニジン アントラキノン-1,4-ジイル ジエーテル[(DHQD)₂AQN]、ヒドロキニジン 2,5-ジフェニル-4,6-ピリミジンジイル ジエーテル[(DHQD)₂PYR]、ヒドロキニジン 1,4-フタラジンジイル ジエーテル[(DHQD)₂PHAL]等のヒドロキニジンエーテル類等が挙げられる。不斉アミン配位子の使用量は化合物(42)に対して、通常0.001から1モル当量である。

例えば、ヒドロキニンエーテル類を用いる場合、化合物(37c)として、通常、主に、式(37ca)：

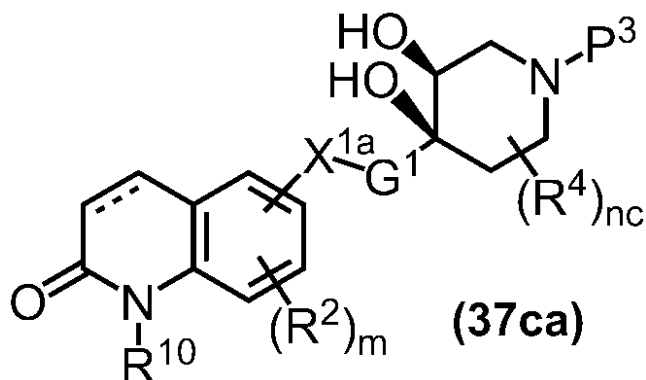
10

20

30

40

【化 3 9】



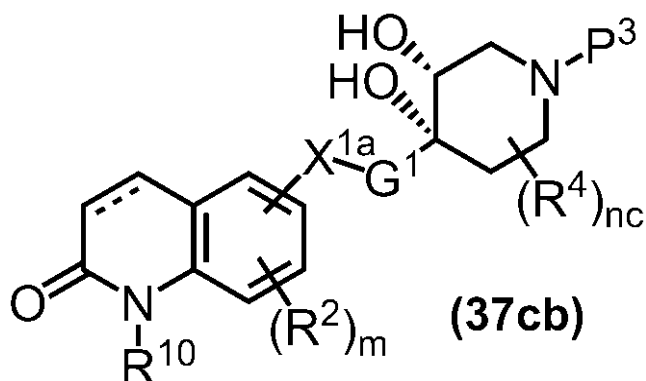
10

〔各記号は前記に同じである。〕

で表される化合物を得ることができる。

例えば、ヒドロキシジエンエーテル類を用いる場合、化合物（37c）として、通常、主に、式（37cb）：

【化 4 0】



20

〔各記号は前記に同じである。〕

で表される化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、塩基を加えてもよい。塩基としては、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属水酸化物類、芳香族アミン類、第3級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は化合物（42）に対して、通常0.001から3モル当量である。

30

また、必要に応じて、添加剤を加えてもよい。添加剤としては、メタンスルホンアミド等が挙げられる。添加剤の使用量は化合物（42）に対して、通常0.001から3モル当量である。

また、AD-mix-α（K₂OsO₂（OH）₄、（DHQ）₂PHAL、K₃Fe（CN）₆、K₂CO₃を含有）やAD-mix-β（K₂OsO₂（OH）₄、（DHQD）₂PHAL、K₃Fe（CN）₆、K₂CO₃を含有）等の市販されている試薬キットを使用してもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

反応温度は、通常－80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0180】

（工程B－3－4：（42）→（43））

化合物（43）は、例えば、化合物（42）を不活性溶媒中、酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A－4－4と同様の反応条件下で行うことができる。

【0181】

50

(工程 B-3-5 : (43) → (37d))

化合物 (37) のうち化合物 (37d) は、例えば、化合物 (43) を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物 (43) に対して、通常 1 モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいは酸に加えてさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0182】

(工程 B-3-6 : (43) → (37e))

化合物 (37) のうち化合物 (37e) は、例えば、化合物 (43) をシアン源及び塩基で処理することにより得ることができる。

シアン源としては、例えば、 α -ヒドロキシイソブチロニトリルのような α -シアニヒドリンが挙げられる。シアン源の使用量は化合物 (43) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物 (43) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0183】

(工程 B-3-7 : (43) → (37f))

化合物 (37) のうち化合物 (37f) は、例えば、化合物 (43) を、不活性溶媒中又は無溶媒にて、ハロゲン化水素を反応させることにより得ることができる。

Hal¹ をフッ素とする場合は、ハロゲン化水素として、テトラブチルアンモニウム三フッ化二水素を用いればよい。

ハロゲン化水素の使用量は、化合物 (43) に対して、通常 1 モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0184】

(工程 B-3-8 : (43) + (44) → (37g))

化合物 (37) のうち化合物 (37g) は、例えば、化合物 (43) を化合物 (44) と反応させることにより得ることができる。

化合物 (44) の使用量は、化合物 (43) に対して、通常 1 モル当量から過剰量である。

化合物(44)を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0185】

(工程B-3-9: (43) + (45) → (37h))

化合物(37)のうち化合物(37h)は、例えば、化合物(43)を不活性溶媒中、化合物(45)と反応させることにより得ることができる。

10

化合物(45)の使用量は、化合物(43)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて、触媒として銅化合物を用いてもよい。

銅化合物としては、例えば、塩化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(I)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、酢酸銅(I)、酢酸銅(II)、シアン化銅(I)、硫酸銅(II)、或いはこれらのジメチルスルフィド錯体等が挙げられる。銅化合物の使用量は、化合物(43)に対して、通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

20

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0186】

(工程B-3-10: (43) + (46) → (37i))

化合物(37)のうち化合物(37i)は、例えば、化合物(43)を、不活性溶媒中、化合物(46)と反応させることにより得ることができる。

化合物(46)の使用量は、化合物(43)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

Mで表されるアルカリ金属としては、カリウム、ナトリウム、セシウム等が挙げられる。

30

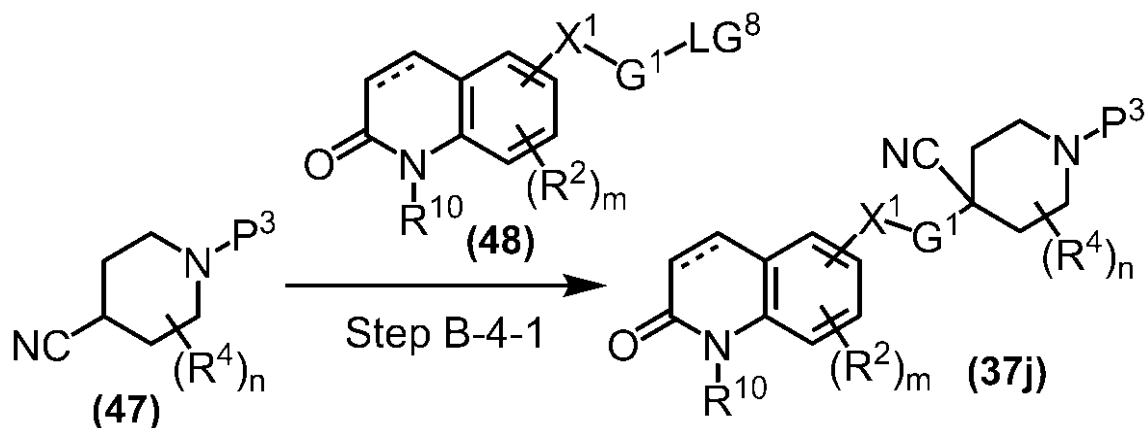
不活性溶媒としては、例えば、化合物(46)に対応するアルコール類、あるいは、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0187】

スキームB-4

【化 4 1】



10

[式中、LG⁸は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0188】

(工程B-4-1：(47) + (48) → (37j))

化合物(37)のうち化合物(37j)は、例えば、化合物(47)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(48)と反応させることにより得ることができる。

化合物(48)の使用量は化合物(47)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

20

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(47)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

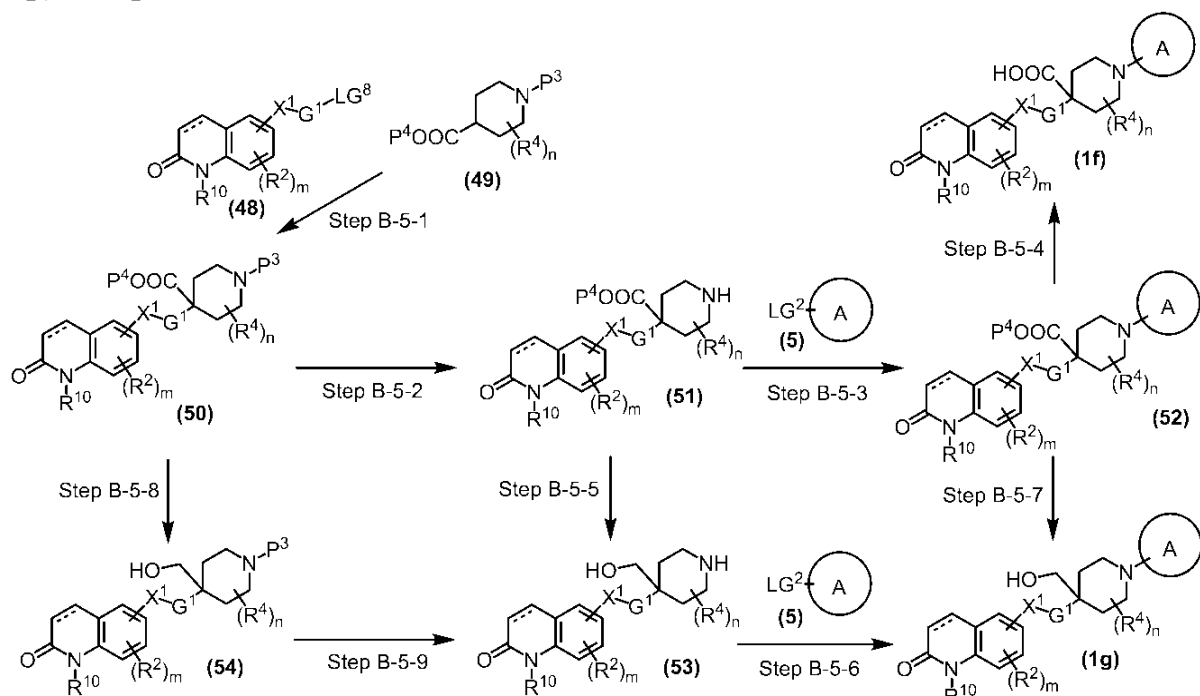
反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

30

【0189】

スキームB-5

【化 4 2】



[式中、P⁴ はカルボキシ基の保護基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0190】

(工程 B-5-1: (49) + (48) → (50))

化合物 (50) は、例えば、化合物 (49) を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物 (48) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 B-4-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0191】

(工程 B-5-2: (50) → (51))

化合物 (51) は、化合物 (50) を脱保護反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、例えば、上記工程 B-1-2 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0192】

(工程 B-5-3: (51) + (5) → (52))

化合物 (52) は、例えば、化合物 (51) を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物 (5) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 A-2-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0193】

(工程 B-5-4: (52) → (1f))

化合物 (1) のうち化合物 (1f) は、化合物 (52) を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

脱保護反応は、公知の反応を用いればよく、例えば、P⁴ が低級アルキル基の場合は、不活性溶媒中、塩基存在下で反応させることにより脱保護することができる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属リン酸塩類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物 (50) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0194】

(工程 B-5-5 : (51) → (53))

化合物 (53) は、上記工程 B-5-4 と同様の反応により化合物 (51) の P⁴ の脱保護反応を行いカルボン酸とした上で、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すか、あるいは化合物 (51) をそのまま、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すことにより得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、ボランテトラヒドロフラン錯体、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。還元剤の使用量は化合物 (51) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0195】

(工程 B-5-6 : (53) + (5) → (1g))

化合物 (1g) は、例えば、化合物 (53) を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物 (5) と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程 A-2-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0196】

(工程 B-5-7 : (52) → (1g))

化合物 (1) のうち化合物 (1g) は、上記工程 B-5-4 と同様の反応により化合物 (52) の P⁴ の脱保護反応を行いカルボン酸とした上で、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すか、あるいは化合物 (52) をそのまま、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程 B-5-5 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0197】

(工程 B-5-8 : (50) → (54))

化合物 (54) は、上記工程 B-5-4 と同様の反応により化合物 (50) の P⁴ の脱保護反応を行いカルボン酸とした上で、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すか、あるいは化合物 (50) をそのまま、不活性溶媒中、還元剤存在下にて還元反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程 B-5-5 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0198】

(工程 B-5-9 : (54) → (53))

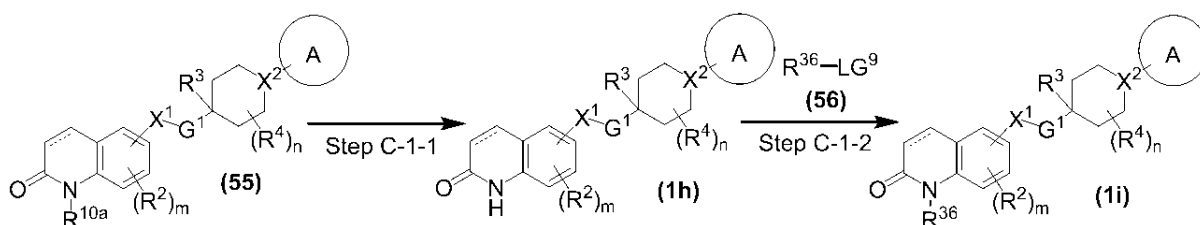
化合物 (53) は、化合物 (54) を脱保護反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、例えば、上記工程 B-1-2 と同様の反応条件下で行うことができる。

【0199】

[製造方法 C : 各種誘導化]

スキーム C-1

【化 43】



[式中、R^{10a} はアミノ基の保護基を示し；LG⁹ は脱離基を示し；R³⁶ は低級アル

キル基を有していてもよいアミノ基又は低級アルキル基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0200】

(工程C-1-1：(55)→(1h))

化合物(1)のうち化合物(1h)は、化合物(55)を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

脱保護反応は、公知の反応を用いればよく、例えば、R^{10a}が4-メトキシベンジル基(PMB)の場合は、水素源及び金属触媒存在下で水素添加する方法、酸化剤により処理する方法、あるいは強酸条件下で処理する方法等により化合物(1h)を得ることができる。

一方、上記式(aa)で表される構造部分が、上記式(aal)で表される構造である場合、即ち、化合物(55)が、イミド酸の保護体(低級アルキル基保護)である場合、強酸条件下で処理することにより化合物(1h)を得ることができる。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸ナトリウム、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。水素源として水素ガスを用いる場合は、1から10atm程度の水素圧下で行えばよい。その他の水素源の使用量は化合物(55)に対して、通常1モル当量から過剰量、好ましくは1から10モル当量である。

金属触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、白金-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。金属触媒の使用量は化合物(55)に対して、通常0.001から1000モル当量、好ましくは0.01から100モル当量である。

酸化剤としては、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)等のキノン系酸化剤；ヘキサニトラトセリウム(IV)酸アンモニウム(CAN)等の金属系酸化剤等が挙げられる。酸化剤の使用量は化合物(55)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

強酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。強酸の使用量は化合物(55)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

また、強酸を用いる場合、必要に応じて、カチオン捕捉剤を用いてもよい。カチオン捕捉剤としては、例えば、アニソール、チオアニソール、フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、ジメチルスルフィド等が挙げられる。カチオン捕捉剤の使用量は化合物(55)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

強酸を溶媒として用いてもよく、あるいは不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、ケトン類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0201】

(工程C-1-2：(1h)+(56)→(1i))

化合物(1)のうち化合物(1i)は、例えば、化合物(1h)を不活性溶媒中、塩基存在下にて化合物(56)と反応させることにより得ることができる。

化合物(56)の使用量は化合物(1h)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(1h)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

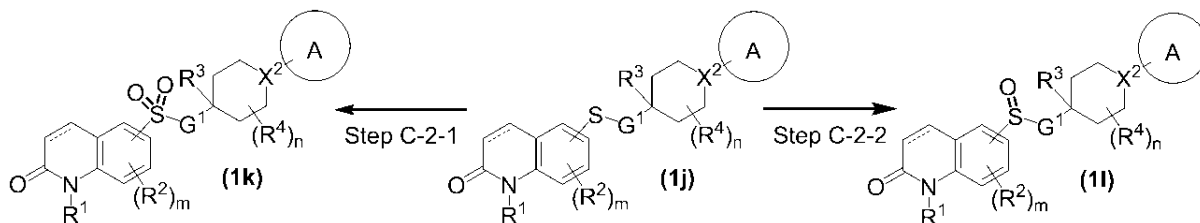
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0202】

スキームC-2

【化44】



10

[式中、各記号は前記に同じである。]

【0203】

(工程C-2-1: (1j) $\rightarrow$ (1k))

化合物(1k)は、例えば、化合物(1j)を不活性溶媒中、酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。

酸化剤としては、例えば、無機過酸化物(例、過酸化水素、次亜塩素酸ナトリウム、過ヨウ素酸ナトリウム)、有機過酸化物(例、*m*-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸)、ジオキシラン類(例、ジメチルジオキシラン)等が挙げられる。酸化剤の使用量は化合物(1j)に対して、通常2から10モル当量、好ましくは2から5モル当量である。

20

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0204】

(工程C-2-2: (1j) $\rightarrow$ (1l))

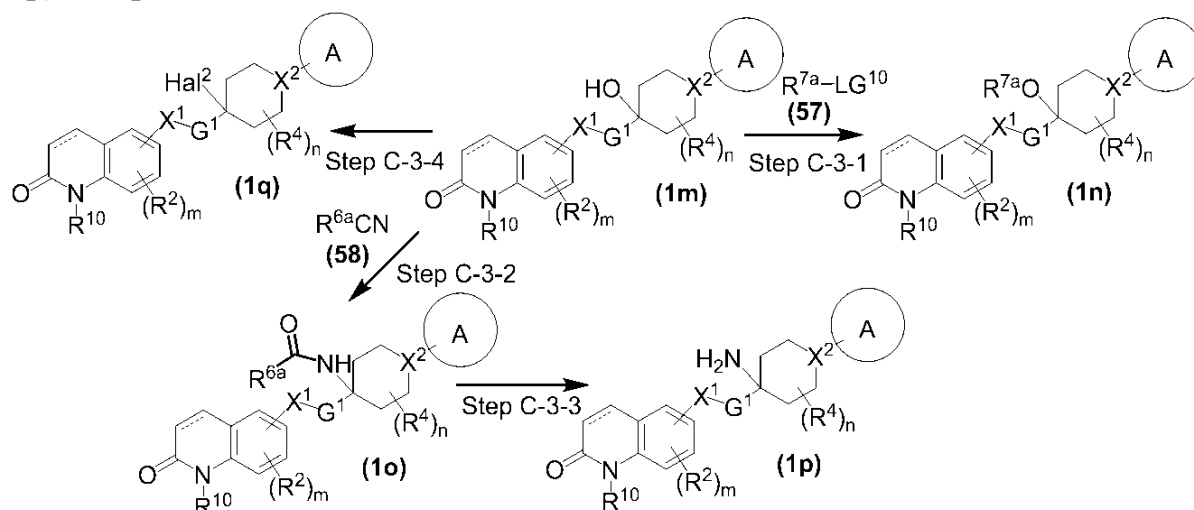
化合物(1l)は、例えば、化合物(1j)を不活性溶媒中、酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程C-2-1と同様に行うことができる。なお、酸化剤の使用量は、化合物(1j)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から1.5モル当量である。

30

【0205】

スキームC-3

【化 4 5】



[式中、 R^{6a} は低級アルキル基を有していてもよいアミノ基を有していてもよい低級アルキル基を示し； R^{7a} はアミノ基、低級アルカノイル基又は低級アルキル基を示し； Hal^2 はハロゲン原子を示し； LG^{10} は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0206】

(工程C-3-1：(1m) + (57) → (1n))

化合物(1n)は、例えば、化合物(1m)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(57)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-1-1と同様の反応条件下で行うことができる。

また、 R^{7a} が低級アルカノイル基の場合は化合物(57)の代わりに $(R^{7a})_2O$ のようなカルボン酸無水物を用いてもよい。

【0207】

(工程C-3-2：(1m) + (58) → (1o))

化合物(1o)は、例えば、化合物(1m)を酸存在下で化合物(58)と反応させることにより得ることができる。

化合物(58)の使用量は化合物(1m)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(1m)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸あるいは化合物(58)を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、スルホキシド類、ニトリル類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から $150^{\circ}C$ である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0208】

(工程C-3-3：(1o) → (1p))

化合物(1p)は、例えば、化合物(1o)を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(1o)に対して、

通常 1 モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいは酸に加えてさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、ケトン類、アミド類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0209】

(工程 C-3-4: (1m) $\rightarrow$ (1q))

化合物 (1q) は、例えば、化合物 (1m) を、不活性溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。

10

ハロゲン化剤としては、例えば、塩素化の場合は、塩化チオニル、オキザリルクロリド、ホスゲン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン；臭素化の場合は、臭化チオニル、三臭化リン；フッ素化の場合は、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (1m) に対して、通常 1 から 10 モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

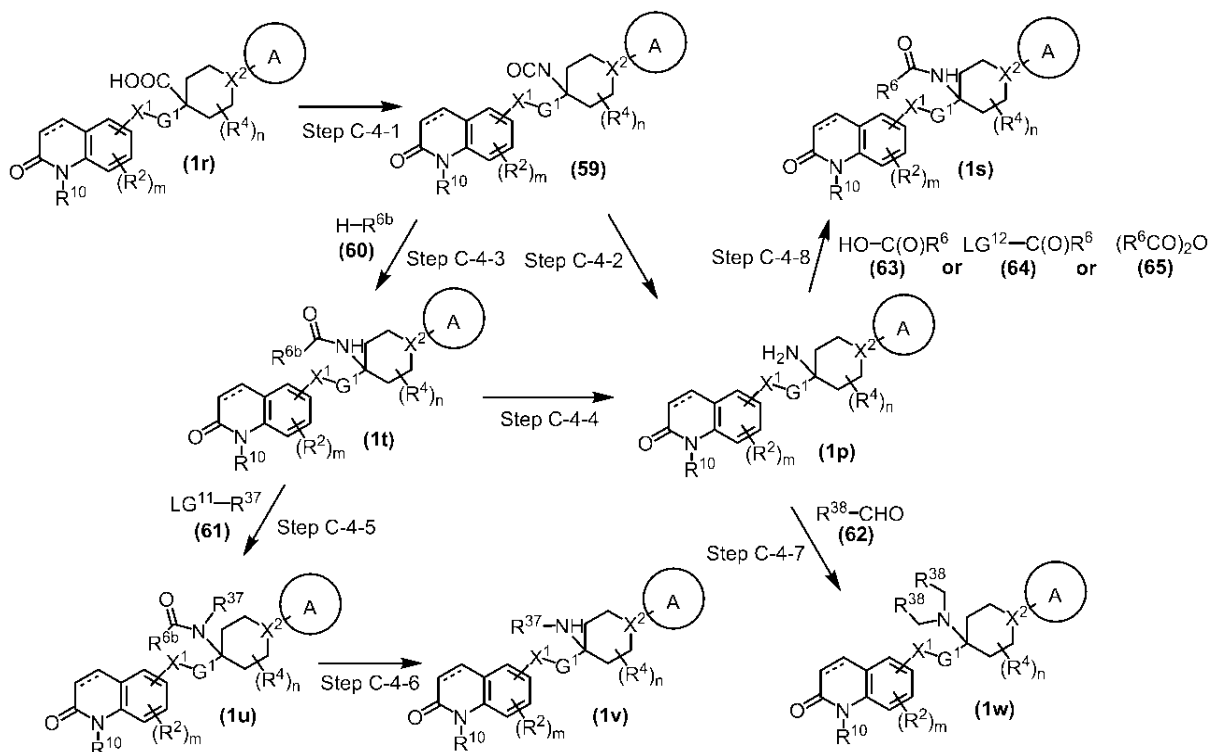
反応温度は、通常 -80 から 150°C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間

20

【0210】

スキーム C-4

【化46】



30

40

[式中、 R^{6b} は低級アルコキシ基を示し； R^{37} は低級アルキル基を示し； R^{38} は水素原子又は 1 個～5 個の炭素原子を有するアルキル基を示し； LG^{11} 又は LG^{12} はそれぞれ脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0211】

(工程 C-4-1: (1r) $\rightarrow$ (59))

化合物 (59) は、例えば、化合物 (1r) を、不活性溶媒中、塩基存在下で、リン酸

50

アジド化合物と反応させることにより得ることができる。

リン酸アジド化合物としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、ビス（p-ニトロフェニル）リン酸アジド、ジエチルリン酸アジド等が挙げられる。リン酸アジド化合物の使用量は化合物（1 r）に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、好ましくは、第3級アミン類であり、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物（1 r）に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

10

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常40から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0212】

（工程C-4-2：（59）→（1p））

化合物（1）のうち化合物（1p）は、例えば、化合物（59）を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物（59）に対して、通常1モル当量から過剰量である。

20

酸を溶媒として用いてもよく、あるいは酸に加えてさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

30

【0213】

（工程C-4-3：（59）+（60）→（1t））

化合物（1）のうち化合物（1t）は、例えば、化合物（59）を化合物（60）と反応させることにより得ることができる。

化合物（60）の使用量は化合物（59）に対して、通常1モル当量から過剰量である。

化合物（60）を溶媒として用いてもよく、あるいは化合物（60）に加えてさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0214】

（工程C-4-4：（1t）→（1p））

化合物（1）のうち化合物（1p）は、例えば、化合物（1t）を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物（1t）に対して、通常1モル当

50

量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、水、アルコール類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常－８０から１５０℃である。反応時間は、通常０．１から２００時間である。

【０２１５】

(工程Ｃ－４－５：(１ｔ)＋(６１)→(１ｕ))

化合物(１)のうち化合物(１ｕ)は、例えば、化合物(１ｔ)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(６１)と反応させることにより得ることができる。 10

化合物(６１)の使用量は化合物(１ｔ)に対して、通常１から１０モル当量、好ましくは１から５モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水素化物類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(１ｔ)に対して、通常１から１０モル当量、好ましくは１から５モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常－４０から１５０℃である。反応時間は、通常０．１から２００時間である。 20

【０２１６】

(工程Ｃ－４－６：(１ｕ)→(１ｖ))

化合物(１)のうち化合物(１ｖ)は、例えば、化合物(１ｕ)を酸で処理することにより得ることができる。当該反応は、上記工程Ｃ－４－４と同様の反応条件下で行うことができる。

【０２１７】

(工程Ｃ－４－７：(１ｐ)＋(６２)→(１ｗ))

化合物(１)のうち化合物(１ｗ)は、化合物(１ｐ)を、不活性溶媒中、還元剤の存在下、化合物(６２)と反応させることにより行うことができる(還元的アミノ化反応) 30

。化合物(６２)の使用量は化合物(１ｐ)に対して、通常２モル当量から過剰量である。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(２-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、ボランテトラヒドロフラン錯体、水素化ジイソブチルアルミニウム、ギ酸、ギ酸ナトリウム、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。還元剤の使用量は化合物(１ｐ)に対して、通常１から１０モル当量、好ましくは１から５モル当量である。 40

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常－８０から１５０℃である。反応時間は、通常０．１から２００時間である。

【０２１８】

(工程Ｃ－４－８：(１ｐ)＋(６３) or (６４) or (６５)→(１ｓ))

化合物(１)のうち化合物(１ｓ)は、化合物(１ｐ)を、不活性溶媒中、化合物(６３)、(６４)または(６５)と縮合反応に付すことにより得ることができる。

化合物(６３)、(６４)または(６５)の使用量は、それぞれ化合物(１ｐ)に対し 50

て、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて、塩基を加えてもよい。塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(1p)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて、塩基性活性剤を用いてもよい。塩基性活性剤としては、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、ピリジン等が挙げられる。塩基性活性剤の使用量は化合物(1p)に対して、通常0.01モル当量から過剰量である。

また、特に化合物(63)と縮合反応させる場合は、縮合剤を用いて縮合を行うことが好ましい。縮合剤としては、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、1,3-ジエチルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類またはその塩等が挙げられる。縮合剤の使用量は化合物(1p)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、縮合剤に加えて、縮合促進剤を加えてもよい。縮合促進剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、ヒドロキシー-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)等が挙げられる。縮合促進剤の使用量は化合物(1p)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、ピリジン等の第3級アミン類を溶媒として用いてもよく、あるいは不活性溶媒を用いてもよい。

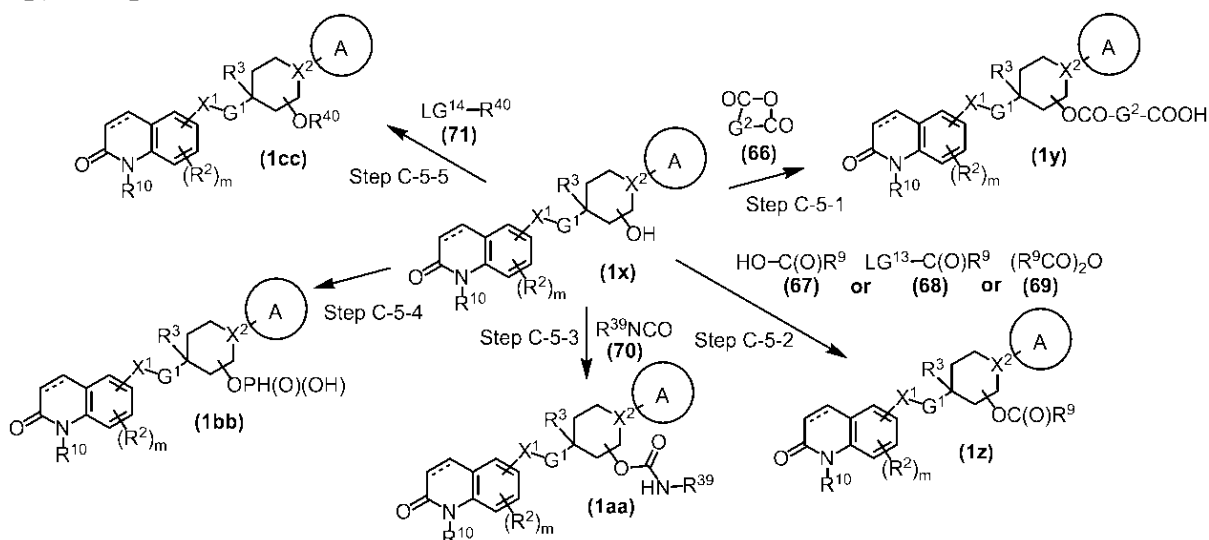
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0219】

スキームC-5

【化47】



[式中、 R^3 はアルキル基を示し； R^{40} は低級アルコキシ基を有していてもよいベンジル基、又は低級アルキル基を示し； LG^{13} 又は LG^{14} はそれぞれ脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0220】

(工程C-5-1: (1x) + (66) → (1y))

化合物(1)のうち化合物(1y)は、化合物(1x)を、不活性溶媒中、化合物(66)と反応させることにより得ることができる。

化合物(66)の使用量は化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて塩基性活性剤を用いてもよい。塩基性活性剤としては、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、ピリジン等が挙げられる。塩基性活性剤の使用量は化合物(1x)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

また、ピリジン等を溶媒として用いてもよく、あるいは不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0221】

(工程C-5-2: (1x) + (67) or (68) or (69) → (1z))

化合物(1)のうち化合物(1z)は、化合物(1x)を、不活性溶媒中、化合物(67)、(68)または(69)と縮合反応に付すことにより得ることができる。

化合物(67)、(68)または(69)の使用量は、それぞれ化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて、塩基を加えてもよい。塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、必要に応じて、塩基性活性剤を用いてもよい。塩基性活性剤としては、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、ピリジン等が挙げられる。塩基性活性剤の使用量は化合物(1x)に対して、通常0.01モル当量から過剰量である。

また、特に化合物(67)と縮合反応させる場合は、縮合剤を用いて縮合を行うことが好ましい。縮合剤としては、例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、1, 3-ジエチルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類またはその塩等が挙げられる。縮合剤の使用量は化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、縮合剤に加えて、縮合促進剤を加えてもよい。縮合促進剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)、ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン(HOObt)等が挙げられる。縮合促進剤の使用量は化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

また、ピリジン等の第3級アミン類を溶媒として用いてもよく、あるいは不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

10

20

30

40

50

【0222】

(工程C-5-3: (1x) + (70) → (1aa))

化合物(1)のうち化合物(1aa)は、例えば、化合物(1x)を、不活性溶媒中、化合物(70)と反応させることにより得ることができる。

化合物(70)の使用量は化合物(1x)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

また、必要に応じて塩基性活性剤を用いてもよい。塩基性活性剤としては、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)、ピリジン等が挙げられる。塩基性活性剤の使用量は化合物(1x)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0223】

(工程C-5-4: (1x) → (1bb))

化合物(1)のうち化合物(1bb)は、例えば、化合物(1x)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、亜りん酸ジフェニルと反応させることにより得ることができる。

亜りん酸ジフェニルの使用量は化合物(1x)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(1x)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0224】

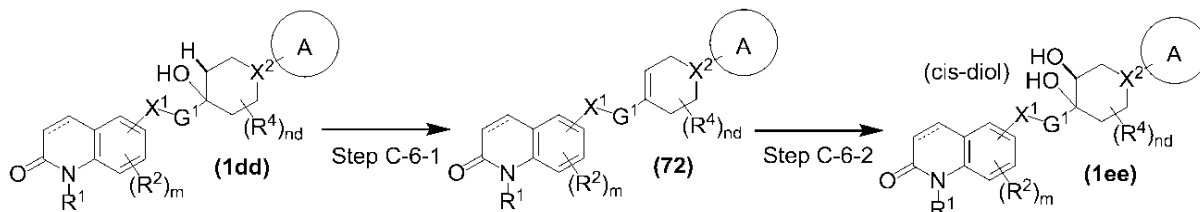
(工程C-5-5: (1x) + (71) → (1cc))

化合物(1)のうち化合物(1cc)は、例えば、化合物(1x)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(71)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-1-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0225】

スキームC-6

【化48】



[式中、ndは0から7の整数を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0226】

(工程C-6-1: (1dd) → (72))

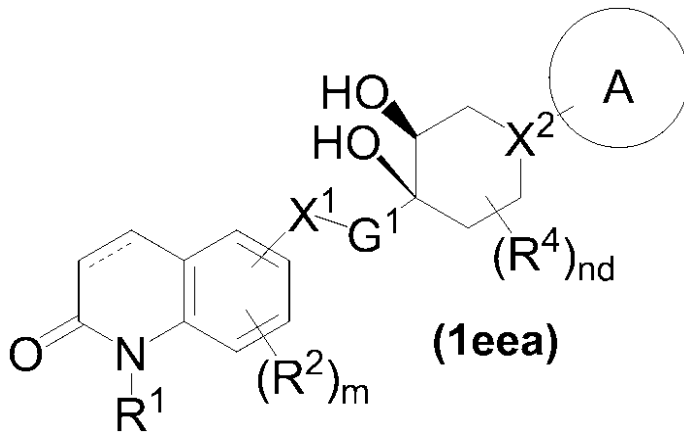
化合物(72)は、例えば、公知の方法による化合物(1dd)のヒドロキシ基の脱離基への転換に続くオレフィン化反応により得ることができる。当該反応は、上記工程A-10-1と同様の反応条件下で行うことができる。

【0227】

(工程C-6-2: (72) → (1ee))

化合物(1)のうち化合物(1ee)は、例えば、化合物(72)を、不活性溶媒中、四酸化オスミウム及び再酸化剤の存在下にて反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程B-3-3と同様の反応条件下で行うことができる。

上記工程B-3-3同様、触媒として、例えば、ヒドロキニンエーテル類を用いる場合、化合物(1ee)として、通常、主に、式(1eea)：

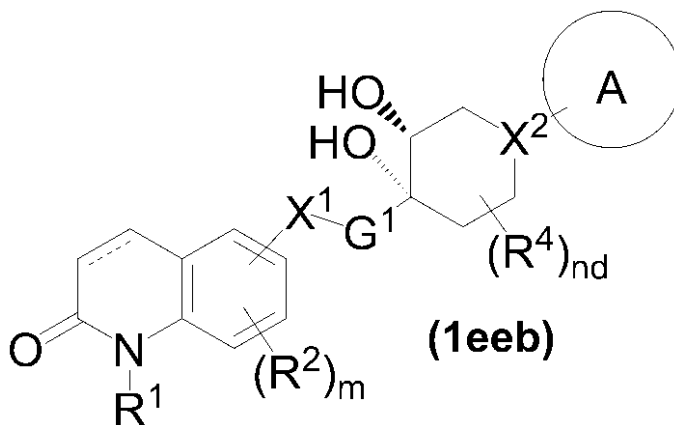


10

[各記号は前記に同じである。]

で表される化合物を得ることができる。

例えば、ヒドロキニジンエーテル類を用いる場合、化合物(1ee)として、通常、主に、式(1eeb)：



20

[各記号は前記に同じである。]

で表される化合物を得ることができる。

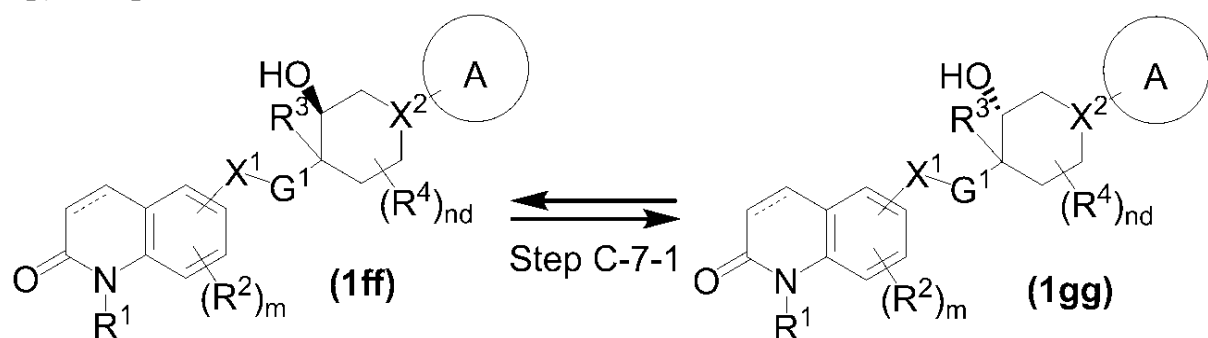
【0228】

スキームC-7

【化51】

30

40



50

[各記号は前記に同じである。]

【0229】

(工程C-7-1: (1ff) $\leftrightarrow$ (1gg))

化合物(1)のうち化合物(1gg)は、化合物(1ff)から、光延反応、およびそれに続く加水分解反応により得ることができる。

光延反応は、例えば、化合物(1ff)を、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸エステル及びホスフィンの存在下、カルボン酸と反応させることにより行うことができる。

アゾジカルボン酸エステルとしては、例えば、アゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジベンジル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジンなどが挙げられる。アゾジカルボン酸エステルの使用量は化合物(1ff)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

ホスフィンとしては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。ホスフィンの使用量は化合物(1ff)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

カルボン酸としては、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、p-メトキシ安息香酸等が挙げられる。カルボン酸の使用量は化合物(1ff)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

また、光延反応に続く加水分解反応は、例えば、不活性溶媒中、塩基存在下で反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属リン酸塩類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(1ff)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

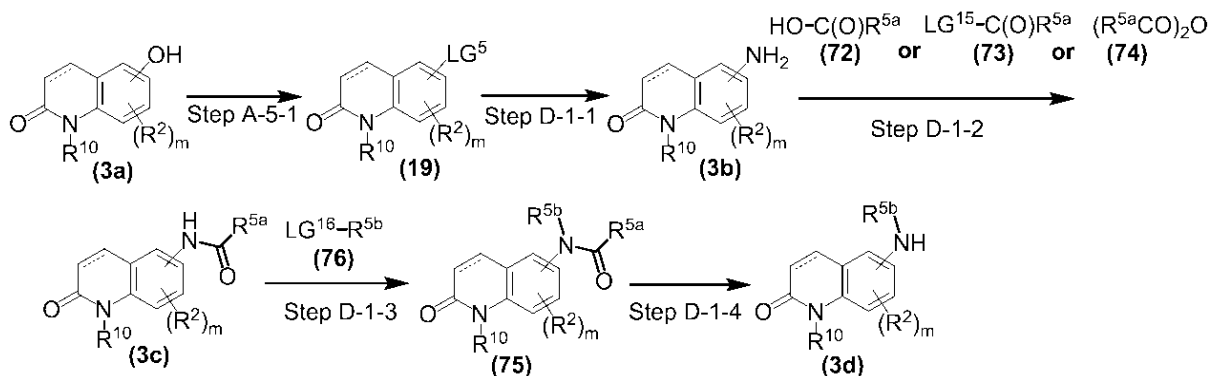
また、同様の方法で化合物(1gg)から化合物(1ff)を得ることもできる。

【0230】

[製造方法D: 原料合成]

スキームD-1

【化52】



[式中、R^{5a}は水素原子又は低級アルキル基を示し；R^{5b}は低級アルキル基を示し；LG¹⁵及びLG¹⁶はそれぞれ脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0231】

(工程D-1-1: (19) $\rightarrow$ (3b))

化合物(3)のうち化合物(3b)は、化合物(19)から公知のアミノ基導入法を用いて得ることができ、例えば、化合物(19)を、不活性溶媒中、塩基及び遷移金属触媒

の存在下で、ベンゾフェノンイミン類やヘキサメチルジシラザンと反応させた後、加水分解することにより得ることができる。

ベンゾフェノンイミン類としては、例えば、ベンゾフェノンイミン、4, 4'-ジメトキシベンゾフェノンイミン等が挙げられる。

ベンゾフェノンイミン類又はヘキサメチルジシラザンの使用量は、化合物(19)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(19)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ(tert-ブチルホスフィン))パラジウム(0)、フェニルアリルクロロ[1, 3-ビス(ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(II)、フェニルアリルクロロ[1, 3-ビス(ジイソプロピルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]パラジウム(II)等のパラジウム触媒；ヨウ化銅(I)、酸化銅(I)のような銅触媒；塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)などのロジウム触媒；テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などのニッケル触媒などが用いられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は、化合物(19)に対して通常0.001から3モル当量である。

また、必要に応じて配位子を加えてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物(19)に対して通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0232】

(工程D-1-2: (3b) + (72) or (73) or (74) → (3c))

化合物(3)のうち化合物(3c)は、化合物(3b)を、不活性溶媒中、化合物(72)、(73)または(74)と縮合反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程C-4-8と同様の反応条件下で行うことができる。

【0233】

(工程D-1-3: (3c) + (76) → (75))

化合物(75)は、例えば、化合物(3c)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(76)と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程C-4-5と同様の反応条件下で行うことができる。

【0234】

(工程D-1-4: (75) → (3d))

化合物(3)のうち化合物(3d)は、例えば、化合物(75)を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適

10

20

30

40

50

宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(75)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

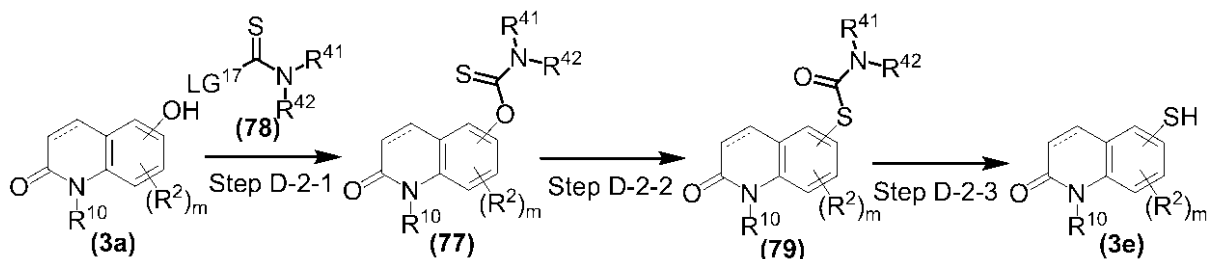
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、水、アルコール類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0235】

スキームD-2

【化53】



[式中、R⁴¹及びR⁴²はそれぞれ低級アルキル基を示し；LG¹⁷は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0236】

(工程D-2-1：(3a) + (78) → (77))

化合物(77)は、例えば、化合物(3a)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(78)と反応させることにより得ることができる。

化合物(78)の使用量は、化合物(3a)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(3a)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0237】

(工程D-2-2：(77) → (79))

化合物(79)は、化合物(77)を、不活性溶媒中、加熱処理することにより得ることができる。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アルコール類、水、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常100から300℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0238】

(工程D-2-3：(79) → (3e))

化合物(3)のうち化合物(3e)は、例えば、化合物(79)を塩基で処理し、加水分解することにより得ることができる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ

10

20

30

40

50

金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(79)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

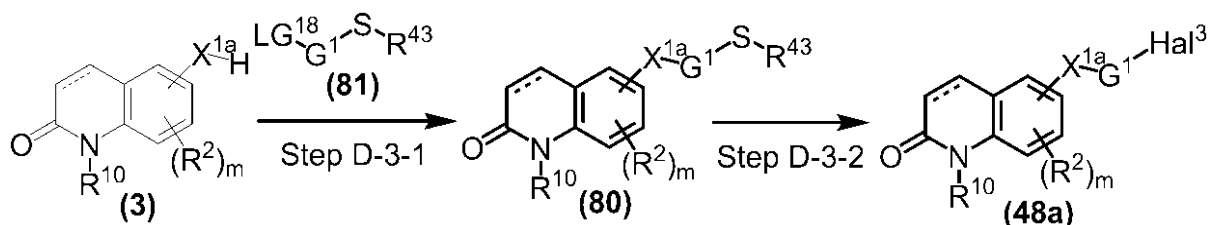
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、水、アルコール類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0239】

スキームD-3

【化54】



[式中、 R^{43} は低級アルキル基を示し； LG^{18} は脱離基を示し； Hal^3 はハロゲン原子を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0240】

(工程D-3-1：(3) + (81) → (80))

化合物(80)は、例えば、化合物(3)を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物(81)と反応させることにより得ることができる。該反応は、上記工程A-1-1と同様に行うことができる。

【0241】

(工程D-3-2：(80) → (48a))

化合物(48)のうち化合物(48a)は、例えば、化合物(80)を、不活性溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば、塩化スルフルル、臭化スルフルル等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物(80)に対して、通常1から10モル当量である。

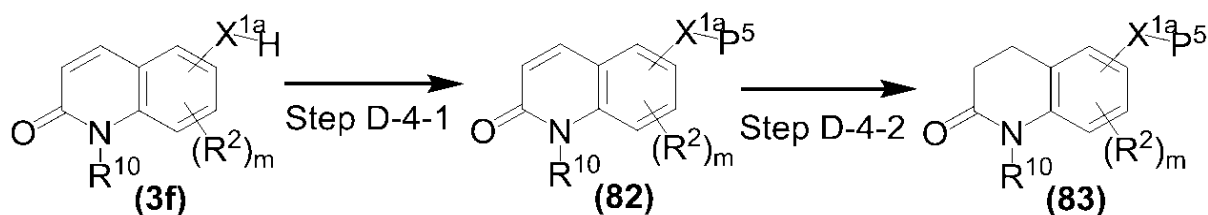
不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0242】

スキームD-4

【化55】



[式中、 P^5 は保護基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0243】

(工程D-4-1：(3f) → (82))

化合物(82)は、化合物(3f)を公知の保護基導入反応に付すことにより得ることができる。

10

20

30

40

50

【0244】

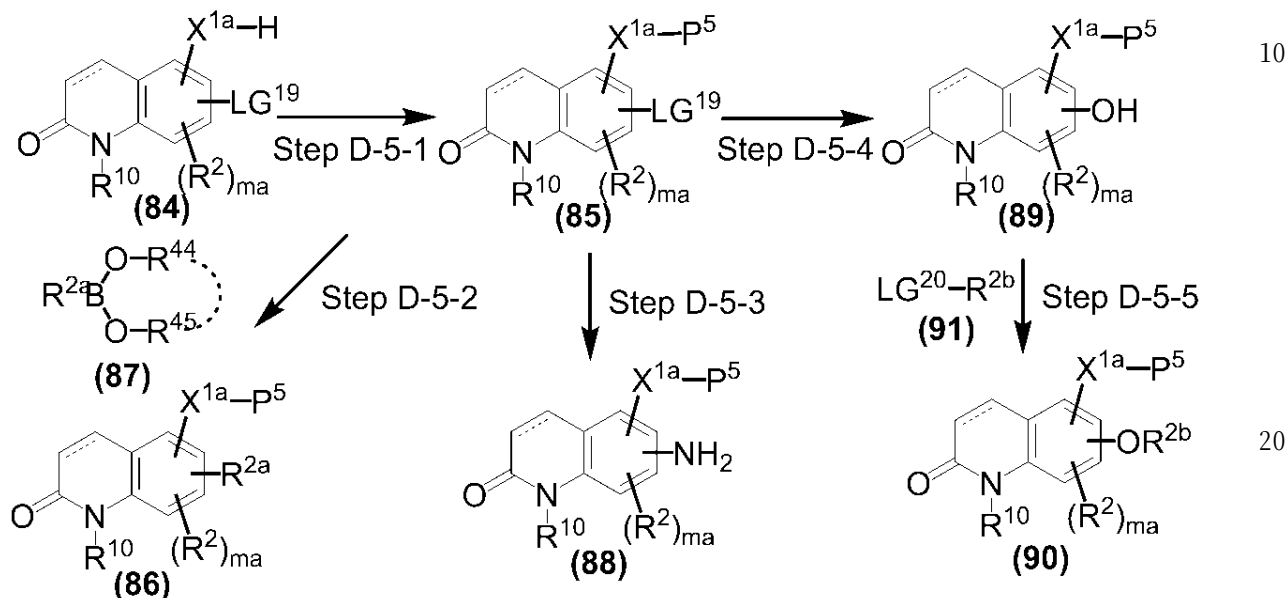
(工程D-4-2: (82) → (83))

化合物(83)は、例えば、化合物(82)を、不活性溶媒中、水素源および金属触媒の存在下で還元反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程A-5-5と同様の反応条件下で行うことができる。

【0245】

スキームD-5

【化56】



[式中、 R^{2a} 及び R^{2b} はそれぞれ低級アルキル基を示し； R^{44} 及び R^{45} はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは R^{44} と R^{45} が一緒になって環を形成してもよく； LG^{19} は脱離基を示し； LG^{19} 及び LG^{20} はそれぞれ脱離基を示し； $m a$ は0から2の整数を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0246】

(工程D-5-1: (84) → (85))

化合物(85)は、化合物(84)を公知の保護基導入反応に付すことにより得ることができる。

【0247】

(工程D-5-2: (85) + (87) → (86))

化合物(86)は、例えば、化合物(85)を、不活性溶媒中、塩基及び遷移金属触媒の存在下で、化合物(87)と反応させることにより得ることができる。

化合物(87)の使用量は化合物(85)に対して、通常0.1から10モル当量、好ましくは0.2から5モル当量である。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第3級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物(85)に対して、通常1から10モル当量、好ましくは1から5モル当量である。

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(I I)、塩化パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(I I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)、ビス(トリ(tert-ブチルホスフィン))パラジウム(0)、フェニルアリルクロロ[1,3-ビス(ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]パラジウム(I I)、フェニルアリルクロロ[1,3-ビス(ジイソプロピルフェニル)-2-イミ

ダゾリジニリデン] パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒; ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (I) のような銅触媒; 塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I I I) などのロジウム触媒; テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などのニッケル触媒などが用いられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は、化合物 (85) に対して通常 0.001 から 3 モル当量である。

また、必要に応じて配位子を加えてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ (tert-ブチル) ホスフィン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、4, 5'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9'-ジメチルキサンテン等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物 (85) に対して通常 0.001 から 3 モル当量である。

10

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -80 から 150 °C である。反応時間は、通常 0.1 から 200 時間である。

【0248】

(工程 D-5-3: (85) → (88))

化合物 (88) は、化合物 (85) から公知のアミノ基導入法を用いて得ることができ、例えば、化合物 (85) を、不活性溶媒中、塩基及び遷移金属触媒の存在下で、ベンゾフェノンイミン類やヘキサメチルジシラザンと反応させた後、加水分解することにより得ることができる。当該反応は、上記工程 D-1-1 と同様の反応条件下で行うことができる。

20

【0249】

(工程 D-5-4: (85) → (89))

化合物 (89) は、化合物 (85) から公知のヒドロキシ基導入法を用いて得ることができ、例えば、化合物 (85) を、不活性溶媒中、ジボロン酸ジエステル ((R^{B1}O)₂B)₂ (R^{B1} はそれぞれ低級アルキル基を示すか、或いは一緒になって環を形成していてもよい) (例、ビス (ピナコラト) ジボロン) またはボロン酸エステル (B(O R^{B2})₃ (R^{B2} はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基) と反応させ、加水分解させることにより得ることができる。

30

加水分解反応は、オキソソ (登録商標)、ヒドロキシアミン及び塩基を用いて加水分解すればよい。

ジボロン酸ジエステルまたはボロン酸エステルの使用量は化合物 (85) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

ジボロン酸ジエステルを用いる場合は、塩基及び遷移金属触媒の存在下反応させることが好ましい。

塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属水素化物類、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属カルボン酸塩類、アルカリ金属炭酸水素塩類、アルカリ金属リン酸塩類、芳香族アミン類、第 3 級アミン類、金属アミド類、金属アルコキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。塩基の使用量は化合物 (85) に対して、通常 1 から 10 モル当量、好ましくは 1 から 5 モル当量である。

40

遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム (I I)、塩化パラジウム (I I)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (I I)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、ビス (トリ (tert-ブチル) ホスフィン) パラジウム (0)、フェニルアリルクロロ [1, 3-ビス (ジイソプロピルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] パラジウム (I I)、フェニルアリルクロロ [1, 3-ビス (ジイソプロピルフェニル) -2-イミダゾリジニリデン] パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒; ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (

50

I) のような銅触媒；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I I I）などのロジウム触媒；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル触媒などが用いられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。遷移金属触媒の使用量は、化合物（85）に対して通常0.001から3モル当量である。

また、必要に応じて配位子を加えてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ（tert-ブチル）ホスフィン、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、4,5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9'-ジメチルキサントフェン等が挙げられる。配位子の使用量は、化合物（85）に対して通常0.001から3モル当量である。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0250】

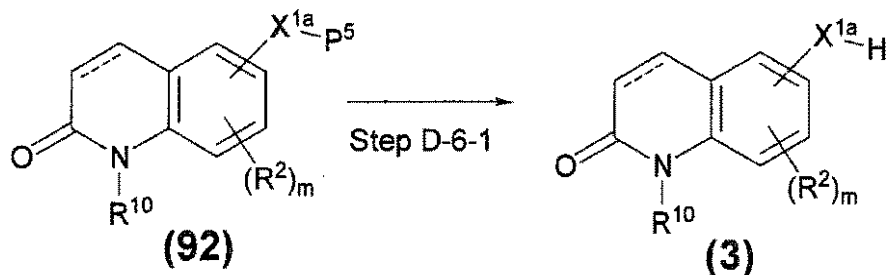
（工程D-5-5：（89）+（91）→（90））

化合物（90）は、例えば、化合物（89）を、不活性溶媒中、塩基存在下で、化合物（91）と反応させることにより得ることができる。当該反応は、上記工程C-4-5と同様の反応条件下で行うことができる。

【0251】

スキームD-6

【化57】



[式中、各記号は、前記に同じである。]

【0252】

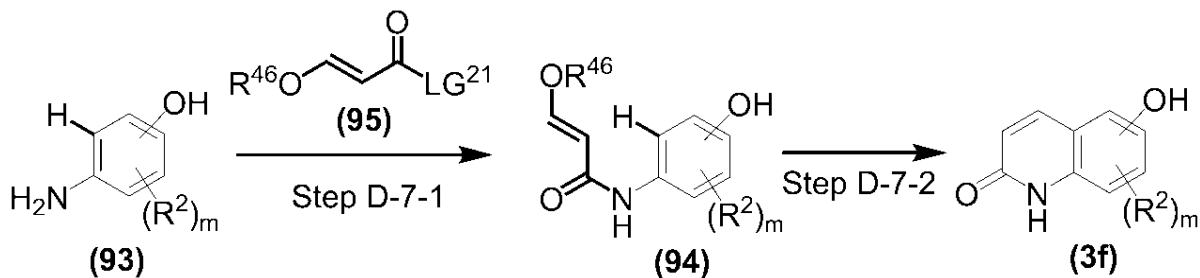
（工程D-6-1：（92）→（3））

化合物（3）は、化合物（92）を公知の脱保護反応に付すことにより得ることができる。

【0253】

スキームD-7

【化58】



[式中、R⁴⁶は低級アルキル基を示し；LG²¹は脱離基を示し；その他の記号は前記に同じである。]

【0254】

(工程D-7-1: (93) + (95) → (94))

化合物(94)は、化合物(93)を、不活性溶媒中、化合物(95)と縮合反応に付すことにより得ることができる。当該反応は、上記工程C-4-8と同様の反応条件下で行うことができる。

【0255】

(工程D-7-2: (94) → (3f))

化合物(3)のうち化合物(3f)は、例えば、化合物(94)を酸で処理することにより得ることができる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸類が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物(94)に対して、通常1モル当量から過剰量である。

酸を溶媒として用いてもよく、あるいはさらに不活性溶媒を用いてもよい。

不活性溶媒としては、例えば、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、水、アルコール類、ケトン類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-80から150℃である。反応時間は、通常0.1から200時間である。

【0256】

本発明の化合物(1)は、上記の各工程にて示された合成方法またはそれに準ずる方法により製造することができる。また、各工程における中間体化合物及びその出発原料化合物は、上記の各工程にて示された合成方法もしくはそれに準ずる方法、本明細書の参考例及び実施例に記載された合成方法もしくはそれに準ずる方法、本出願時に既知又は公知の方法を参酌して製造することができ、また、市販されている場合には、市販品をそのまま用いることもできる。

【0257】

また、本発明の化合物(1)の製造において、上記の各工程に加えて、さらに必要に応じて、種々のアルキル化反応、アシル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、ハロゲン化反応、ヒドロキシ化反応、アミノ化反応、アリールカップリング反応、炭素伸長反応のような縮合反応、付加反応、置換反応、酸化反応、還元反応、脱水反応、加水分解反応等の公知の反応に付すことにより、さらに誘導化することもできる。

【0258】

上記各工程における出発原料化合物及び中間体化合物は、特定の反応に供する前に、必要に応じて、公知の方法を用いて官能基を適当な保護基で保護し、特定の反応終了後、公知の方法で当該保護基を脱保護することができる。

【0259】

上記各工程における中間体化合物及び目的化合物は、そのまま次の工程に用いることもできるし、反応終了後に単離及び精製することもできる。例えば、単離及び精製する場合、反応混合物を冷却した後に、粗反応生成物を分離するために濾過、濃縮、抽出等の単離手順を行い、その後粗反応生成物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶化等の一般的な精製手順に供することにより、反応混合物から単離及び精製することができる。

【0260】

上記各工程における出発原料化合物、中間体化合物及び目的化合物並びに本発明の化合物(1)には、溶媒が付加した溶媒和物(例えば、水和物、エタノール和物等)の形態である化合物が含まれる。

【0261】

上記各工程における出発原料化合物、中間体化合物及び目的化合物並びに本発明の化合物(1)には、幾何異性体、立体異性体及び光学異性体が含まれる。これらの各種の異性体は公知の分離法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法(例え

10

20

30

40

50

ば、結晶化による光学分割、クロマトグラフィーによる直接光学分割する方法等)により、立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0262】

上記各工程における出発原料化合物及び目的化合物を適切な塩形態で 사용할 ことができる。このような塩としては、下記に本発明の化合物(1)の塩として例示されるものと同様のものが挙げられる。

【0263】

各工程で得られた化合物または市販品が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物または市販品が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0264】

また、本発明の化合物(1)には、医薬的に許容される塩の形態が含まれる。

【0265】

本発明の化合物(1)の中で、塩基性基(単数又は複数)を有する化合物は一般的な薬学的に許容可能な酸と共に塩を形成することができる。かかる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、乳酸等の有機酸等が挙げられる。

【0266】

本発明の化合物(1)の中で、酸性基(単数又は複数)を有する化合物は薬学的に許容可能な塩基と共に塩を形成することができる。かかる塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、及びメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン等の有機塩基等が挙げられる。

【0267】

本発明の化合物(1)には、1つ又は複数の原子を1つ又は複数の同位体原子で置換された化合物が含まれる。同位体原子の例としては重水素(^2H)、三重水素(^3H)、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{18}O 等が挙げられる。

【0268】

次に、本発明の化合物(1)を有効成分として含有する医療製剤(医薬組成物)について説明する。

【0269】

上記医療製剤は、本発明の化合物(1)を通常 10 の医療製剤の形態に製剤したものであって、本発明の化合物(1)と、薬学的に許容可能な担体とを用いて調製される。当該担体としては、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が挙げられる。

【0270】

このような医療製剤としては、治療目的に応じて種々の形態の中から選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。

【0271】

錠剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロ 50

ース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。

【0272】

更に、錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、例えば、糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

10

【0273】

丸剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、寒天等の崩壊剤等が挙げられる。

【0274】

坐剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等が挙げられる。

20

【0275】

注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形する際に用いられる希釈剤としては、公知のものを広く用いられているものを使用することができ、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルベタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医療製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。

30

【0276】

医療製剤中に含有される本発明の化合物(1)の量は、特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常、医療製剤中に本発明の化合物(1)を1~70重量%含有させるのが好ましい。

【0277】

本発明に係る医療製剤の投与方法としては特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与してもよい。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与してもよい。また、注射剤の場合には、単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内に投与したり、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内に投与することができる。坐剤の場合には、直腸内に投与してもよい。

40

【0278】

上記医療製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件に応じて適宜選択すればよく、通常、1日あたり体重1kgに対して0.01~100mg、好ましくは0.1~50mgを1回~数回に分けて投与してもよい。

【0279】

上記投与量は、種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で十分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

【0280】

本発明の化合物(1)は、特に抗酸菌等の結核菌(結核菌属、非結核性抗酸菌属等)に

50

対して特異的効力を有しており、多剤耐性結核菌に対しても優れた活性を有している。また、*In vitro*で抗菌活性を示すばかりでなく、主な感染臓器である肺組織に対して良好に分布することから、*In vivo*での経口投与においても抗菌活性を発現する。そのため、本発明の化合物(1)は、結核の診断、治療及び／又は予防剤として有用である。

【0281】

本発明の化合物(1)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌等の一般細菌に対して幅広いスペクトラムを有している公知の抗菌剤に見られるような下痢症を誘発することがなく、長期間の服薬が可能な薬剤になり得る。

【0282】

本発明の化合物(1)は、ヒト由来マクロファージ内寄生結核菌等の細胞内寄生菌に対して効果示すこと、及び既存の抗結核剤と比較して、殺菌性試験において低濃度から強い殺菌力を示すことから結核症の再燃率の低減、ひいては短期化学療法が期待できる。

【0283】

本発明の化合物(1)は、既存薬剤と比較して毒性が弱いことから、長期使用される潜在性結核症の治療も期待できる。

【0284】

本発明の化合物(1)は薬物代謝酵素に対する阻害作用が弱く、また、CYP3Aの酵素誘導のリスクも低い。薬物相互作用の懸念が少ないことから、他の治療薬と併用することができる。併用し得る薬剤としては、例えば1次抗結核薬、2次抗結核薬、キノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、オキサゾリジノン系抗菌薬、サルファ剤、抗HIV薬、デラマニド、ベダキリン又は現在開発中の薬剤である PA-824、Sutezolid 等が挙げられる。

【実施例】

【0285】

本発明は、更に以下の参考例、実施例および試験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °Cから約 35 °Cを示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

¹HNMR(プロトン核磁気共鳴スペクトル)は室温にてフーリエ変換型NMR (Bruker AVANCE 300 (300MHz)、Bruker AVANCE 500 (500MHz)、Bruker AVANCE III 400 (400MHz) および Bruker AVANCE III 500 (500MHz) の何れか)で測定した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、塩基性と記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。

【0286】

参考例1

(2E)-N-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド

3-アミノ-4-クロロフェノール(10.35g)、ピリジン(6.41mL)のN,N-ジメチルアセトアミド(90mL)溶液に塩化(2E)-3-エトキシプロパ-2-エノイル(10.9g)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10mL)を、氷冷下、滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、析出物を濾取し、表記化合物(10.7g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 4.01(2H, q, J=7.1Hz), 5.39(1H, d, J=12.1Hz), 6.58(1H, dd, J=8.8Hz, 2.9Hz), 7.20(1H, d, J=8.9Hz), 7.52(1H, brs), 7.68(1H, d, J=12.1Hz), 8.13(1H, brs), 8.33(1H, d, J=2.9Hz).

【0287】

参考例2

(2E)-3-エトキシ-N-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エンアミド

参考例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 3.99(2H, q, J=7.0Hz), 5.36(1H, d, J=

12.1Hz), 6.49-6.55(1H, m), 6.94(1H, dd, J=9.0Hz, 8.9Hz), 7.22(1H, brs), 7.67(1H, d, J=12.1Hz), 8.08(1H, brs), 8.23-8.29(1H, m).

【0288】

参考例3

(2E)-N-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド

参考例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37(3H, t, J=6.9Hz), 3.78(3H, s), 3.97(2H, q, J=6.9Hz), 5.35(1H, d, J=12.0Hz), 6.38-6.46(1H, m), 7.13(1H, s), 7.66(1H, d, J=12.0Hz), 7.82-7.87(1H, m).

【0289】

10

参考例4

(2E)-N-(2,4-ジブromo-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド

参考例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.2Hz), 3.93(3H, s), 4.00(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(1H, d, J=12.0Hz), 7.47(1H, s), 7.67(1H, d, J=12.0 Hz), 8.19(1H, d, J=2.1Hz).

【0290】

参考例5

8-フルオロ-5-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

濃塩酸(270mL)に(2E)-3-エトキシ-N-(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エンアミド(27.0g)のメタノール(135mL)溶液を65℃で滴下した後、85℃で30分攪拌した。反応液を水へ注ぎ、析出物を濾取し、表記化合物(19.2g)を得た。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 6.46(1H, d, J=9.8Hz), 6.52(1H, dd, J=8.8Hz, 3.7Hz), 7.21(1H, dd, J=10.9Hz, 8.8Hz), 8.02(1H, dd, J=9.8Hz, 1.6Hz), 10.33(1H, brs), 11.60(1H, brs).

【0291】

参考例6

8-クロロ-5-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

参考例5と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 6.47(1H, d, J=9.7Hz), 6.62(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.6Hz), 8.05(1H, d, J=9.8Hz), 10.68(1H, s), 10.75(1H, brs).

30

【0292】

参考例7

7,8-ジフルオロ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン

濃硫酸(17mL)に(2E)-N-(2,3-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-3-エトキシプロパ-2-エンアミド (1.66g)を70-80℃で加え、5分間攪拌した。氷水に反応液を加えた後、析出物を濾取し、表記化合物(1.0g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.90(3H, s), 6.45(1H, d, J=9.9Hz), 6.90(1H, dd, J=12.9Hz, 6.0Hz), 7.97(1H, dd, J=9.9Hz, 1.5Hz), 12.00(1H, s).

【0293】

40

参考例8

6,8-ジブromo-7-フルオロ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン

参考例7と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.91(3H, s), 6.61(1H, d, J=9.5Hz), 8.02(1H, d, J=9.5Hz), 10.96-11.10(1H, brs).

【0294】

参考例9

7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

水素雰囲気下、7-フルオロ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン(29.0g)及び10%パラジウム-炭素(10g)の酢酸(600mL)懸濁液を105℃で2.5時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を

50

濃縮した。残渣を水で洗浄し、乾燥して表記化合物(25.7g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.62(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 3.82(3H, s), 6.15(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 6.32(1H, dd, J=10.8Hz, 2.1Hz), 7.92(1H, brs).

【0295】

参考例10

7,8-ジフルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例9と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.58-2.64(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.79(3H, s), 6.37(1H, d, J=12.0 Hz, 6.3 Hz), 7.51(1H, brs).

【0296】

10

参考例11

7-アミノ-8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

7-アミノ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.90g)及び48%臭化水素酸水溶液(18mL)の混合物を20時間加熱還流した。析出物を濾取し、48%臭化水素酸水溶液で洗浄した。得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で攪拌後、析出物を濾取し、表記化合物(0.68g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.30-2.36 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 4.90 (2H, brs), 5.90 (1H, d, J=7.5Hz), 8.90 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

【0297】

参考例12

20

7-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例11と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.37-2.42(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.5Hz), 6.14(1H, dd, J=10.2Hz, 2.4Hz), 6.23(1H, dd, J=10.8Hz, 2.4Hz), 9.01-11.2(2H, m).

【0298】

参考例13

7,8-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例11と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.39-2.44(2H, m), 2.71-2.77(2H, m), 6.37(1H, dd, J=12.3Hz, 6.6Hz), 9.86(1H, brs), 10.16(1H, s).

30

【0299】

参考例14

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-7-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例11と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.11(3H, d, J=1.8Hz), 2.36-2.44(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.2Hz), 6.28(1H, d, J=6.3Hz), 9.25(1H, s), 9.77(1H, s).

【0300】

参考例15

8-クロロ-7-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例11と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.41-2.50(2H, m), 2.72-2.82(2H, m), 6.47(1H, d, J=11.1Hz), 9.48(1H, brs), 10.22(1H, brs).

40

【0301】

参考例16

7-フルオロ-5-ヒドロキシ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例11と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99(3H, d, J=1.8Hz), 2.34-2.40(2H, m), 2.68-2.74(2H, m), 6.27(1H, d, J=11.4Hz), 9.45(1H, s), 9.69(1H, s).

【0302】

参考例17

50

8-エチル-7-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-エチル-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(150mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、氷冷下、1規定三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(2.02mL)を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノール(1mL)を加えた後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、表記化合物(100mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.96(3H, t, J=7.5Hz), 2.34-2.39(2H, m), 2.53-2.57(2H, m), 2.67-2.73(2H, m), 6.25(1H, d, J=11.7Hz), 9.50(1H, s), 9.71(1H, s).

【0303】

参考例18

10

6,8-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.50g)の1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液にフルオロピリジニウムトリフラート(2.27g)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(38mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.44(2H, t, J=8.0Hz), 2.86(2H, t, J=7.5Hz), 7.10(1H, t, J=10.7Hz), 9.57(1H, brs), 9.97(1H, brs).

【0304】

参考例19

20

8-クロロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-クロロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(2.00 g)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(2.55 g)及びピリジニウム p-トルエンスルホネート(0.51g)のジクロロメタン(40mL)溶液を室温で終夜攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(2.74g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48-1.78(3H, m), 1.79-2.08(3H, m), 2.62(2H, t, J=7.7Hz), 2.91-3.13(2H, m), 3.56-3.67(1H, m), 3.79-3.90(1H, m), 5.34-5.45(1H, m), 6.78(1H, d, J=9.0Hz), 7.15(1H, d, J=9.0Hz), 7.38(1H, brs).

【0305】

30

参考例20

8-フルオロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例19と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57-1.75(3H, m), 1.82-1.93(2H, m), 1.93-2.03(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 2.96-3.10(2H, m), 3.58-3.66(1H, m), 3.82-3.90(1H, m), 5.35(1H, t, J=3.3Hz), 6.74(1H, dd, J=9.1Hz, 4.2Hz), 6.89(1H, t, J=9.6Hz), 7.90(1H, brs).

【0306】

参考例21

40

7-ブロモ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(29.8g)のメタノール/水(3/1)(900mL)溶液に、臭化銅(I)(62.1g)を加えて、3時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、氷冷して、析出物を濾取した。得られた析出物に酢酸エチル(1000mL)を加え、しばらく還流した後、不溶物を濾別した。濾液を濃縮後、析出物を濾取し、表記化合物(21.4g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59-2.67(2H, m), 2.90-2.95(2H, m), 3.81 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=5.1Hz), 7.71 (1H, brs).

【0307】

参考例22

7-アミノ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

窒素気流下、ベンゾフェノンイミン(31.3mL)、7-ブロモ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(21.4g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(3.65g)、ナトリウム tert-ブトキシド(19.5g)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(1.79g)のトルエン(250mL)溶液を2時間加熱還流した。反応液をセライト濾過した後、濾液に水(150mL)、6規定塩酸(75mL)を加えて80℃で30分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、析出物を濾取し、表記化合物(13.0g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.36 (2H, t, J=7.5Hz), 2.67 (2H, t, J=7.5Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, brs), 6.05 (1H, d, J=6.9Hz), 9.76 (1H, brs).

【0308】

10

参考例23

8-フルオロ-5-メトキシ-7-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、7-ブロモ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(50mg)、メチルボロン酸(16.4mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン付加物(14.9mg)及びリン酸三カリウム(77mg)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液を100℃で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。濾液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン→ジクロロメタン/メタノール)で精製し、表記化合物(34mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.26(3H, d, H=1.8Hz), 2.55-2.65(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.7Hz), 3.79(3H, s), 6.32(1H, d, J=5.7Hz), 8.14(1H, brs).

20

【0309】

参考例24

8-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(98mg)のエタノール(7mL)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(32.8mg)と水酸化ナトリウム(24.4mg)を加え、40℃で72時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、残渣へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(20mg)を得た。

30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.36-2.41(2H, m), 2.68-2.73(2H, m), 3.69(3H, s), 6.20(1H, d, J=6.6Hz), 9.72(1H, brs), 9.90(1H, brs).

【0310】

参考例25

8-フルオロ-5-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素気流下、8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(50g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(98g)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(5.50g)及びジ-μ-メトキソビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I)(6.79g)のテトラヒドロフラン(900mL)溶液を2.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(44.5g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35(12H, s), 2.57-2.63(2H, m), 2.94-3.00(2H, m), 3.84(3H, s), 6.79(1H, d, J=3.9Hz), 7.50(1H, brs).

【0311】

参考例26

7-エトキシ-8-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-7-ヒドロキシ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液へ炭酸カリウム(0.864g)とヨウ化エチル(0.505mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、固体を濾取し、表記化合物(1.05g)を得た。

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 2.40(2H, t, J=7.5Hz), 2.75(2H, t, J=7.5Hz), 3.77(3H, s), 4.10(2H, q, J=6.9Hz), 6.43(1H, d, J=6.9Hz), 10.00(1H, brs).

【0312】

参考例27

7-エトキシ-8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例17と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 2.37-2.42(2H, m), 2.70-2.74(2H, m), 3.98(2H, q, J=6.9Hz), 6.20(1H, d, J=6.9Hz), 9.34(1H, s), 9.82(1H, brs).

【0313】

10

参考例28

8-ブロモ-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(10g)の酢酸(600mL)溶液へ臭素(2.76mL)を滴下した後、室温で20分間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、析出物を濾取し、表記化合物(8.31g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.42-2.53(2H, m), 2.76-2.86(2H, m), 3.81(3H, s), 6.82(1H, d, J=11.1Hz), 9.17(1H, brs).

【0314】

参考例29

8-クロロ-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

アルゴン雰囲気下、8-ブロモ-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(11.3g)及び塩化銅(I)(8.56g)のN-メチル-2-ピロリドン(300mL)溶液を130℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、5%塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル;ジクロロメタン)で精製し、表記化合物(7.31g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.41-2.53(2H, m), 2.76-2.86(2H, m), 3.80(3H, s), 6.82(1H, d, J=11.7Hz), 9.60(1H, brs).

【0315】

参考例30

7-フルオロ-5-メトキシ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

窒素気流下、8-ブロモ-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (1.23g)、メチルボロン酸(0.81g)、リン酸カリウム(2.86g)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン付加体(0.73g)の1,4-ジオキサン(25mL)溶液を110℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製した。活性炭処理後、濾過、濃縮し、表記化合物(410mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.06(3H, d, J=1.5Hz), 2.54-2.60(2H, m), 2.87-2.93(2H, m), 3.80(3H, s), 6.34(1H, d, J=11.4Hz), 7.30-7.40(1H, brs).

【0316】

参考例31

40

7-フルオロ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン

水素雰囲気下、6,8-ジブロモ-7-フルオロ-5-メトキシキノリン-2(1H)-オン(40.6g)、水酸化ナトリウム(9.13g)及び20%水酸化パラジウム-炭素(4g)のN,N-ジメチルアセトアミド(800mL)懸濁液を45℃で2時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、濾液を水に注いで6規定塩酸(57.1mL)で中和した。析出物を濾取し、表記化合物(18.2g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.92(3H, s), 6.37(1H, d, J=10.0 Hz), 6.63-6.72(2H, m), 7.96(1H, d, J=10.0 Hz), 11.81(1H, s).

【0317】

参考例32

8-エテニル-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

窒素気流下、8-ブロモ-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100 mg)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,3-ジオキサボロラン(112mg)、炭酸ナトリウム(116mg)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(42.2mg)の1,4-ジオキサン/水(5/1)(2mL)溶液を100℃で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(50mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.61(2H, m), 2.86-2.92(2H, m), 3.82(3H, s), 5.56-5.65(2H, m), 6.36(1H, d, J = 12.0 Hz), 6.45-6.55(1H, m), 7.66(1H, s).

【0318】

参考例33

10

8-エチル-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素気流下、8-エチニル-7-フルオロ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(200mg)の酢酸(4mL)溶液に、10%パラジウム炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液の溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、析出物を濾取し、表記化合物(150mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.13(3H, t, J=7.6Hz), 2.51-2.60(4H, m), 2.87-2.92(2H, m), 3.79(3H, s), 6.34(1H, d, J=11.6Hz), 7.39(1H, brs).

【0319】

参考例34

20

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

7-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(500mg)、炭酸カリウム(496mg)及び臭化ベンジル(0.39mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、析出物を濾取し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、表記化合物(748mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.62(2H, m), 2.92-2.97(2H, m), 5.05(2H, s), 6.17(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 6.39(1H, dd, J=10.8Hz, 2.1Hz), 7.30-7.45(5H, m), 7.99(1H, s).

【0320】

参考例35

30

5-(ベンジルオキシ)-8-ブロモ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例28と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.61(2H, m), 2.95-3.00(2H, m), 5.04(2H, s), 6.49(1H, d, J=10.2Hz), 7.30-7.45(5H, m), 7.44(1H, s).

【0321】

参考例36

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例34と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.28(6H, s), 2.42-2.49(2H, m), 2.85-2.91(2H, m), 4.99(2H, s), 6.66(1H, dd, J=9.0Hz, 3.9Hz), 6.95-7.04(4H, m), 10.01(1H, s).

【0322】

40

参考例37

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素気流下、5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.27g)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(0.07g)及びジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I)(0.09g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を10時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、メタノール(20mL)を加えた後、オキソン(登録商標)(2.46g)の水溶液(20mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、表記化合物(500mg)を得た。

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.28(6H, s), 2.38-2.43(2H, m), 2.74-2.79(2H, m), 4.91(2H, s), 6.28(1H, d, J=7.2 Hz), 6.96(1H, s), 7.02(2H, s), 9.72(1H, s), 9.91(1H, s).

【0323】

参考例38

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100mg)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1mL)、p-トルエンスルホン酸(10.9mg)の混合液を室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層の溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(106mg, 84%)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.90(6H, m), 2.27(6H, s), 2.39-2.43(2H, m), 2.77-2.82(2H, m), 3.31-3.54(1H, m), 3.75-3.83(1H, m), 4.95(2H, s), 5.48(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.7Hz), 6.95(1H, s), 7.03(2H, s), 10.00(1H, s).

【0324】

参考例39

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素気流下、5-(ベンジルオキシ)-8-ブromo-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (1.0g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.45g)、酢酸カリウム(0.84g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(0.12g)のDMSO(10mL)溶液を110°Cで3.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(850mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.31(12H, s), 2.41-2.50(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 5.18(2H, s), 6.65(1H, d, J=12.0Hz), 7.33-7.46(5H, m), 9.19(1H, s).

【0325】

参考例40

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(800mg)のメタノール(6mL)溶液に、水冷下、オキシソ(登録商標)(1.86g)の水溶液(6mL)を加えて室温で5分間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(300mg)を得た。

¹HNMR (CD₃CN) δ ppm: 2.46-2.52(2H, m), 2.87-2.93(2H, m), 5.04(2H, s), 6.49-6.56(1H, m), 6.32(1H, s), 7.34-7.46(5H, m), 7.80(1H, s).

【0326】

参考例41

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例38と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.5-2.0(4H, m), 2.45-2.55(2H, m), 2.80-2.90(1H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.45-3.55(2H, m), 4.00-4.10(2H, m), 4.90-4.92(1H, m), 5.00(2H, s), 6.39(1H, d, J=12.3Hz), 7.40-7.45(5H, m), 8.18(1H, s).

【0327】

参考例42

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(2.17g)のエタノール/酢酸エチル(1:1)(40mL)溶液に20%水酸化パ

10

20

30

40

50

ラジウム-炭素(50%含水)(0.2g)を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液の溶媒を留去した。残渣をヘキサンで洗浄し、表記化合物(1.39g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61-2.69(2H, m), 2.81-2.88(2H, m), 3.74(3H, s), 5.21(2H, brs), 5.31(1H, s), 6.43(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.71-6.78(3H, m), 7.09-7.14(2H, m).

【0328】

参考例43

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

8-フルオロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(8.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液を0℃で攪拌下、60%水素化ナトリウム(1.46g)を加えて同温度で20分攪拌した。4-メトキシベンジルクロリド(5.40mL)を滴下して室温で5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して、表記化合物(12.7g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.56-1.72(3H, m), 1.80-1.91(2H, m), 1.91-2.03(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.2Hz), 2.82-2.98(2H, m), 3.57-3.63(1H, m), 3.74(3H, s), 3.80-3.88(1H, m), 5.18(1H, d, J=15.3Hz), 5.26(1H, d, J=15.3Hz), 5.27-5.30(1H, m), 6.73-6.84(4H, m), 7.10-7.15(2H, m).

20

【0329】

参考例44

8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.52-2.03(6H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.67-2.87(2H, m), 3.54-3.65(1H, m), 3.73(3H, s), 3.75-3.88(1H, m), 5.30-5.44(3H, m), 6.68-6.76(2H, m), 6.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.03-7.15(3H, m).

【0330】

参考例45

30

8-クロロ-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(43.7g)のエタノール(450mL)溶液へp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(5.47g)を加え80℃で1時間攪拌した。反応液を氷水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(33.75g, 定量的)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.42-2.54(2H, m), 2.62-2.72(2H, m), 3.67(3H, s), 5.26(2H, brs), 6.58(1H, d, J=8.7Hz), 6.76(2H, d, J=8.7Hz), 6.98-7.05(3H, m), 9.79(1H, brs).

40

【0331】

参考例46

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.67(4H, m), 1.81-1.88(2H, m), 2.31(6H, s), 2.56-2.61(2H, m), 2.80-2.85(2H, m), 3.54-3.59(1H, m), 3.74(3H, s), 3.84-3.92(1H, m), 4.87(2H, s), 5.20(2H, s), 5.28-5.30(1H, m), 6.60(1H, d, J=6.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.95-6.99(3H, m), 7.12(2H, d, J=8.7Hz).

【0332】

参考例47

50

2,8-ジクロロキノリン-5-オール

8-クロロ-5-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン(13.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)溶液へ塩化チオニル(14.52mL)を滴下し、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、氷水へ注ぎ、析出物を濾取して水で洗浄した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解させて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表記化合物(9.8g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 6.97(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.8Hz), 7.79(1H, d, J=8.3Hz), 8.57(1H, d, J=8.8Hz), 11.03(1H, brs).

【0333】

参考例48

2-クロロ-8-フルオロキノリン-5-オール

10

参考例47と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 6.88-6.94(1H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 8.47-8.55(1H, m), 10.74(1H, brs).

【0334】

参考例49

2-クロロ-8-フルオロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)キノリン

参考例19と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.83(3H, m), 1.93-2.15(3H, m), 3.64-3.69(1H, m), 3.84-3.91(1H, m), 5.57(1H, t, J=3.1Hz), 7.13(1H, dd, J=8.7Hz, 3.7Hz), 7.33(1H, dd, J=10.2Hz, 8.7Hz), 7.43(1H, d, J=8.8Hz), 8.53(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz).

20

【0335】

参考例50

8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-オール

2-クロロ-8-フルオロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)キノリン(2.65g)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液へナトリウムメトキシド(5Mメタノール溶液)(5.6mL)を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液を水へ注いだ後、酢酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をメタノール(25mL)に溶解し、5規定塩酸(2mL)を加えて室温で5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150mL)と水(150mL)を加えて室温で1時間攪拌した後、析出物を濾取し、表記化合物(1.61g)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 4.11(3H, s), 5.38(1H, brs), 6.60(1H, dd, J=8.4Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, d, J=9.1Hz), 7.16(1H, dd, J=10.6Hz, 8.4Hz), 8.34(1H, dd, J=9.1Hz, 1.7Hz).

【0336】

参考例51

2,8-ジクロロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)キノリン

参考例19と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.72-1.81(2H, m), 1.93-2.14(4H, m), 3.63-3.68(1H, m), 3.82-3.87(1H, m), 5.62(1H, t, J=3.0Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.43(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 8.56(1H, d, J=8.7Hz).

40

【0337】

参考例52

8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-オール

参考例50と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 4.14(3H, s), 5.70(1H, brs), 6.65(1H, d, J=8.2Hz), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, d, J=8.2Hz), 8.37(1H, d, J=9.0Hz).

【0338】

参考例53

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

アルゴン雰囲気下、8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(10.0 g)のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(55%油性)(5.14g)を加え、同温で30分間攪拌した後、4-メトキシベンジルクロリド(16.0mL)を滴下した。同温で1.5時間攪拌した後、室温で7時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、表記化合物(23.2g, 定量的)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.63(2H, m), 2.82-2.89(2H, m), 3.74(3H, s), 3.82(3H, s), 4.92(2H, s), 5.22(2H, brs), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 6.88-6.93(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.27-7.32(2H, m).

10

【0339】

参考例54

7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例53と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57-2.63(2H, m), 2.79-2.85(2H, m), 3.75(3H, s), 3.82(3H, s), 4.88(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.51(1H, dd, J=11.7Hz, 6.1Hz), 6.75-6.80(2H, m), 6.88-6.93(2H, m), 7.09-7.15(2H, m), 7.27-7.31(2H, m).

【0340】

参考例55

7,8-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61-2.68(2H, m), 2.78-2.83(2H, m), 3.75(3H, s), 5.22(2H, brs), 5.40-6.20(1H, broad signal), 6.34-6.42(1H, m), 6.74-6.80(2H, m), 7.08-7.14(2H, m).

【0341】

参考例56

8-フルオロ-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.0g)、炭酸カリウム(5.72 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)懸濁液に、0℃でクロロメチルメチルスルフィド(3.32mL)を滴下し、室温で36時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、表記化合物(4.95g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.26(3H, s), 2.60-2.25(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 5.15(2H, s), 6.54(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, dd, J=9.7Hz, 9.2Hz), 7.54(1H, brs).

【0342】

参考例57

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.22(3H, s), 2.61-2.67(2H, m), 2.86-2.92(2H, m), 3.74(3H, s), 5.10(2H, s), 5.22(2H, brs), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.5Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

【0343】

参考例58

5-(クロロメトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.48g)のジクロロメタン(100mL)溶液に、氷冷下、塩化スルフリ

30

40

50

ル(1.22mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した。溶媒を留去して表記化合物(5.3g, 定量的)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60-2.66(2H, m), 2.84-2.91(2H, m), 3.74(3H, s), 5.22(2H, brs), 5.84(2H, s), 6.74-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.5Hz), 6.90(1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.09-7.14(2H, m).

【0344】

参考例59

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル (9.75g)のテトラヒドロフラン(90mL)溶液に、 -70°C でリチウムジイソプロピルアミド(2Mヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液) (19.7mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した後、5-(クロロメトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.3g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を滴下し、 -40°C で7時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(6.31g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.48-1.58(2H, m), 2.17-2.24(2H, m), 2.57-2.63(2H, m), 2.76-2.83(2H, m), 2.83-3.15(2H, m), 3.74(3H, s), 3.79-4.04(4H, m), 4.17(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.21(2H, brs), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.77(2H, m), 6.81(1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.09-7.14(2H, m).

【0345】

参考例60

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル(6.31g)の酢酸エチル(60mL)溶液へ4規定塩酸/酢酸エチル(60mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣へ酢酸エチルと水を加え、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(5.37g, 定量的)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.51-1.59(2H, m), 1.87(1H, brs), 2.19-2.27(2H, m), 2.57-2.63(2H, m), 2.74-2.84(4H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 4.17(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.21(2H, brs), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.81(1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.09-7.15(2H, m).

【0346】

参考例61

8-クロロ-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例56と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.26(3H, s), 2.62(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.17(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.74(1H, brs).

【0347】

参考例62

8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例43と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.21(3H, s), 2.55(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.77(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 5.12(2H, s), 5.36(2H, s), 6.64(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70-6.73(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.16(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

【0348】

参考例63

8-クロロ-5-(クロロメトキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例58と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55(2H, t, J=6.8Hz), 2.76(2H, t, J=6.8Hz), 3.73(3H, s), 5.37(2H, s), 5.85(2H, s), 6.70-6.73(2H, m), 6.87(1H, d, J=9.0Hz), 7.04-7.07(2H, m), 7.22(1H, d, J=9.0Hz).

【0349】

参考例64

4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル

参考例59と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.46(9H, s), 1.52(2H, br), 2.19-2.22(2H, m), 2.52(2H, t, J=6.8Hz), 2.66-2.69(2H, m), 3.00(2H, brs), 3.73(3H, s), 3.92(4H, brs), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 5.36(2H, s), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 6.70-6.73(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.12(1H, d, J=8.9Hz).

【0350】

参考例65

4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.64-1.69(2H, m), 2.25-2.28(2H, m), 2.52(2H, t, J=6.7Hz), 2.67-2.70(2H, m), 2.81-2.86(2H, m), 3.07-3.12(2H, m), 3.73(3H, s), 3.93(2H, s), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 5.36(2H, s), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 6.70-6.73(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.12(1H, d, J=8.8Hz).

【0351】

参考例66

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(5.37g)、2,3,5-トリクロロピリジン(2.50g)及び炭酸カリウム(2.37g)のN-メチル-2-ピロリドン(50mL)溶液を100℃で3日間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(3.17g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.74-1.83(2H, m), 2.32-2.39(2H, m), 2.58-2.64(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 3.02-3.10(2H, m), 3.60-3.68(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, brs), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.09-7.15(2H, m), 7.59(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【0352】

参考例67

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.80(2H, m), 2.31-2.37(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.1Hz), 2.80(2H, t, J=7.1Hz), 3.05-3.12(2H, m), 3.69-3.77(2H, m),

10

20

30

40

50

3.75(3H, s), 3.95(2H, s), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 5.23(2H, brs), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.79(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.14(3H, m), 7.92(1H, d, J=2.5Hz).

【0353】

参考例68

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(2.69g)、2-クロロ-5-フルオロ-3-メチルピリジン(1g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.105g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.178g)及びナトリウム tert-ブトキシド (1.10g)のトルエン(20mL)溶液を100℃で終夜撹拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(1.36g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 1.77-1.82(2H, m), 2.28(3H, s), 2.34-2.37(2H, m), 2.60-2.62(2H, m), 2.81-2.83(2H, m), 2.93-2.99(2H, m), 3.19-3.23(2H, m), 3.74(3H, s), 4.00(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.11-7.14(2H, m), 7.18(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 7.99(1H, d, J=3.0Hz).

【0354】

参考例69

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例68と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.80-1.85(2H, m), 2.37-2.39(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.79-2.84(4H, m), 3.20-3.24(2H, m), 3.74(3H, s), 3.98(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.94(1H, d, J=8.6Hz), 7.11-7.13(2H, m), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz).

【0355】

参考例70

1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(300mg)、1,4-ジクロロ-2-ヨードベンゼン(0.103mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(11.7mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(19.85mg)及び炭酸セシウム(415mg)のトルエン(6mL)溶液を110℃で終夜撹拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(240mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.80-1.86(2H, m), 2.38-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.85(4H, m), 3.24-3.28(2H, m), 3.74(3H, s), 3.98(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 6.94(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.11-7.13(2H, m), 7.26-7.27(1H, m).

【0356】

参考例71

10

20

30

40

50

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.74-1.80(2H, m), 2.35-2.38(2H, m), 2.60-2.62(2H, m), 2.80-2.82(2H, m), 2.92-2.98(2H, m), 3.48-3.52(2H, m), 3.74(3H, s), 3.95(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.88-6.91(2H, m), 7.09-7.13(4H, m).

【0357】

10

参考例72

1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.38-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.78-2.83(4H, m), 3.23-3.26(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.81-6.85(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.39(1H, d, J=7.6Hz).

【0358】

20

参考例73

1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.37-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.77-2.84(4H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.04(1H, d, J=7.2Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.6Hz).

30

【0359】

参考例74

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,5-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.37-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.79-2.83(4H, m), 3.22-3.25(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 8.9Hz), 7.07(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.44(1H, s).

40

【0360】

参考例75

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.77-1.83(2H, m), 2.34-2.36(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.85(4H, m), 3.01-3.03(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 6.87-6.91(1H, m), 6.99(1H, dd, J=10.1Hz, 2.3Hz)

50

), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, dd, J=8.7Hz, 6.4Hz).

【0361】

参考例76

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.84(2H, m), 2.37-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.88(4H, m), 3.32-3.35(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.56-6.66(2H, m), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.92-6.97(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

10

【0362】

参考例77

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例68と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.78(2H, m), 2.30-2.32(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.80-2.83(2H, m), 3.13-3.19(4H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.80-6.88(3H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

20

【0363】

参考例78

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.73-1.79(2H, m), 2.30-2.33(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.80-2.83(2H, m), 3.08-3.20(4H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.61(2H, t, J=8.9Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

30

【0364】

参考例79

1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.85g)、1-ブロモ-4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゼン(0.616g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.033g)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(Xantphos)(0.063g)及び炭酸セシウム(1.177g)のトルエン(12mL)溶液を110℃で終夜攪拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(555mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.77-1.83(2H, m), 2.37-2.39(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.80-2.87(4H, m), 3.29-3.32(2H, m), 3.74(3H, s), 3.95(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.70-6.77(3H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 7.06(1H, dd, J=11.6Hz, 6.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0365】

参考例80

50

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル
参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.84(2H, m), 2.37-2.39(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.80-2.87(4H, m), 3.27-3.29(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.80-6.88(2H, m), 7.02-7.06(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0366】

参考例81

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル
参考例79と同様にして合成した。

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.84(2H, m), 2.37-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.79-2.83(4H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.74(3H, s), 3.95(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.74-6.93(5H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0367】

参考例82

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル

20

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.84(2H, m), 2.38-2.41(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.83(2H, m), 2.91-2.97(2H, m), 3.41-3.43(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.98(1H, t, J=8.4Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.28(1H, m), 7.31(1H, d, J=8.5Hz).

【0368】

参考例83

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

30

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.81-1.87(2H, m), 2.40-2.42(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.91(4H, m), 3.33-3.35(2H, m), 3.74(3H, s), 3.99(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.07(1H, t, J=8.4Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.46(1H, m), 7.61(1H, d, J=1.9Hz).

【0369】

参考例84

40

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.37-2.40(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.85(4H, m), 3.22-3.24(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.75-6.84(6H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0370】

参考例85

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-

50

イル]オキシ}メチル)-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル
参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.28(3H, s), 2.37-2.39(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.85(4H, m), 3.26-3.28(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.80-6.86(4H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz).

【0371】

参考例86

1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

10

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.75-1.81(2H, m), 2.33-2.35(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.86(4H, m), 2.95-2.97(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.26-7.28(1H, m), 7.46(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz).

【0372】

参考例87

1-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

20

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.77-1.83(2H, m), 2.36-2.39(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.80-2.87(4H, m), 3.30-3.33(2H, m), 3.74(3H, s), 3.95(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.71(1H, dd, J=10.2Hz, 7.5Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.19(1H, dd, J=11.4Hz, 6.4Hz).

【0373】

参考例88

30

1-(2',4'-ジクロロ-2,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、1-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(287mg)、2,4-ジクロロフェニルボロン酸(108mg)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン付加物(17.7mg)の1,2-ジメトキシエタン(4mL)溶液へ2M炭酸ナトリウム水溶液(0.651mL)を加え、還流下で20時間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(213mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.80-1.86(2H, m), 2.39-2.42(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.81-2.84(2H, m), 2.90-2.95(2H, m), 3.40-3.43(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.71(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.96(1H, dd, J=12.5Hz, 6.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.5Hz), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=2.1Hz).

【0374】

参考例89

1-(4'-クロロ-2,2',5-トリフルオロビフェニル-4-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシ

50

ベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例88と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.80-1.86(2H, m), 2.39-2.41(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.81-2.84(2H, m), 2.90-2.94(2H, m), 3.40-3.42(2H, m), 3.74(3H, s), 3.97(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 5.22(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.71-6.77(3H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.03(1H, dd, J=12.7Hz, 6.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.17-7.21(2H, m), 7.26-7.31(1H, m).

【0375】

参考例90

10

4-({[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.85(2H, m), 2.37-2.39(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.69-2.72(2H, m), 2.79-2.84(2H, m), 3.21-3.23(2H, m), 3.73(3H, s), 4.00(2H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.9Hz), 6.71-6.73(2H, m), 6.95(1H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.07(2H, m), 7.14(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz).

【0376】

参考例91

20

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-({[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.84(2H, m), 2.36-2.39(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.69-2.71(2H, m), 2.82-2.87(2H, m), 3.26-3.29(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(2H, s), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 6.70-6.73(2H, m), 6.84-6.88(1H, m), 7.02-7.07(4H, m), 7.13(1H, d, J=8.9Hz).

【0377】

参考例92

30

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-({[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.79(2H, m), 2.29-2.32(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.69-2.71(2H, m), 3.13-3.21(4H, m), 3.73(3H, s), 3.99(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 6.70-6.73(2H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.13(1H, d, J=8.9Hz).

【0378】

参考例93

40

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(3.17g)のメタノール/テトラヒドロフラン(1:1)(60mL)溶液へ5規定水酸化ナトリウム水溶液(10.3 mL)を加え、60℃で5.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水、5規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(3.15g, 定量的)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.84(2H, m), 2.34-2.43(2H, m), 2.58-2.66(2H, m), 2.79-2.87(2H, m), 3.09-3.18(2H, m), 3.61-3.69(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.22(2H, brs), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.70-6.76(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz

50

, 9.1Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【0379】

参考例94

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71-1.80(2H, m), 2.33-2.40(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.0Hz), 2.81(2H, t, J=7.0Hz), 3.13-3.22(2H, m), 3.71(3H, s), 3.69-3.78(2H, m), 3.99(2H, s), 5.22(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.70-6.74(2H, m), 6.81(1H, dd, J=13.0Hz, 9.0Hz), 7.08-7.14(3H, m), 7.93(1H, d J=2.5Hz), 10.77(1H, brs).

10

【0380】

参考例95

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70-2.00(2H, br), 2.31-2.47(2H, m), 2.59-2.62(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 3.10-3.47(4H, br), 3.73(3H, s), 4.02(2H, s), 5.22(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.74-6.76(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.37(1H, m), 8.01(1H, s).

20

【0381】

参考例96

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.85(2H, m), 2.40-2.42(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.82-2.91(4H, m), 3.22-3.25(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 2.9Hz), 6.73(2H, d, J=8.7Hz), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.95-6.97(1H, m), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.17-7.19(1H, m), 7.35-7.36(1H, m).

30

【0382】

参考例97

1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.86(2H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.83-2.92(4H, m), 3.26-3.29(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.1Hz), 6.74(2H, d, J=8.6Hz), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.94(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 7.01(1H, d, J=2.2Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, d, J=8.4Hz).

40

【0383】

参考例98

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.85(2H, br), 2.39-2.42(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.81-2.84(2H, m), 2.98-3.09(2H, br), 3.50-3.53(2H, m), 3.71(3H, s), 3.99(2H, s), 5.22(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.1Hz), 6.71-6.74(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 6.87-6.94(2H, m), 7.07-7.14(4H, m).

【0384】

参考例99

50

1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.86(2H, m), 2.41-2.43(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.83-2.89(4H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.73(3H, s), 4.01(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.73-6.75(2H, m), 6.82-6.86(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.39(1H, d, J=7.6Hz).

【0385】

参考例100

1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

10

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.85(2H, m), 2.41-2.44(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.83-2.90(4H, m), 3.19-3.21(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.2Hz, 3.1Hz), 6.72-6.74(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.06(1H, d, J=7.2Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.6Hz).

【0386】

参考例101

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,5-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

20

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.84(2H, m), 2.41-2.44(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.83-2.92(4H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.72(3H, s), 4.02(2H, s), 5.23(2H, s), 6.50-6.52(1H, m), 6.73(2H, d, J=8.7Hz), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.09-7.12(3H, m), 7.44(1H, s).

【0387】

参考例102

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸

30

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.82(2H, m), 2.38-2.41(2H, m), 2.63-2.66(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 2.89-2.94(2H, m), 3.03-3.05(2H, m), 3.72(3H, s), 4.02(2H, s), 5.23(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.72-6.75(2H, m), 6.83-6.91(2H, m), 7.03(1H, dd, J=10.1Hz, 2.3Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, dd, J=8.8Hz, 6.3Hz).

【0388】

参考例103

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.85(2H, m), 2.40-2.42(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 2.91-2.96(2H, m), 3.34-3.36(2H, m), 3.72(3H, s), 4.00(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.57-6.62(1H, m), 6.64-6.70(1H, m), 6.74(2H, d, J=8.5Hz), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.92-6.98(1H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

【0389】

参考例104

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.80(2H, m), 2.33-2.35(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 3.15-3.18(2H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.73(3H, s), 4.00(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.75(2H, m), 6.81-6.89(3H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0390】

参考例105

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.80(2H, m), 2.33-2.36(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 3.10-3.13(2H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.73(3H, s), 4.01(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.62(2H, t, J=8.9Hz), 6.72-6.75(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

10

【0391】

参考例106

1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.83(2H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 2.90-2.95(2H, m), 3.31-3.34(2H, m), 3.72(3H, s), 3.99(2H, s), 5.23(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.71-6.77(3H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.07(1H, dd, J=11.6Hz, 6.9Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

20

【0392】

参考例107

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.84(2H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.82-2.85(2H, m), 2.90-2.94(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 3.72(3H, s), 4.00(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.71-6.73(2H, m), 6.82-6.89(2H, m), 7.02-7.06(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

30

【0393】

参考例108

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.99(2H, br), 2.43-2.46(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.82-2.84(2H, m), 2.96-3.12(2H, br), 3.31-3.34(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.1Hz), 6.72-6.73(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.92-7.08(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

40

【0394】

参考例109

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.78(2H, m), 2.19-2.21(2H, m), 2.57-2.60(2H, m), 2.79-2.82(2H, m), 2.92-2.96(2H, m), 3.38-3.41(2H, m), 3.68(3H, s), 4.03(2H, s), 5.09(2H, s), 6.73(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.79-6.82(2H, m), 6.98(1H, dd, J=13.1Hz, 9.1Hz), 7.06(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(1H, t, J=8.6Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.53(1H,

50

dd, J=13.2Hz, 1.8Hz).

【0395】

参考例110

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.89(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.63-2.65(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 2.93-3.04(2H, br), 3.35-3.38(2H, m), 3.72(3H, s), 4.03(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.75(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.11-7.12(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 7.62(1H, d, J=1.8Hz).

10

【0396】

参考例111

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.40-2.84(8H, m), 3.48-3.74(7H, m), 4.08(2H, s), 5.23(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.2Hz, 3.21Hz), 6.73-6.75(2H, m), 6.84-6.99(4H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

20

【0397】

参考例112

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.97(2H, br), 2.29(3H, s), 2.40-2.44(2H, m), 2.61-2.65(2H, m), 2.81-3.05(4H, m), 3.21-3.39(2H, br), 3.71(3H, s), 4.01(2H, s), 5.22(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.72-6.73(2H, m), 6.82-6.92(4H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

【0398】

参考例113

1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.97(2H, m), 2.37-2.39(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 2.89-2.99(4H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.74(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.29(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.5Hz).

30

【0399】

参考例114

1-(2',4'-ジクロロ-2,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.95-2.08(2H, br), 2.45-2.48(2H, m), 2.63-2.66(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 3.10-3.24(2H, br), 3.48-3.50(2H, m), 3.72(3H, s), 4.03(2H, s), 5.23(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.0Hz), 6.73-6.74(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.5Hz, 9.1Hz), 6.99-7.08(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, dd, J=8.3Hz, 2.1Hz), 7.50(1H, d, J=2.1Hz).

40

50

【0400】

参考例115

1-(4'-クロロ-2,2',5-トリフルオロビフェニル-4-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.88(2H, m), 2.42-2.45(2H, m), 2.63-2.65(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 2.99-3.04(2H, m), 3.42-3.45(2H, m), 3.72(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.80(3H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.04(1H, dd, J=12.7Hz, 6.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.17-7.21(2H, m), 7.26-7.32(1H, m).

10

【0401】

参考例116

4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.85(2H, m), 2.41-2.43(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.70-2.73(2H, m), 2.87-2.91(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.70(3H, s), 4.03(2H, s), 5.39(2H, s), 6.57(1H, d, J=9.0Hz), 6.67-6.68(2H, m), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 7.04-7.06(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz).

20

【0402】

参考例117

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.84(2H, m), 2.39-2.42(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.70-2.72(2H, m), 2.89-2.94(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 3.70(3H, s), 4.01(2H, s), 5.38(2H, s), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 6.67-6.69(2H, m), 6.86-6.89(1H, m), 7.02-7.06(4H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

30

【0403】

参考例118

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.82(2H, m), 2.32-2.35(2H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.70-2.72(2H, m), 3.14-3.28(4H, m), 3.72(3H, s), 4.03(2H, s), 5.38(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.9Hz), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 6.84-6.90(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(1H, d, J=8.9Hz).

40

【0404】

参考例119

1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-([(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(1.33g)及びアニソール(0.527mL)のトリフルオロ酢酸(10mL)溶液を、65℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(1.00g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.75(2H, m), 2.18-2.21(2H, m), 2.26(3H, s), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.89(4H, m), 3.17-3.20(2H, m), 4.03(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz

50

, 3.8Hz), 7.00-7.03(1H, m), 7.05-7.52(1H, m), 8.06-8.07(1H, m), 10.03(1H, s), 12.28-13.00(1H, br).

【0405】

参考例120

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.78(2H, m), 2.20-2.23(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.78-2.83(4H, m), 3.15-3.17(2H, m), 4.05(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00-7.04(1H, m), 7.17(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.53(1H, d, J=2.5Hz), 10.02(1H, s), 12.59-12.79(1H, br).

10

【0406】

参考例121

1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.79(2H, m), 2.19-2.22(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.86(4H, m), 3.18-3.21(2H, m), 4.07(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.00-7.04(1H, m), 7.09(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 7.17(1H, d, J=2.4Hz), 7.43(1H, d, J=8.5Hz), 10.03(1H, s), 12.54-12.81(1H, br).

20

【0407】

参考例122

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.34-2.41(2H, m), 2.51-2.58(4H, m), 2.89-2.91(2H, m), 3.46-3.51(2H, m), 3.72-3.75(2H, m), 3.86(2H, s), 6.53(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.90-6.96(1H, m), 7.34-7.35(2H, m), 7.57-7.59(2H, m), 8.57-8.63(1H, br).

【0408】

参考例123

1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.78(2H, m), 2.20-2.22(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.85(4H, m), 3.19-3.23(2H, m), 4.05(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00-7.04(1H, m), 7.24(1H, d, J=11.2Hz), 7.71(1H, d, J=7.8Hz), 10.03(1H, s), 12.60-12.81(1H, br).

【0409】

参考例124

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.77(2H, m), 2.15-2.18(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.84(4H, m), 2.98-3.01(2H, m), 4.09(2H, s), 6.64(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.12-7.16(1H, m), 7.38-7.41(1H, m), 7.73(1H, dd, J=8.7Hz, 6.4Hz), 10.03(1H, s), 12.58-12.73(1H, br).

【0410】

参考例125

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

50

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.77(2H, m), 2.18-2.20(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.87(4H, m), 3.27-3.29(2H, m), 4.04(2H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.71-6.76(1H, m), 6.86-6.90(1H, m), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.12-7.17(1H, m), 10.03(1H, s), 12.71(1H, brs).

【0411】

参考例126

4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-(2,4,5-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.79(2H, m), 2.18-2.22(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.87(4H, m), 3.18-3.20(2H, m), 4.06(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.2Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.37(1H, s), 7.76(1H, s), 10.03(1H, s), 12.70(1H, brs).

【0412】

参考例127

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.71(2H, m), 2.14-2.17(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.79-2.82(2H, m), 3.11-3.12(4H, m), 4.02(2H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.25-7.31(2H, m), 10.03(1H, s), 12.70(1H, brs).

20

【0413】

参考例128

4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.71(2H, m), 2.14-2.17(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.79-2.82(2H, m), 3.04-3.12(4H, m), 4.02(2H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.00-7.03(1H, m), 7.13(2H, t, J=9.3Hz), 10.03(1H, s), 12.68(1H, brs).

【0414】

30

参考例129

1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.78(2H, m), 2.19-2.21(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.79-2.83(4H, m), 3.11-3.14(2H, m), 4.06(2H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.35(1H, d, J=7.4Hz), 7.66(1H, d, J=9.1Hz), 10.04(1H, s), 12.69(1H, brs).

【0415】

参考例130

40

1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.77(2H, m), 2.17-2.20(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.88(4H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.03(2H, s), 6.57-6.64(1H, m), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.12(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50(1H, dd, J=12.0Hz, 7.1Hz), 10.04(1H, s), 12.72(1H, brs).

【0416】

参考例131

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキ

50

ノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.77(2H, m), 2.18-2.21(2H, m), 2.43-2.46(2H, m), 2.80-2.84(4H, m), 3.22-3.24(2H, m), 4.03(2H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00-7.03(1H, m), 7.07(1H, t, J=9.1Hz), 7.16(1H, dd, J=8.7Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 10.03(1H, s), 12.70(1H, brs).

【0417】

参考例133

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

10

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.75(2H, m), 2.12-1.19(2H, m), 2.42(2H, t, J=7.5Hz), 2.78(2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.10(2H, m), 3.62-3.69(2H, m), 4.02(2H, s), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.99(1H, t, J=9.5Hz), 7.75-7.81(1H, m), 8.09(1H, d, J=2.5Hz), 10.03(1H, s), 12.72(1H, brs).

【0418】

参考例134

5-[[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸(1.46g)の1,4-ジオキサン(15mL)懸濁液ヘトリエチルアミン(0.456mL)、ジフェニルホスホリルアジド(0.705mL)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣へ水を加え、不溶物を濾取し、表記化合物(1.41g)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-2.02(4H, m), 2.62-2.69(2H, m), 3.06(2H, t, J=7.7Hz), 3.17-3.26(2H, m), 3.71-3.78(2H, m), 3.95(2H, s), 6.44(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.54(1H, brs), 7.62(1H, d, J=2.3Hz), 8.14(1H, d, J=2.3Hz).

【0419】

参考例135

5-[[1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.92(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.04(2H, t, J=7.5Hz), 3.20-3.28(2H, m), 3.82-3.88(2H, m), 3.93(2H, s), 6.42(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.5Hz), 7.11-7.17(1H, m), 7.49(1H, brs), 7.95(1H, d, J=2.5Hz).

【0420】

参考例136

8-フルオロ-5-[[1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.98(4H, m), 2.29(3H, s), 2.65-2.68(2H, m), 3.05-3.08(2H, m), 3.15-3.20(2H, m), 3.25-3.28(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.20(1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 7.51(1H, brs), 8.02(1H, d, J=2.9Hz).

【0421】

参考例137

5-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.00(4H, m), 2.64-2.68(2H, m), 2.99-3.08(4H, m), 3.26-3.28(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.03(1H, d, J=8.7Hz), 7.22(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.5Hz), 7.53(1H, brs).

【0 4 2 2】

参考例138

5-{[1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.00(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 3.00-3.08(4H, m), 3.31-3.33(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.94(1H, t, J=9.4Hz), 7.08(1H, d, J=2.3Hz), 7.17-7.22(1H, m), 7.28-7.30(1H, m), 7.69(1H, brs).

10

【0 4 2 3】

参考例139

8-フルオロ-5-({4-イソシアナト-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.98-2.08(4H, m), 2.61-2.66(2H, m), 2.94-2.98(2H, m), 3.02-3.06(2H, m), 3.54-3.57(2H, m), 3.94(2H, s), 6.41-6.44(1H, m), 6.86-7.46(5H, m), 7.56(1H, brs).

20

【0 4 2 4】

参考例140

5-{[1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-2.01(4H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.97-3.02(2H, m), 3.04-3.07(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.89-6.96(2H, m), 7.41(1H, d, J=7.6Hz), 7.56(1H, brs).

【0 4 2 5】

参考例141

8-フルオロ-5-({1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソシアナトピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.95(4H, m), 2.64-2.67(2H, m), 3.05-3.08(6H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.92-6.96(2H, m), 7.11(1H, dd, J=9.9Hz, 2.3Hz), 7.51(1H, brs), 7.63(1H, dd, J=8.8Hz, 6.1Hz).

【0 4 2 6】

参考例142

(4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

40

参考例134と同様にして合成した。なお、溶媒として1,4-ジオキサンの代わりにtert-ブタノールを用いた。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42(9H, s), 1.92-1.98(2H, m), 2.22-2.24(2H, m), 2.63-2.66(2H, m), 2.93-3.06(6H, m), 4.13(2H, s), 4.46(1H, brs), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.89-6.93(2H, m), 7.06(1H, dd, J=10.1Hz, 2.4Hz), 7.54-7.63(2H, m).

【0 4 2 7】

参考例143

5-{[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-2.00(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 3.02-3.07(4H, m), 3.38-3.41(2H, m), 3.95(2H, s), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.61-6.65(1H, m), 6.69-6.73(1H, m), 6.92-7.00(2H, m), 7.50(1H, brs).

【0428】

参考例144

8-フルオロ-5-{[4-イソシアナト-1-(2,4,5-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-2.01(4H, m), 2.63-2.68(2H, m), 2.97-3.07(4H, m), 3.28-3.30(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz), 6.94(1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 7.47(1H, s), 7.50(1H, brs).

10

【0429】

参考例145

5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.93(4H, m), 2.64-2.67(2H, m), 3.04-3.07(2H, m), 3.13-3.15(2H, m), 3.40-3.45(2H, m), 3.93(2H, s), 6.44(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.54(1H, brs).

20

【0430】

参考例146

8-フルオロ-5-{[4-イソシアナト-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.94(4H, m), 2.64-2.67(2H, m), 3.00-3.09(4H, m), 3.40-3.45(2H, m), 3.93(2H, s), 6.44(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.63-6.66(2H, m), 6.93(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.52(1H, brs).

【0431】

参考例147

5-{[1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-2.00(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.98-3.03(2H, m), 3.05-3.08(2H, m), 3.22-3.24(2H, m), 3.96(2H, s), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.94(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53(1H, brs).

30

【0432】

参考例148

5-{[1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90-2.00(4H, m), 2.64-2.68(2H, m), 3.02-3.07(4H, m), 3.35-3.37(2H, m), 3.95(2H, s), 6.44(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.79(1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 7.6Hz), 6.94(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.58(1H, brs).

【0433】

参考例149

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.91-2.00(4H, m), 2.64-2.68(2H, m), 3.02-3.07(4H, m), 3.32

50

-3.34(2H, m), 3.94(2H, s), 6.44(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92-6.95(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.57(1H, brs).

【0434】

参考例150

8-フルオロ-5-{{[4-イソシアナト-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89-1.98(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.91-2.94(2H, m), 2.98-3.03(2H, m), 3.27-3.29(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.76-6.78(2H, m), 6.81-6.87(2H, m), 6.90-6.95(1H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

10

【0435】

参考例151

8-フルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソシアナトピペリジン-4-イル}メトキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90-1.99(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.91-2.94(2H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.45-3.48(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.76-6.78(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.04(1H, t, J=8.5Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.7Hz).

20

【0436】

参考例152

5-({1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソシアナトピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-2.01(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.92-2.95(2H, m), 3.05-3.10(2H, m), 3.37-3.40(2H, m), 3.74(3H, s), 3.92(2H, s), 5.24(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.76-6.78(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 7.13-7.16(3H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.63(1H, d, J=1.8Hz).

30

【0437】

参考例153

5-{{[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90-1.95(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.92-2.94(2H, m), 2.99-3.05(2H, m), 3.26-3.28(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.80-6.87(3H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

【0438】

参考例154

8-フルオロ-5-{{[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-1.96(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.92-2.95(2H, m), 2.98-3.04(2H, m), 3.30-3.32(2H, m), 3.74(3H, s), 3.89(2H, s), 5.24(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.82-6.93(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

40

【0439】

参考例155

5-({1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソシアナトピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.94(4H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.91-2.97(4H, m), 3.04-3.09(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.38(1H, d, J=8.6Hz), 7.51(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.5Hz).

【0440】

参考例156

5-[[1-(2',4'-ジクロロ-2,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.00(4H, m), 2.66-2.69(2H, m), 2.92-2.95(2H, m), 3.08-3.13(2H, m), 3.45-3.48(2H, m), 3.75(3H, s), 3.91(2H, s), 5.24(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.76-6.79(3H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.98(1H, dd, J=12.4Hz, 6.8Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 7.50(1H, d, J=2.1Hz).

【0441】

参考例157

5-[[1-(4'-クロロ-2,2',5-トリフルオロビフェニル-4-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.00(4H, m), 2.66-2.68(2H, m), 2.92-2.95(2H, m), 3.07-3.12(2H, m), 3.45-3.47(2H, m), 3.75(3H, s), 3.91(2H, s), 5.24(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.76-6.87(4H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.22(2H, m), 7.28-7.32(1H, m).

【0442】

参考例158

8-クロロ-5-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.96(4H, m), 2.57-2.59(2H, m), 2.81-2.83(2H, m), 2.97-3.02(2H, m), 3.24-3.27(2H, m), 3.73(3H, s), 3.93(2H, s), 5.39(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.9Hz), 6.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.03(1H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.22(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.5Hz).

【0443】

参考例159

8-クロロ-5-[[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90-1.97(4H, m), 2.57-2.59(2H, m), 2.80-2.83(2H, m), 3.00-3.05(2H, m), 3.31-3.34(2H, m), 3.73(3H, s), 3.92(2H, s), 5.39(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.72-6.74(2H, m), 6.91-6.95(1H, m), 7.05-7.08(4H, m), 7.16(1H, d, J=8.9Hz).

【0444】

参考例160

8-クロロ-5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.91(4H, m), 2.56-2.59(2H, m), 2.80-2.83(2H, m), 3.12

50

-3.14(2H, m), 3.39-3.44(2H, m), 3.73(3H, s), 3.91(2H, s), 5.38(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.75(2H, m), 6.86-6.92(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0445】

参考例161

5-([4-アミノ-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-([4-イソシアナト-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(364mg)へ酢酸(4mL)と2規定塩酸(3.2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(305mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.68(2H, m), 1.90-1.95(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.88-2.91(2H, m), 3.06-3.16(4H, m), 3.71(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.80-6.94(3H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

【0446】

参考例162

5-([4-アミノ-1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.68-1.71(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 2.65-2.67(2H, m), 2.89-2.92(2H, m), 3.14-3.18(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.73-3.75(5H, m), 5.24(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, 12.7Hz, 9.1Hz), 7.13-7.15(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 7.61(1H, d, J=1.8Hz).

【0447】

参考例163

5-([4-アミノ-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.69(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.88-2.91(2H, m), 3.19-3.24(2H, m), 3.30-3.33(2H, m), 3.72(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, 12.7Hz, 9.1Hz), 7.03(1H, t, 8.5Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.28(1H, m), 7.32(1H, d, J=8.5Hz).

【0448】

参考例164

5-([4-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.69(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.88-2.91(2H, m), 3.06-3.15(4H, m), 3.72(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.86(5H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

【0449】

参考例165

5-([4-アミノ-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.70(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 2.28(3H, s), 2.64-2.67(2H, m), 2.88-2.91(2H, m), 3.05-3.19(4H, m), 3.73(2H, s), 3.74(3H, s), 5.23(2H,

10

20

30

40

50

s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.81-6.92(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

【0450】

参考例166

5-([4-アミノ-1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.64(2H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.86-2.91(4H, m), 3.07-3.11(2H, m), 3.73(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.2Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=8.6Hz), 7.47-7.49(1H, m), 7.60(1H, d, J=2.5Hz).

10

【0451】

参考例167

5-{[4-アミノ-1-(2',4'-ジクロロ-2,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.70(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.89-2.92(2H, m), 3.17-3.22(2H, m), 3.30-3.33(2H, m), 3.73(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.78(3H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 6.96(1H, dd, J=12.5Hz, 6.8Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, dd, J=8.3Hz, 2.1Hz), 7.50(1H, d, J=2.1Hz).

20

【0452】

参考例168

5-{[4-アミノ-1-(4'-クロロ-2,2',5-トリフルオロビフェニル-4-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.70(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.65-2.68(2H, m), 2.89-2.91(2H, m), 3.17-3.22(2H, m), 3.30-3.32(2H, m), 3.72(2H, s), 3.74(3H, s), 5.24(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.76-6.86(4H, m), 7.04(1H, dd, J=12.5Hz, 6.9Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.22(2H, m), 7.29-7.32(1H, m).

30

【0453】

参考例169

5-{[4-アミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.69(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.56-2.58(2H, m), 2.77-2.79(2H, m), 3.06-3.14(4H, m), 3.74(3H, s), 3.76(2H, s), 5.38(2H, s), 6.58(1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.73(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.19(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.37(1H, d, J=2.4Hz).

40

【0454】

参考例170

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.68(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.55-2.58(2H, m), 2.76-2.79(2H, m), 3.08-3.13(2H, m), 3.16-3.20(2H, m), 3.74(3H, s), 3.74(2H, s), 5.38(2H, s), 6.58(1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.74(2H, m), 6.90-6.94(1H, m), 7.03-7.09(4H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0455】

参考例171

50

5-[4-アミノ-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.63(2H, m), 1.84-1.90(2H, m), 2.55-2.58(2H, m), 2.76-2.79(2H, m), 3.06-3.09(2H, m), 3.36-3.41(2H, m), 3.74(3H, s), 3.75(2H, s), 5.38(2H, s), 6.58(1H, d, J=9.0Hz), 6.72-6.74(2H, m), 6.85-6.90(2H, m), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0456】

参考例172

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸

10

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42-1.47(11H, m), 2.11-2.13(2H, m), 2.53-2.56(2H, m), 2.76-2.78(2H, m), 3.02(2H, brs), 3.69(3H, s), 3.84(4H, brs), 5.17(2H, s), 6.41(1H, dd, J=9.2Hz, 2.7Hz), 6.70-6.77(3H, m), 7.07(2H, d, J=8.5Hz).

【0457】

参考例173

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-4-イソシアナトピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

参考例134と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.57-1.64(2H, m), 1.81-1.83(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.89-2.91(2H, m), 2.99-3.14(2H, br), 3.74(3H, s), 3.84(2H, s), 3.95-4.19(2H, br), 5.23(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz).

【0458】

参考例174

5-[4-アミノピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-4-イソシアナトピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.18g)、酢酸(10mL)及び2規定塩酸(10mL)の混合液を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣へ水を加え、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール)で精製し、表記化合物(683mg)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50-1.53(2H, m), 1.69-1.77(2H, m), 2.63-2.66(2H, m), 2.87-2.92(4H, m), 2.98-3.03(2H, br), 3.67(2H, s), 3.74(3H, s), 5.23(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.13(2H, d, J=8.5Hz).

【0459】

40

参考例175

5-[4-アミノ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.69(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.64-2.67(2H, m), 2.89-2.92(2H, m), 3.02-3.10(4H, m), 3.74-3.74(5H, m), 5.24(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.0Hz, 3.3Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.92-6.96(1H, m), 7.04-7.07(1H, m), 7.12-7.14(3H, m).

【0460】

参考例176

50

1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.91-2.07(4H, m), 2.04-2.46(1H, m), 2.66-2.71(2H, m), 3.30-3.33(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 6.94(1H, d, J=8.7Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz).

【0 4 6 1】

参考例177

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-2.05(4H, m), 2.39-2.45(1H, m), 2.69-2.75(2H, m), 3.36-3.39(2H, m), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 6.84-6.88(1H, m), 7.01-7.05(2H, m).

【0 4 6 2】

参考例178

8-フルオロ-2-メトキシ-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]キノリン

参考例56と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.29(3H, s), 4.11(3H, s), 5.29(2H, s), 6.71(1H, dd, J=8.6Hz, 3.4Hz), 6.94(1H, d, J=9.1Hz), 7.23-7.27(1H, m), 8.39(1H, dd, J=9.1Hz, 1.7Hz).

【0 4 6 3】

参考例179

8-クロロ-2-メトキシ-5-[(メチルスルファニル)メトキシ]キノリン

参考例56と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.29(3H, s), 4.14(3H, s), 5.30(2H, s), 6.74(1H, d, J=8.5Hz), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 8.41(1H, d, J=9.0Hz).

【0 4 6 4】

参考例180

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例59と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-1.94(2H, m), 2.48-2.50(2H, m), 2.84-2.89(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 4.10(3H, s), 4.16(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 6.58(1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.92(1H, d, J=9.1Hz), 6.97(1H, d, J=8.6Hz), 7.18-7.24(2H, m), 7.37(1H, d, J=2.4Hz), 8.32(1H, d, J=9.1Hz).

【0 4 6 5】

参考例181

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例59と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.87-1.93(2H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.87-2.93(2H, m), 3.30-3.34(2H, m), 4.10(3H, s), 4.14(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 6.58(1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.87-6.93(2H, m), 7.03-7.07(2H, m), 7.22(1H, d, J=10.6Hz, 8.6Hz), 8.32(1H, dd, J=9.0Hz, 1.6Hz).

【0 4 6 6】

参考例182

4-{[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-1.94(2H, m), 2.48-2.50(2H, m), 2.84-2.89(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 4.13(3H, s), 4.17(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 6.64(1H, d, J=8.5Hz), 6.92(1H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, d, J=8.7Hz), 7.19(1H, d

10

20

30

40

50

d, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.37(1H, d, J=2.5Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 8.34(1H, d, J=9.1Hz).

【0467】

参考例183

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例79と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.87-1.93(2H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.88-2.93(2H, m), 3.30-3.34(2H, m), 4.13(3H, s), 4.16(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.1Hz), 6.63(1H, d, J=8.5Hz), 6.87-6.93(2H, m), 7.03-7.07(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 8.34(1H, d, J=9.1Hz).

10

【0468】

参考例184

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-1.86(2H, m), 2.29-2.32(2H, m), 2.88-2.86(2H, m), 3.19-3.21(2H, m), 4.00(3H, s), 4.25(2H, s), 6.90(1H, dd, J=8.7Hz, 3.3Hz), 7.11(1H, d, J=9.1Hz), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.44(1H, dd, J=10.9Hz, 8.7Hz), 7.54(1H, d, J=2.5Hz), 8.31(1H, dd, J=9.1Hz, 1.5Hz), 12.77(1H, br s).

20

【0469】

参考例185

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89-1.95(2H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.90-2.94(2H, m), 3.31-3.33(2H, m), 4.09(3H, s), 4.16(2H, s), 6.55(1H, dd, J=8.6Hz, 3.2Hz), 6.78(1H, d, J=9.1Hz), 7.84-6.87(1H, m), 7.03-7.06(2H, m), 7.20(1H, dd, J=10.5Hz, 8.7Hz), 8.22(1H, d, J=9.1Hz).

30

【0470】

参考例186

4-[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.81-1.86(2H, m), 2.29-2.32(2H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.19-3.21(2H, m), 4.04(3H, s), 4.28(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.6Hz), 7.12(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.54(1H, d, J=2.5Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 12.79(1H, brs).

40

【0471】

参考例187

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸

参考例93と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-1.85(2H, m), 2.28-2.30(2H, m), 2.84-2.88(2H, m), 3.26-3.30(2H, m), 4.04(3H, s), 4.25(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.6Hz), 7.07-7.18(3H, m), 7.33(1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 7.76(1H, d, J=8.5Hz), 8.34(1H, d, J=9.0Hz), 12.80(1H, brs).

【0472】

参考例188

50

5- $\{[1-(2,4\text{-ジクロロフェニル})\text{-}4\text{-イソシアナトピペリジン}\text{-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}\}\text{-}8\text{-フルオロ}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}$

参考例134と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.03-2.08(4H, m), 3.03-3.08(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 4.10(2H, s), 4.12(3H, s), 6.62(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.97(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22-7.24(2H, m), 7.39(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.42(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1.5Hz).

【0 4 7 3】

参考例189

5- $\{[1-(4\text{-クロロ}\text{-}2\text{-フルオロフェニル})\text{-}4\text{-イソシアナトピペリジン}\text{-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}\}\text{-}8\text{-フルオロ}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}$

10

参考例134と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.99-2.07(4H, m), 3.06-3.11(2H, m), 3.35-3.38(2H, m), 4.09(2H, s), 4.12(3H, s), 6.61(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.94-6.98(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 7.22-7.26(1H, m), 8.41(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1.6Hz).

【0 4 7 4】

参考例190

8-クロロ-5- $\{[1-(2,4\text{-ジクロロフェニル})\text{-}4\text{-イソシアナトピペリジン}\text{-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}\}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}$

20

参考例134と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.00-2.08(4H, m), 3.03-3.08(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 4.12(2H, s), 4.15(3H, s), 6.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 4 7 5】

参考例191

8-クロロ-5- $\{[1-(4\text{-クロロ}\text{-}2\text{-フルオロフェニル})\text{-}4\text{-イソシアナトピペリジン}\text{-}4\text{-イル}]\text{メトキシ}\}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}$

参考例134と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.99-2.07(4H, m), 3.06-3.11(2H, m), 3.35-3.38(2H, m), 4.10(2H, s), 4.15(3H, s), 6.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.94-6.98(2H, m), 7.06-7.09(2H, m), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

30

【0 4 7 6】

参考例192

4- $\{[(8\text{-クロロ}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}\text{-}5\text{-イル})\text{オキシ}]\text{メチル}\}\text{-}1\text{-}(2,4\text{-ジクロロフェニル})\text{ピペリジン}\text{-}4\text{-アミン}$

参考例161と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41(2H, brs), 1.76-1.78(2H, m), 2.02-2.08(2H, m), 3.10-3.18(4H, m), 3.94(2H, s), 4.15(3H, s), 6.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.38(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.42(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

40

【0 4 7 7】

参考例193

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- $\{[(8\text{-クロロ}\text{-}2\text{-メトキシキノリン}\text{-}5\text{-イル})\text{オキシ}]\text{メチル}\}\text{ピペリジン}\text{-}4\text{-アミン}$

参考例161と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39(2H, brs), 1.75-1.77(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 3.14-3.25(4H, m), 3.92(2H, s), 4.15(3H, s), 6.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.93-6.96(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.41(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 4 7 8】

50

参考例194

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}
}ピペリジン-4-アミン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42(2H, brs), 1.75-1.78(2H, m), 2.02-2.08(2H, m), 3.09-3.18(4H, m), 3.93(2H, s), 4.12(3H, s), 6.63(1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.94(1H, d, J=9.1Hz), 7.03(1H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.26(2H, m), 7.38(1H, d, J=2.4Hz), 8.40(1H, dd, J=9.0Hz).

【0479】

参考例195

10

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]
}メチル}ピペリジン-4-アミン

参考例161と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(2H, brs), 1.75-1.77(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 3.14-3.25(4H, m), 3.91(2H, s), 4.12(3H, s), 6.62(1H, dd, J=8.6Hz, 3.4Hz), 6.93-6.96(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.23(1H, dd, J=10.6Hz, 8.6Hz), 8.39(1H, dd, J=9.1Hz, 1.5Hz).

【0480】

参考例196

20

8-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

マイクロウェーブ反応用チューブに1-ブロモ-2,5-ジクロロ-4-フルオロベンゼン(1.00g)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.473g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.038g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.077g)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.590mL)及びトルエン(3mL)を加えて封管し、マイクロウェーブを130℃で1時間照射した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(845mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.05(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 7.07(1H, d, J=7.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz).

【0481】

30

参考例197

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88(4H, t, J=5.5Hz), 3.14(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 6.88(1H, t, J=9.0Hz), 7.01-7.05(2H, m).

【0482】

参考例198

8-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=6.0Hz), 3.09(4H, t, J=6.0Hz), 4.00(4H, s), 6.84(1H, d, J=10.5Hz), 7.38(1H, d, J=8.0Hz).

【0483】

40

参考例199

8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83(4H, t, J=5.5Hz), 3.23(4H, t, J=5.5Hz), 3.99(4H, s), 6.83-6.89(2H, m).

【0484】

参考例200

8-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

50

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86(4H, t, J=5.5Hz), 3.24(4H, t, J=5.5Hz), 4.01(4H, s), 6.91-6.95(2H, m), 7.13-7.16(1H, m).

【0485】

参考例201

8-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87(4H, t, J=6.0Hz), 3.15(4H, t, J=6.0Hz), 4.00(4H, s), 6.73(1H, dd, J=10.5Hz, 7.5Hz), 7.06(1H, dd, J=11.5Hz, 7.0Hz).

【0486】

10

参考例202

8-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

窒素雰囲気下、3-ブロモ-4-クロロニトロベンゼン(3.05g)、ナトリウム tert-ブトキシド(1.49g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.118g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.241g)及び1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.86mL)にトルエン(24mL)を加え、90~110℃で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(346mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93(4H, t, J=5.5Hz), 3.20(4H, t, J=5.5Hz), 4.02(4H, s), 7.50(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.91(1H, d, J=2.5Hz).

20

【0487】

参考例203

8-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.86(4H, m), 2.31(3H, s), 2.93-2.97(2H, m), 3.41-3.46(2H, m), 3.99-4.02(4H, m), 7.05(1H, d, J=2.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.5Hz).

【0488】

参考例204

8-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

30

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91(4H, t, J=5.5Hz), 3.13(4H, t, J=5.5Hz), 4.01(4H, s), 6.82(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.89(1H, d, J=2.5Hz), 7.35(1H, d, J=9.0Hz).

【0489】

参考例205

8-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロトルエン(2.19mL)、ナトリウム tert-ブトキシド(1.85g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.147g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.300g)及び1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(2.31mL)にトルエン(24mL)を加え、3時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(4.28g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83(4H, t, J=5.5Hz), 2.32(3H, s), 3.28(4H, t, J=5.5Hz), 3.99(4H, s), 6.70(1H, dd, J=8.5Hz, 3.0Hz), 6.80(1H, d, J=3.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.5Hz).

【0490】

参考例206

2-クロロ-5-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)安息香酸エチル

50

窒素雰囲気下、エチル 5-ブロモ-2-クロロベンゾエート(2.12mL)、炭酸セシウム (12.2 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.114g)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.233g)及び1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.79mL)にトルエン(24 mL)を加え、5時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物 (852mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.5Hz), 1.83(4H, t, J=5.5Hz), 3.33(4H, t, J=5.5Hz), 3.99(4H, s), 4.39(2H, q, J=7.5Hz), 6.95(1H, dd, J=8.5Hz, 3.5Hz), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.32(1H, d, J=3.5Hz).

【0491】

参考例207

8-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

ナスフラスコに1-ブロモ-4-エトキシ-2-フルオロベンゼン(758mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(31.7mg)、2',4',6'-トリイソプロピル-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル(X-PHOS)(39.6mg)、ナトリウム tert-ブトキシド(499mg)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.50mL)を入れ、窒素置換した後、トルエン(3.8 mL)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(310mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.5Hz), 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.08(4H, t, J=5.5Hz), 3.97(2H, q, J=7.5Hz), 4.00(4H, s), 6.59(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.63(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz).

【0492】

参考例208

8-[2-クロロ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

8-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(803mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(6.5mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(451mg)を加え、室温で45時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(726mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=7.0Hz), 1.90(4H, t, J=5.5Hz), 2.83(1H, sep, J=7.0Hz), 3.09(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 6.99(1H, d, J=8.5Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.22(1H, d, J=2.0Hz).

【0493】

参考例209

8-(2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.02(3H, t, J=7.0Hz), 1.74-1.81(2H, m), 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.08(4H, t, J=5.5Hz), 3.85(2H, t, J=6.5Hz), 3.99(4H, s), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.64(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz).

【0494】

参考例210

8-(2-クロロ-4-エチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.90(4H, t, J=5.5Hz), 2.57(2H, q, J=7.5Hz), 3.09(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.20(1H, d, J=2.0Hz).

【0495】

10

20

30

40

50

参考例211

8-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.92(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.60(2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.50(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.97(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.18(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

【0 4 9 6】

参考例212

8-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.84(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.21(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.98(1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.18(1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 1.5Hz).

【0 4 9 7】

参考例213

8-(4-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.96(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.43-1.51(2H, m), 1.71-1.76(2H, m), 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.59(1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.64(1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.92(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 4 9 8】

参考例214

8-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31(6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99(4H, s), 4.43(1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$), 6.58(1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.62(1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.90(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 4 9 9】

参考例215

8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.90(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.10(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.01(4H, s), 7.04(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07-7.09(1H, m), 7.26(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

【0 5 0 0】

参考例216

8-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.16(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.92-6.97(3H, m).

【0 5 0 1】

参考例217

8-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.76(3H, s), 4.00(4H, s), 6.60(1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz , 1.0Hz), 6.65(1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.93(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 5 0 2】

参考例218

8-[2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.92(4H, m), 3.09-3.12(4H, m), 4.01(4H, s), 6.98(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.46(1H, s).

【0 5 0 3】

参考例219

8-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.19(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.75-6.80(2H, m), 7.00(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 9.0Hz).

【0 5 0 4】

参考例220

8-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99(4H, s), 5.00(2H, s), 6.60(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.72(1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.92(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31-7.34(1H, m), 7.37-7.42(4H, m).

【0 5 0 5】

参考例221

8-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.44(3H, s), 3.71-3.73(2H, m), 3.99(4H, s), 4.05-4.07(2H, m), 6.63(1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.68(1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.91(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 5 0 6】

参考例222

8-(2-ブロモ-5-エトキシ-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例207と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.49(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.92(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.22(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.02(4H, s), 4.15(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.61(1H, s), 8.18(1H, s).

【0 5 0 7】

参考例223

8-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.89(4H, m), 3.15-3.18(4H, m), 4.01(4H, s), 6.87(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$).

【0 5 0 8】

参考例224

8-(4-エトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.42(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.88(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.07(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99(4H, s), 4.04(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.76(1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 8.0Hz).

【0 5 0 9】

参考例225

10

20

30

40

50

8-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.16(4H, t, J=5.5Hz), 3.52(2H, q, J=7.0Hz), 4.00(4H, s), 4.41(2H, s), 6.93(1H, t, J=8.0Hz), 7.00-7.05(2H, m).

【0 5 1 0】

参考例226

8-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83(4H, t, J=5.5Hz), 3.18(4H, t, J=5.5Hz), 3.74(3H, s), 3.99(4H, s), 6.38-6.44(2H, m).

【0 5 1 1】

参考例227

2-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,5-ジフルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88(4H, t, J=5.5Hz), 2.33(6H, s), 2.72(2H, t, J=6.0Hz), 3.08(4H, t, J=5.5Hz), 3.99(4H, s), 4.06(2H, t, J=6.0Hz), 6.72-6.78(2H, m).

【0 5 1 2】

参考例228

8-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.84(4H, m), 2.32(3H, s), 3.14(4H, brs), 4.00(4H, s), 6.81-6.88(1H, m), 6.93-6.98(2H, m).

【0 5 1 3】

参考例229

8-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.84(4H, t, J=5.5Hz), 3.26(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 4.19(2H, q, J=7.0Hz).

【0 5 1 4】

参考例230

8-{2-フルオロ-4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル}-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.08(4H, t, J=5.5Hz), 3.39(3H, s), 3.56-3.58(2H, m), 3.70-3.72(2H, m), 3.83(2H, t, J=5.0Hz), 3.99(4H, s), 4.08(2H, t, J=5.0Hz), 6.61(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.67(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 1 5】

参考例231

8-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88(4H, t, J=5.5Hz), 2.29(3H, s), 3.13(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 6.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.02(1H, d, J=12.0Hz).

【0 5 1 6】

参考例232

8-(4-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.90(4H, t, J=5.5Hz), 3.11(4H, t, J=5.5Hz), 3.83(3H, s), 4.00(4H, s), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 6.61(1H, d, J=8.5Hz), 6.65(1H, d, J=13.5Hz).

【0 5 1 7】

参考例233

8-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.83(4H, t, J=5.5Hz), 3.17(4H, t, J=5.5Hz), 3.94(2H, q, J=7.0Hz), 3.99(4H, s), 6.36-6.42(2H, m).

10

【0 5 1 8】

参考例234

8-[2-フルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.09(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 4.12-4.19(2H, m), 4.67-4.78(2H, m), 6.63(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.68(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 1 9】

参考例235

20

2-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-フルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 2.32(6H, s), 2.70(2H, t, J=6.0Hz), 3.08(4H, t, J=5.5Hz), 3.99(4H, s), 4.00(2H, t, J=6.0Hz), 6.62(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.67(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 2 0】

参考例236

8-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

30

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.10(4H, t, J=5.5Hz), 4.00(4H, s), 4.29(2H, q, J=8.0Hz), 6.65(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.71(1H, dd, J=13.0Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 2 1】

参考例237

8-(1-ベンゾフラン-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90(4H, t, J=5.5Hz), 3.27(4H, t, J=5.5Hz), 4.01(4H, s), 6.68(1H, d, J=2.0Hz), 7.02(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.14(1H, d, J=2.0Hz), 7.38(1H, d, J=9.0Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz).

40

【0 5 2 2】

参考例238

6-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)キノキサリン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89(4H, t, J=5.5Hz), 3.57(4H, t, J=5.5Hz), 4.02(4H, s), 7.30(1H, d, J=3.0Hz), 7.55(1H, dd, J=9.5Hz, 3.0Hz), 7.92(1H, d, J=9.5Hz), 8.58(1H, d, J=2.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz).

【0 5 2 3】

参考例239

50

8-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例206と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.13(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.43(1H, t, $J=74.0\text{Hz}$), 6.78-6.88(2H, m), 6.94(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 5 2 4】

参考例240

8-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例206と同様にして合成した。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.23(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.44(1H, t, $J=73.0\text{Hz}$), 6.64-6.70(2H, m).

【0 5 2 5】

参考例241

8-[2-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例208と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.90(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.45(3H, s), 3.09(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 6.99(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.20(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

【0 5 2 6】

20

参考例242

8-[4-(エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

参考例196と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.83(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.89(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.24(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99(4H, s), 6.77-6.83(2H, m).

【0 5 2 7】

参考例243

8-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

30

参考例205と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.19(4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00(4H, s), 4.27(2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.45-6.50(2H, m).

【0 5 2 8】

参考例244

1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

8-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(845 mg)のアセトン(20 mL)溶液に5規定塩酸(10 mL)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(556mg)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.64(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.29(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0 5 2 9】

参考例245

1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.65(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.32(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

【0 5 3 0】

参考例246

50

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.58(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.46(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89-6.95(2H, m).

【0 5 3 1】

参考例247

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.46(4H, dt, $J=1.5\text{Hz}$, 6.0Hz), 6.92-7.04(2H, m), 7.20-7.22(1H, m).

10

【0 5 3 2】

参考例248

1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.40(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.77(1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.12(1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 7.0Hz).

【0 5 3 3】

参考例249

1-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

20

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.66(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.36(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.41(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

【0 5 3 4】

参考例250

1-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン

8-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(346mg)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に5規定塩酸(2mL)を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を濃縮した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(229mg)を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.69(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.43(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.92(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

【0 5 3 5】

参考例251

1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-4-オン

8-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(2.26g)のテトラヒドロフラン(46mL)溶液に5規定塩酸(23mL)を加え、室温で14時間、70℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(1.58 g)を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.35(3H, s), 2.55(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.56(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.83(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0 5 3 6】

参考例252

2-クロロ-5-(4-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸エチル

参考例250と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.57(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.61(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.41(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.33(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

50

, 7.35(1H, d, J=3.0Hz).

【0537】

参考例253

1-[2-クロロ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(6H, d, J=7.0Hz), 2.64(4H, t, J=6.0Hz), 2.86(1H, sep, J=7.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.27(1H, d, J=2.0Hz).

【0538】

参考例254

10

1-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.37(3H, s), 2.53-2.63(4H, m), 3.22-3.27(2H, m), 3.59-3.64(2H, m), 7.10-7.12(1H, m), 7.21(1H, d, J=2.5Hz).

【0539】

参考例255

1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.98(2H, q, J=7.0Hz), 6.62(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.67(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

20

【0540】

参考例256

1-(2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.03(3H, t, J=7.5Hz), 1.76-1.83(2H, m), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.87(2H, t, J=6.5Hz), 6.62(1H, ddd, J=8.5Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.68(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=8.5Hz).

【0541】

参考例257

30

1-(2-クロロ-4-エチルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 2.59(2H, q, J=7.5Hz), 2.64(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.25(1H, d, J=2.0Hz).

【0542】

参考例258

1-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.94(3H, t, J=7.5Hz), 1.62(2H, sext, J=7.5Hz), 2.52(2H, t, J=7.5Hz), 2.64(4H, t, J=6.0Hz), 3.32(4H, t, J=6.0Hz), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.23(1H, d, J=2.0Hz).

40

【0543】

参考例259

1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.60(4H, t, J=6.0Hz), 3.43(4H, dt, J=1.0Hz, 6.0Hz), 7.02(1H, dd, J=11.0Hz, 2.0Hz), 7.24(1H, t, J=2.0Hz).

【0544】

参考例260

50

1-(4-ブトキシ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.52(2H, m), 1.72-1.78(2H, m), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.90(2H, t, J=6.5Hz), 6.62(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.67(1H, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0545】

参考例261

1-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32(6H, d, J=6.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 4.45(1H, sep, J=6.0Hz), 6.61(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.66(1H, d, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz).

【0546】

参考例262

1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.65(4H, t, J=6.0Hz), 3.33(4H, t, J=6.0Hz), 7.06(1H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.32(1H, d, J=2.5Hz).

【0547】

参考例263

1-[2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.65(4H, t, J=6.0Hz), 3.34(4H, t, J=6.0Hz), 6.98(1H, d, J=1.0Hz), 7.53(1H, s).

【0548】

参考例264

1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.40(4H, t, J=6.0Hz), 6.96-7.02(3H, m).

【0549】

参考例265

1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.77(3H, s), 6.63(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.68(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.95(1H, t, J=9.0Hz).

【0550】

参考例266

1-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 5.02(2H, s), 6.70(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.76(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.32-7.36(1H, m), 7.37-7.43(4H, m).

【0551】

参考例267

1-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.45(3H, s), 3.73-3.74(2H, m), 4.06-4.08(2H, m), 6.66(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.72(1H

, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 5 2】

参考例268

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.42(4H, t, J=6.0Hz), 6.91(1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz), 7.20(1H, d, J=11.5Hz).

【0 5 5 3】

参考例269

1-(2-ブromo-5-エトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オン

10

8-(2-ブromo-5-エトキシ-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(2.70g)のテトラヒドロフラン(54mL)溶液に2規定塩酸(54mL)を加え、室温で64時間、70℃で6時間攪拌した後、アセトン(80mL)と5規定塩酸(40mL)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(662mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50(3H, t, J=7.0Hz), 2.69(4H, t, J=6.0Hz), 3.44(4H, t, J=6.0Hz), 4.17(2H, q, J=7.0Hz), 6.63(1H, s), 8.21(1H, s).

【0 5 5 4】

20

参考例270

1-(4-エトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 2.61(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 6.75(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.76(1H, dd, J=12.5Hz, 8.0Hz).

【0 5 5 5】

参考例271

1-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-オン

8-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(1.19 g)のエタノール/水(12-1.2 mL)溶液にシュウ酸(1.81g)を加え、6時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(756mg)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.40(4H, t, J=6.0Hz), 3.54(2H, q, J=7.0Hz), 4.43(2H, s), 6.95(1H, t, J=8.5Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.09(1H, dd, J=13.0Hz, 2.0Hz).

【0 5 5 6】

参考例272

40

1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57(4H, t, J=6.0Hz), 3.40(4H, t, J=6.0Hz), 3.76(3H, s), 6.42-6.48(2H, m).

【0 5 5 7】

参考例273

1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2,5-ジフルオロフェニル}ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.34(6H, s), 2.61(4H, t, J=6.0Hz), 2.74(2H, t, J=5.5Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 4.08(2H, t, J=5.5Hz), 6.74-6.81(2H, m).

50

【0558】

参考例274

1-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 2.59(4H, t, J=6.0Hz), 3.48(4H, t, J=6.0Hz), 4.23(2H, q, J=7.0Hz).

【0559】

参考例275

1-(4-クロロ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)ピペリジン-4-オン

8-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(3.46g)のN, N-ジメチルホルムアミド(28mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(2.57g)を加え、室温で77時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、8-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンと表記化合物の混合物を得た(1.9g)。上記混合物にテトラヒドロフラン(40mL)と2規定塩酸(20L)を加え、室温で13時間、70℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し表記化合物(307mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.38(3H, s), 2.53-2.59(4H, m), 3.32-3.37(4H, m), 6.92(1H, dd, J=11.5Hz, 2.0Hz), 7.00-7.02(1H, m).

【0560】

参考例276

1-{2-フルオロ-4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル}ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 3.40(3H, s), 3.57-3.59(2H, m), 3.71-3.72(2H, m), 3.84(2H, t, J=5.0Hz), 4.10(2H, t, J=5.0Hz), 6.64(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.71(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz).

【0561】

参考例277

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.31(3H, s), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.37(4H, t, J=6.0Hz), 6.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=12.0Hz).

【0562】

参考例278

1-(4-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.34(4H, t, J=6.0Hz), 3.85(3H, s), 4.04(2H, q, J=7.0Hz), 6.60(1H, d, J=8.5Hz), 6.69(1H, d, J=13.0Hz).

【0563】

参考例279

1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 2.57(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 3.96(2H, q, J=7.0Hz), 6.40-6.46(2H, m).

【0564】

参考例280

1-[2-フルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.32(4H, t, J=6.0Hz), 4.14-4.21(2H, m), 4.68-4.79(2H, m), 6.66(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.72(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 6 5】

参考例281

1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-フルオロフェニル}ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.33(6H, s), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 2.71(2H, t, J=5.5Hz), 3.31(4H, t, J=6.0Hz), 4.01(2H, t, J=5.5Hz), 6.65(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.71(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 6 6】

参考例282

1-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.33(4H, t, J=6.0Hz), 4.31(2H, q, J=8.0Hz), 6.68(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.75(1H, dd, J=13.0Hz, 3.0Hz), 6.96(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 6 7】

参考例283

1-(キノキサリン-6-イル)ピペリジン-4-オン

参考例271と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.64(4H, t, J=6.0Hz), 3.84(4H, t, J=6.0Hz), 7.36(1H, d, J=3.0Hz), 7.57(1H, dd, J=9.5Hz, 3.0Hz), 8.00(1H, d, J=9.5Hz), 8.63(1H, d, J=2.0Hz), 8.72(1H, d, J=2.0Hz).

【0 5 6 8】

参考例284

1-(1-ベンゾフラン-5-イル)ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.54(4H, t, J=6.0Hz), 6.70(1H, dd, J=2.5Hz, 0.5Hz), 7.05(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.17(1H, dd, J=2.5Hz, 0.5Hz), 7.43(1H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, d, J=2.5Hz).

【0 5 6 9】

参考例285

1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.37(4H, t, J=6.0Hz), 6.46(1H, t, J=73.5Hz), 6.88(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.92(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 6.97(1H, t, J=9.0Hz).

【0 5 7 0】

参考例286

1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]ピペリジン-4-オン

参考例244と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59(4H, t, J=6.0Hz), 3.45(4H, t, J=6.0Hz), 6.47(1H, t, J=72.5Hz), 6.70-6.76(2H, m).

【0 5 7 1】

参考例287

1-[2-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]ピペリジン-4-オン

10

20

30

40

50

参考例271と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.47(3H, s), 2.64(4H, t, J=6.0Hz), 3.31(4H, t, J=6.00Hz), 6.99(1H, d, J=8.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, d, J=2.0Hz).

【0572】

参考例288

1-[4-(エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]ピペリジン-4-オン

参考例271と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33(3H, t, J=7.5Hz), 2.58(4H, t, J=6.0Hz), 2.92(2H, q, J=7.5Hz), 3.45(4H, t, J=6.0Hz), 6.80-6.86(2H, m).

【0573】

10

参考例289

1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.58(4H, t, J=6.0Hz), 3.41(4H, t, J=6.0Hz), 4.30(2H, q, J=8.0Hz), 6.49-6.55(2H, m).

【0574】

参考例290

1-ブロモ-4-エトキシ-2-フルオロ-5-ニトロベンゼン

4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロフェノール(5.14g)と炭酸カリウム(6.02g)のアセトニトリル(100mL)懸濁液にヨウ化エチル(2.29mL)を加え、4時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(4.73 g)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50(3H, t, J=7.0Hz), 4.16(2H, q, J=7.0Hz), 6.86(1H, d, J=10.0Hz), 8.14(1H, d, J=7.0Hz).

【0575】

参考例291

4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル エチル エーテル

参考例290と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(3H, t, J=7.0Hz), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 6.76(1H, dd, J=9.5Hz, 7.0Hz), 7.25(1H, dd, J=10.5Hz, 7.0Hz).

30

【0576】

参考例292

1-ブロモ-4-(エトキシメチル)-2-フルオロベンゼン

(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール(2.19 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(22mL)溶液に水素化ナトリウム(油中55%)(0.282g)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、ヨウ化エチル(1.12mL)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(1.28g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 3.54(2H, q, J=7.0Hz), 4.45(2H, s), 7.00(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.13(1H, dd, J=9.5Hz, 1.5Hz), 7.50(1H, dd, J=8.0Hz, 7.0Hz).

【0577】

参考例293

2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェノール(4.44g)と炭酸カリウム(9.69g)のアセトニトリル(90mL)懸濁液にヨウ化ナトリウム(4.14g)と2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミン塩酸塩(3.98g)を加え、5時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

50

を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製し、表記化合物(2.11g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.39(6H, s), 2.83(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.13(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.75-6.80(1H, m), 7.21-7.27(1H, m).

【0578】

参考例294

1-ブロモ-4-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシベンゼン

参考例290と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.05(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$).

10

【0579】

参考例295

4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル エチル エーテル

参考例290と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.99(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.50-6.54(2H, m).

【0580】

参考例296

硫化エチル 4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル

参考例290と同様にして合成した。

20

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.35(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.96(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.84-6.87(2H, m).

【0581】

参考例297

4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル 2,2,2-トリフルオロエチル エーテル

参考例290と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.33(2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.59-6.62(2H, m).

【0582】

参考例298

4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-フルオロエトキシ)アニリン

30

参考例292と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.73(2H, brs), 4.15-4.23(2H, m), 4.69-4.81(2H, m), 6.41(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).

【0583】

参考例299

4-クロロ-2-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン

参考例290と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.78(2H, brs), 4.32(2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).

【0584】

40

参考例300

4-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-フルオロアニリン

参考例292と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.36(6H, s), 2.76(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.72(2H, brs), 4.03(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.39(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).

【0585】

参考例301

4-クロロ-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フルオロアニリン

参考例292と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.70(2H, brs), 5.02(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04(1H,

50

d, J=10.5Hz), 7.34-7.39(4H, m).

【0586】

参考例302

4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)アニリン

参考例292と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 3.47(3H, s), 3.72(2H, brs), 3.76(2H, t, J=5.0Hz), 4.09(2H, t, J=5.0Hz), 6.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, d, J=10.0Hz).

【0587】

参考例303

4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]アニリン

10

参考例292と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 3.73(2H, brs), 4.26-4.31(4H, m), 6.45(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-6.92(2H, m), 6.96-7.01(2H, m), 7.02(1H, d, J=10.0Hz).

【0588】

参考例304

4-クロロ-2-フルオロ-5-プロピルアニリン

窒素雰囲気下、1-ブロモ-2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼン(1.40g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.318g)及び炭酸ナトリウム(1.75g)、トランス-プロベニルボロン酸(0.945g)の1,4-ジオキサン-水(30-6mL)溶液を100℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、(E)-4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-プロベニル)アニリンを得た。窒素雰囲気下、白金-炭素(56%含水)(140mg)に上記得られた化合物のエタノール(14 mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、エタノールで洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(405mg)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.55-1.63(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 3.64(2H, brs), 6.61(1H, d, J=9.5Hz), 6.98(1H, d, J=11.0Hz).

【0589】

参考例305

1-クロロ-2-エテニル-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン

30

窒素雰囲気下、1-ブロモ-2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼン(4.14g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.941g)、炭酸ナトリウム(5.18g)及びビニルボロン酸ピナコールエステル(5.95 mL)の1,4-ジオキサン-水(80-16mL)溶液を100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(3.20g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 5.57(1H, d, J=11.0Hz), 5.85(1H, d, J=17.0Hz), 7.00(1H, J=17.0Hz, 11.0Hz), 7.35(1H, dd, J=10.0Hz), 8.28(1H, d, J=8.0Hz).

【0590】

40

参考例306

4-クロロ-5-エチル-2-フルオロアニリン

窒素雰囲気下、白金-炭素(56%含水)(150mg)のエタノール懸濁液に1-クロロ-2-エテニル-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.49g)のエタノール溶液を加えた後、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、エタノールで洗浄した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(929mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.17(3H, t, J=7.5Hz), 2.62(2H, q, J=7.5Hz), 3.65(2H, brs), 6.63(1H, d, J=9.5Hz), 6.98(1H, d, J=10.5Hz).

【0591】

50

参考例307

2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)エタノール

窒素雰囲気下、1-クロロ-2-エテニル-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン(3.69g)のテトラヒドロフラン(70 mL)溶液に1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液(18.3mL)を加え、室温で10時間攪拌した後、反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(0.925g)及び30%過酸化水素水(2.26mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(1.08g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.51(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.93-3.96(2H, m), 7.36(1H, $J=10.0\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$). 10

【0592】

参考例308

5-エトキシ-2,4-ジフルオロアニリン

参考例292と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54(2H, brs), 4.02(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.41(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$). 20

【0593】

参考例309

4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]アニリン

参考例306と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.08(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.70(2H, brs), 4.10(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.83(2H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.96(2H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$). 20

【0594】

参考例310

4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエチル)アニリン

参考例292と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.88(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 3.56(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67(2H, brs), 6.68(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$). 30

【0595】

参考例311

1-クロロ-5-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-4-ニトロベンゼン

窒素雰囲気下、2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)エタノール(507mg)、4-フルオロフェノール(259mg)及びトリフェニルホスフィン(666mg)のジクロロメタン(10mL)溶液に、0°Cでアゾジカルボン酸ジエチルの2.2Mトルエン溶液(1.26mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(260mg)を得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.25(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.18(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.82(2H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.5Hz), 6.97(2H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.37(1H, $J=10.0\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$). 40

【0596】

参考例312

5-エテニル-2,4-ジフルオロアニリン

窒素雰囲気下、5-ブromo-2,4-ジフルオロアニリン(2.04g)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(3.44mL)、フッ化カリウム (1.81g)、トリ-tert-ブチルホスフィン-テトラフルオロホウ酸塩(0.137g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.172g)のテトラヒドロフラン/水(4:1)(25mL)溶液を9時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチ 50

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(1.09g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.58(2H, brs), 5.29(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.67(1H, d, $J=17.5\text{Hz}$), 6.72-6.78(2H, m), 6.87(1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 7.5Hz).

【0597】

参考例313

2,4-ジフルオロ-5-[(1E)-プロパ-1-エン-1-イル]アニリン

参考例312と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.87(3H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, 1.0Hz), 3.54(2H, brs), 6.15(1H, dq, $J=16.0\text{Hz}$, 6.5Hz), 6.42(1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.72(1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 7.5Hz).

10

【0598】

参考例314

5-エチル-2,4-ジフルオロアニリン

窒素雰囲気下、10% パラジウム-炭素(50% 含水)(110mg)に5-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン(1.09g)のエタノール(11mL)溶液を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、エタノールで洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(692mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.17(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.55(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.51(2H, brs), 6.59(1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.71(1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 10.0Hz).

20

【0599】

参考例315

2,4-ジフルオロ-5-プロピルアニリン

参考例314と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.93(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.58(2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 2.49(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.49(2H, brs), 6.57(1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.71(1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.5Hz).

【0600】

参考例316

2-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)エタノール

参考例306と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.43(1H, brs), 2.88(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.70(2H, brs), 3.84(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$).

【0601】

参考例317

1-メチル-1-(2-ニトロベンジル)-4-オキソピペリジニウム 臭化物

1-メチル-4-ピペリドン(29.1mL)のアセトン(300mL)溶液に、2-ニトロベンジルブロミド(48.8g)を加えて、室温で攪拌した。2時間後、析出物を濾取して、アセトン及びエタノールで洗浄し、表記化合物(63.2g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.52-2.60(2H, m), 2.81-2.96(2H, m), 3.22(3H, s), 3.63-3.72(2H, m), 3.73-3.89(2H, m), 5.11(2H, s), 7.80-7.95(3H, m), 8.18(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

【0602】

参考例318

1-(4-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

4-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロアニリン(2.60g)のエタノール-水(27-18mL)溶液に1-ベンジル-1-メチル-4-オキソピペリジニウム 臭化物(3.90g)を加え、 100°C で14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

50

ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(2.42g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 6.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.11(1H, d, J=11.5Hz).

【0603】

参考例319

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-フルオロエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 4.25(2H, dt, J=28.0Hz, 4.0Hz), 4.77(2H, dt, J=47.5Hz, 4.0Hz), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, d, J=11.5Hz).

10

【0604】

参考例320

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35(6H, d, J=6.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.38(4H, t, J=6.0Hz), 4.43(1H, sep, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=8.0Hz), 7.10(1H, d, J=11.5Hz).

【0605】

参考例321

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 4.37(2H, q, J=8.0Hz), 6.66(1H, d, J=7.5Hz), 7.14(1H, d, J=11.5Hz).

20

【0606】

参考例322

1-{4-クロロ-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.60(4H, t, J=6.0Hz), 3.35(4H, t, J=6.0Hz), 5.06(2H, s), 6.55(1H, d, J=7.5Hz), 7.13(1H, d, J=11.5Hz), 7.36-7.40(4H, m).

【0607】

参考例323

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 3.47(3H, s), 3.76-3.78(2H, m), 4.14-4.16(2H, m), 6.66(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, d, J=11.5Hz).

【0608】

参考例324

1-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.37(4H, t, J=6.0Hz), 4.30-4.35(4H, m), 6.66(1H, d, J=7.5Hz), 6.88-6.92(2H, m), 6.97-7.01(2H, m), 7.12(1H, d, J=11.5Hz).

40

【0609】

参考例325

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.07(3H, t, J=7.5Hz), 1.81-1.88(2H, m), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 3.94(2H, t, J=6.5Hz), 6.55(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, d, J=11.5Hz).

【0610】

50

参考例326

1-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.17(3H, s), 2.38(3H, s), 2.48(4H, t, J=6.0Hz), 3.87(4H, t, J=6.0Hz), 6.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.26(1H, d, J=8.5Hz).

【0 6 1 1】

参考例327

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロピルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.57-1.65(2H, m), 2.61-2.64(2H, m), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.38(4H, t, J=6.0Hz), 6.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=12.0Hz).

【0 6 1 2】

参考例328

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.33(1H, sep, J=7.0Hz), 3.39(4H, t, J=6.0Hz), 6.86(1H, d, J=9.5Hz), 7.07(1H, d, J=12.0Hz).

【0 6 1 3】

参考例329

1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.22(3H, s), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.33(4H, t, J=6.0Hz), 6.77-6.81(2H, m).

【0 6 1 4】

参考例330

1-(4-クロロ-5-エチル-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 2.68(2H, q, J=7.5Hz), 3.38(4H, t, J=6.0Hz), 6.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=11.5Hz).

【0 6 1 5】

参考例331

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.41(4H, t, J=6.0Hz), 3.88(3H, s), 6.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, d, J=11.5Hz).

【0 6 1 6】

参考例332

1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63(4H, t, J=6.0Hz), 3.32(4H, t, J=6.0Hz), 6.80(1H, d, J=7.0Hz), 6.90(1H, d, J=10.5Hz).

【0 6 1 7】

参考例333

1-(5-エトキシ-2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 2.62(4H, t, J=6.0Hz), 3.34(4H, t, J=6.0Hz), 4.08(2H, q, J=7.0Hz), 6.63(1H, t, J=8.0Hz), 6.88(1H, t, J=11.0Hz).

【0 6 1 8】

参考例334

10

20

30

40

50

1-(2,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.35(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 6.63(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.89(1H, t, $J=11.5\text{Hz}$).

【0619】

参考例335

1-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.14(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.38(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.79-6.84(1H, m), 6.91-6.98(4H, m), 7.11(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$).

【0620】

参考例336

1-(5-エチル-2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.34(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 9.5Hz), 6.81(1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 8.0Hz).

【0621】

参考例337

1-(2,4-ジフルオロ-5-プロピルフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.60(2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 2.55(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.33(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.76-6.82(2H, m).

【0622】

参考例338

1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエチル)フェニル]ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.36(3H, s), 3.39(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$).

【0623】

参考例339

1-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン

参考例318と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61(4H, brs), 3.34-3.51(4H, m), 7.07(1H, dd, $J=11.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.43(1H, t, 2.0Hz).

【0624】

参考例340

6-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オン(3.0g)、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(2.69g)及びカリウム tert-ブトキシド(1.37g)の1,2-ジメトキシエタン(60mL)溶液を21時間還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノール/酢酸エチル)で精製して表記化合物(1.01g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.69(2H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.73(2H, s), 3.38-3.46(2H, m), 3.50-3.58(2H, m), 7.60(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

【0625】

参考例341

6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(550mg)のジメチルスルホキシド(6.8mL)溶液に、水素化ナトリウム(油中55%)(109mg)を加え、室温で30分間攪拌した後、1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-オン(555mg)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(442mg)を得た。
¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.06-2.11(2H, m), 2.73(2H, s), 3.08-3.13(2H, m), 3.15-3.20(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.19(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.38(1H, d, J=2.5Hz).

10

【0626】

参考例342

6-(2,5-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.67(2H, m), 2.04-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.10-3.16(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 6.95(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.03(1H, d, J=2.5Hz), 7.28(1H, d, J=8.5Hz).

【0627】

参考例343

6-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

20

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 2.05-2.11(2H, m), 2.73(2H, s), 3.06-3.16(4H, m), 7.09(1H, d, J=7.0Hz), 7.21(1H, d, J=8.5Hz).

【0628】

参考例344

6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 2.06-2.11(2H, m), 2.73(2H, s), 3.05-3.16(4H, m), 6.94(1H, ddd, J=8.5Hz, 8.0Hz, 3.0Hz), 7.04(1H, dd, J=8.5Hz, 5.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz).

30

【0629】

参考例345

6-フェニル-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.72(2H, s), 3.32-3.37(2H, m), 3.40-3.44(2H, m), 6.86(1H, t, J=7.0Hz), 6.97(2H, d, J=8.0Hz), 7.27(2H, dd, J=8.0Hz, 7.0Hz).

【0630】

参考例346

N,N-ジメチル-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)アニリン

40

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.68(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.70(2H, s), 2.87(6H, s), 3.16-3.24(4H, m), 6.74(2H, d, J=9.5Hz), 6.95(2H, d, J=9.5Hz).

【0631】

参考例347

6-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.58-1.62(2H, m), 1.94-1.99(2H, m), 2.72(2H, s), 3.32-3.37(2H, m), 3.42-3.47(2H, m), 6.79-6.83(2H, m), 6.91(1H, t, J=2.0Hz), 7.16(1H, t, J=8.5Hz).

50

【0632】

参考例348

6-(ピリジン-3-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 1.98-2.04(2H, m), 2.74(2H, s), 3.35-3.40(2H, m), 3.45-3.50(2H, m), 7.17(1H, dd, J=8.5Hz, 4.5Hz), 7.23(1H, ddd, J=8.5Hz, 3.0Hz, 1.5Hz), 8.10(1H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz), 8.35(1H, d, J=3.0Hz).

【0633】

参考例349

6-(チオフェン-3-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

10

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.72(2H, s), 3.23-3.33(4H, m), 6.22-6.24(1H, m), 6.88-6.90(1H, m), 7.23-7.26(1H, m).

【0634】

参考例350

6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.03-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.14-3.18(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 6.89-6.23(1H, m), 7.03-7.07(2H, m).

【0635】

20

参考例351

6-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.64(2H, m), 2.07-2.12(2H, m), 2.74(2H, s), 3.08-3.13(2H, m), 3.17-3.21(2H, m), 6.86(1H, d, J=10.5Hz), 7.40(1H, d, J=7.5Hz).

【0636】

参考例352

6-(2,3-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.74(2H, s), 3.11-3.16(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 6.99(1H, dd, J=7.0Hz, 2.5Hz), 7.13-7.17(2H, m).

30

【0637】

参考例353

6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.71(2H, s), 3.19-3.23(2H, m), 3.34-3.39(2H, m), 6.85-6.91(2H, m).

【0638】

参考例354

6-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

40

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.53-1.57(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.72(2H, s), 2.96-3.01(2H, m), 3.05-3.09(2H, m), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.48(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.5Hz).

【0639】

参考例355

6-(3,4-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57-1.61(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.73(2H, s), 3.30-3.35(2H, m), 3.40-3.45(2H, m), 6.78(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 7.00(1H, d, J=3.0Hz), 7.05(1H, d, J=3.0Hz).

50

.27(1H, d, J=9.0Hz).

【0 6 4 0】

参考例356

6-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.68(2H, m), 1.96-2.01(2H, m), 2.30(3H, s), 2.72(2H, s), 2.94-2.99(2H, m), 3.01-3.06(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.12(1H, dd, J=8.0 Hz, 2.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.5Hz).

【0 6 4 1】

参考例357

10

6-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.14-3.24(4H, m), 6.99(1H, ddd, J=8.0Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.19-7.26(2H, m).

【0 6 4 2】

参考例358

6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67(2H, brs), 1.94(2H, brs), 2.71(2H, s), 3.19-3.26(2H, m), 3.36-3.41(2H, m), 6.92-6.99(2H, m), 7.14-7.19(1H, m).

20

【0 6 4 3】

参考例359

6-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.03-2.09(2H, m), 2.74(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.23-3.27(2H, m), 6.76(1H, dd, J=11.0Hz, 8.0Hz), 7.08(1H, dd, J=11.5Hz, 7.0Hz).

【0 6 4 4】

参考例360

30

6-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.07-2.12(2H, m), 2.73(2H, s), 3.07-3.12(2H, m), 3.14-3.18(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.24(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.57(1H, d, J=2.5Hz).

【0 6 4 5】

参考例361

6-(2,4,6-トリクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.68(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.71(2H, s), 3.16-3.20(2H, m), 3.41-3.46(2H, m), 7.27-7.30(2H, m).

40

【0 6 4 6】

参考例362

6-(2,6-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.71(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.71(2H, s), 3.20-3.25(2H, m), 3.43-3.48(2H, m), 6.97(1H, t, J=8.0Hz), 7.25-7.29(2H, m).

【0 6 4 7】

参考例363

6-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

50

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.73(2H, s), 3.29-3.34(2H, m), 3.38-3.43(2H, m), 3.89(3H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.54(1H, d, J=3.0Hz), 7.21(1H, d, J=9.0Hz).

【0648】

参考例364

6-(3-エトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.59-1.64(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.71(2H, s), 3.32-3.37(2H, m), 3.40-3.45(2H, m), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 6.41(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 6.51(1H, t, J=2.5Hz), 6.57(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz).

10

【0649】

参考例365

6-(4-エトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.68(2H, m), 1.96-2.02(2H, m), 2.72(2H, s), 3.17-3.29(4H, m), 3.99(2H, q, J=7.0Hz), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(2H, d, J=9.0Hz).

20

【0650】

参考例366

6-[3-(プロパン-2-イル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25(6H, d, J=7.0Hz), 1.63-1.68(2H, m), 1.95-2.01(2H, m), 2.72(2H, s), 2.86(1H, sep, J=7.0Hz), 3.30-3.34(2H, m), 3.35-3.43(2H, m), 6.76(1H, dd, J=7.5Hz, 1.0Hz), 6.79(1H, dd, J=7.5Hz, 2.5Hz), 6.85(1H, dd, J=2.5Hz, 1.0Hz), 7.20(1H, t, J=7.5Hz).

【0651】

参考例367

6-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

30

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(6H, d, J=7.0Hz), 1.62-1.67(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.71(2H, s), 2.84(1H, sep, J=7.0Hz), 3.26-3.38(4H, m), 6.92(2H, d, J=8.5Hz), 7.13(2H, d, J=8.5Hz).

【0652】

参考例368

6-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.74(2H, s), 3.35-3.40(2H, m), 3.54-3.59(2H, m), 8.35(2H, s).

40

【0653】

参考例369

4-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)ベンゾニトリル

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.59(2H, m), 1.95-2.01(2H, m), 2.74(2H, s), 3.46-3.51(2H, m), 3.63-3.68(2H, m), 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 7.50(2H, d, J=9.0Hz).

【0654】

参考例370

3-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)ベンゾニトリル

参考例341と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.58-1.63(2H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.74(2H, s), 3.35-3.40(2H, m), 3.48-3.52(2H, m), 7.09(1H, dd, J=7.5Hz, 1.0Hz), 7.14-7.16(2H, m), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 7.5Hz).

【0655】

参考例371

6-(4-フェノキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.68(2H, m), 1.98-2.03(2H, m), 2.73(2H, s), 3.26-3.31(2H, m), 3.34-3.38(2H, m), 6.94-6.97(6H, m), 7.04(1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.31(2H, m).

10

【0656】

参考例372

6-(ピフェニル-2-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39-1.44(2H, m), 1.67-1.73(2H, m), 2.61(2H, s), 2.90-3.02(4H, m), 7.08(2H, t, J=7.5Hz), 7.25-7.31(3H, m), 7.40(2H, t, J=7.5Hz), 7.64-7.66(2H, m).

【0657】

参考例373

6-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

20

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.07-2.12(2H, m), 2.74(2H, s), 3.12-3.17(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 6.85(1H, ddd, J=8.5Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.90(1H, d, J=2.5Hz), 7.37(1H, d, J=8.5Hz).

【0658】

参考例374

6-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(6H, d, J=7.0Hz), 1.68(2H, brs), 1.98(2H, brs), 2.72(2H, s), 2.93-2.98(2H, m), 3.04-3.09(2H, m), 3.52(1H, sep J=7.0Hz), 7.08-7.18(3H, m), 7.24-7.28(1H, m).

30

【0659】

参考例375

6-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.70(2H, m), 2.09-2.14(2H, m), 2.76(2H, s), 3.18-3.31(4H, m), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.84(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.92(1H, d, J=2.5Hz).

【0660】

参考例376

6-(2-エチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

40

トリメチルスルホキシニウム ヨージド (1.48g) のジメチルスルホキシド (10mL) 溶液に、ナトリウム tert-ブトキシド (0.65g) を加え、室温で30分間攪拌した後、1-(2-エチルフェニル)ピペリジン-4-オン (1.24g) のジメチルスルホキシド (4mL) 溶液を加え、室温で8.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物 (880mg) を無色油状物として得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.69(2H, m), 1.96-1.99(2H, m), 2.72(2H, s), 2.73(2H, q, J=7.5Hz), 2.96-3.00(2H, m), 3.05-3.10(2H, m), 7.02-7.19

50

(3H, m), 7.21-7.28(1H, m).

【0661】

参考例377

6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.74(2H, s), 3.36-3.41(2H, m), 3.47-3.52(2H, m), 7.08(1H, d, J=8.0Hz), 7.10(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 7.15(1H, d, J=2.5Hz), 7.35(1H, t, J=8.0Hz).

【0662】

参考例378

10

6-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.64(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.33(3H, s), 2.72(2H, s), 3.27-3.32(2H, m), 3.36-3.40(2H, m), 6.73(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.82(1H, d, J=3.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz).

【0663】

参考例379

4-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)安息香酸エチル

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37(3H, t, J=7.0Hz), 1.56-1.60(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.74(2H, s), 3.46-3.51(2H, m), 3.62-3.66(2H, m), 4.33(2H, q, J=7.0Hz), 6.90(2H, d, J=9.0Hz), 6.93(2H, d, J=9.0Hz).

20

【0664】

参考例380

2-クロロ-5-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)安息香酸エチル

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.59-1.63(2H, m), 1.96-2.01(2H, m), 2.73(2H, s), 3.32-3.37(2H, m), 3.43-3.47(2H, m), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 6.98(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 7.34(1H, d, J=3.0Hz).

【0665】

30

参考例381

6-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.28(3H, s), 2.72(2H, s), 3.07-3.17(4H, m), 6.98(1H, d, J=8.5Hz), 7.02(1H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.20(1H, d, J=1.5Hz).

【0666】

参考例382

6-(4-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.28(3H, s), 2.72(2H, s), 3.26-3.31(2H, m), 3.33-3.37(2H, m), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz).

【0667】

参考例383

6-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.53-1.57(2H, m), 2.10-2.15(2H, m), 2.74(2H, s), 3.17-3.23(4H, m), 7.14(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.80(1H, d, J=2.5Hz).

50

【0668】

参考例384

6-[2-クロロ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=7.0Hz), 1.62-1.65(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.72(2H, s), 2.84(1H, sep, J=7.0Hz), 3.09-3.16(4H, m), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.07(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.24(1H, d, J=2.0Hz).

【0669】

参考例385

6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

10

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 6.86(1H, t, J=9.0Hz), 7.17-7.21(2H, m).

【0670】

参考例386

6-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.63-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.08-3.17(4H, m), 3.97(2H, q, J=7.0Hz), 6.61(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.65(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

20

【0671】

参考例387

6-(2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.02(3H, t, J=7.5Hz), 1.63-1.67(2H, m), 1.75-1.82(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.09-3.17(4H, m), 3.86(2H, t, J=6.5Hz), 6.61(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.65(1H, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

【0672】

参考例388

6-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

30

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43-1.46(1H, m), 1.67-1.71(1H, m), 1.85-1.90(1H, m), 2.05-2.11(1H, m), 2.33(1.5H, s), 2.34(1.5H, s), 2.70(1H, s), 2.72(1H, s), 2.90-2.94(1H, m), 3.10-3.15(1H, m), 3.34-3.39(1H, m), 3.58-3.63(1H, m), 7.06-7.09(1H, m), 7.17-7.19(1H, m).

【0673】

参考例389

6-(2-クロロ-4-エチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.62-1.66(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.58(2H, q, J=7.5Hz), 2.72(2H, s), 3.09-3.17(4H, m), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.22(1H, d, J=2.0Hz).

【0674】

参考例390

6-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.57-1.65(4H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.72(2H, s), 3.09-3.20(4H, m), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.20(1H, d, J=2.0Hz).

50

【0675】

参考例391

6-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65(2H, brs), 1.95(2H, brs), 2.71(2H, s), 3.15-3.22(2H, m), 3.33-3.38(2H, m), 6.99(1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz), 7.20(1H, dd, J=2.5Hz, 2.0Hz).

【0676】

参考例392

6-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

10

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64(2H, brs), 1.95(2H, brs), 2.71(2H, s), 3.12-3.18(2H, m), 3.30-3.38(2H, m), 6.74(1H, ddd, J=11.5Hz, 8.5Hz, 3.0Hz), 6.96(1H, ddd, J=8.0Hz, 3.0Hz, 2.0Hz).

【0677】

参考例393

6-(4-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.51(2H, m), 1.63-1.67(2H, m), 1.71-1.77(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.16(4H, m), 3.90(2H, t, J=6.5Hz), 6.61(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.65(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

20

【0678】

参考例394

6-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.31(6H, d, J=6.0Hz), 1.62-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.18(4H, m), 4.44(1H, sep, J=6.0Hz), 6.61(1H, ddd, J=8.5Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.64(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, dd, J=9.5Hz, 8.5Hz).

30

【0679】

参考例395

6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.74(2H, s), 3.10-3.15(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 7.07(1H, d, J=8.5Hz), 7.11(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.28(1H, d, J=2.5Hz).

【0680】

参考例396

6-[2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

40

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.07-2.12(2H, m), 2.74(2H, s), 3.10-3.15(2H, m), 3.18-3.23(2H, m), 7.00(1H, d, J=1.0Hz), 7.48(1H, s).

【0681】

参考例397

6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.67(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.17(4H, m), 3.77(3H, s), 6.62(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.66(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

50

z, 3.0Hz), 6.96(1H, t, J=9.0Hz).

【0682】

参考例398

6-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

トリメチルスルホキシニウム ヨーゾド(4.89g)のジメチルスルホキシド(50mL)溶液に0℃でナトリウム tert-ブトキシド(1.93mL)を加え、室温で30分攪拌した後、1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(4.85g)のジメチルスルホキシド(10mL)溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(4.3g)を得た

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.68(2H, m), 1.89-1.99(2H, m), 2.71(2H, s), 3.13-3.23(2H, m), 3.30-3.38(2H, m), 6.58-6.68(2H, m).

【0683】

参考例399

6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.74(2H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.23-3.27(2H, m), 6.94-7.00(3H, m).

20

【0684】

参考例400

6-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.17(4H, m), 5.01(2H, s), 6.69(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.73(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.31-7.35(1H, m), 7.36-7.43(4H, m).

【0685】

参考例401

6-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.18(4H, m), 3.45(3H, s), 3.72-3.74(2H, m), 4.05-4.07(2H, m), 6.65(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.69(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

【0686】

参考例402

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.03-2.09(2H, m), 2.74(2H, s), 3.16-3.21(2H, m), 3.24-3.28(2H, m), 6.90(1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz), 7.15(1H, d, J=11.5Hz).

40

【0687】

参考例403

6-(2-ブロモ-5-エトキシ-4-ニトロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50(3H, t, J=7.0Hz), 1.58-1.63(2H, m), 2.14-2.20(2H, m), 2.76(2H, s), 3.17-3.22(2H, m), 3.34-3.38(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.0Hz), 6.63(1H, s), 8.19(1H, s).

【0688】

参考例404

50

6-(4-エトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.66(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.06-3.17(4H, m), 4.04(2H, q, J=7.0Hz), 6.73(1H, dd, J=13.0Hz, 7.5Hz), 6.79(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz).

【0689】

参考例405

6-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.63-1.67(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 4.42(2H, s), 6.93-6.98(1H, m), 7.02-7.07(2H, m).

【0690】

参考例406

6-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.68(2H, m), 1.89-1.94(2H, m), 2.70(2H, s), 3.12-3.19(2H, m), 3.29-3.34(2H, m), 3.75(3H, s), 6.39-6.45(2H, m).

【0691】

参考例407

2-[2,5-ジフルオロ-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 2.01-2.07(2H, m), 2.34(6H, s), 2.72(2H, s), 2.73(2H, t, J=6.0Hz), 3.06-3.18(4H, m), 4.07(2H, t, J=6.0Hz), 6.75(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.78(1H, dd, J=12.5Hz, 8.0Hz).

【0692】

参考例408

6-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.60-1.65(2H, m), 1.94-1.99(2H, m), 2.72(2H, s), 3.21-3.26(2H, m), 3.37-3.42(2H, m), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 6.73(1H, dd, J=13.0Hz, 7.5Hz), 6.79(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz).

【0693】

参考例409

6-(4-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 1.60-1.64(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.14-3.18(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 6.57(1H, d, J=8.0Hz), 7.07(1H, d, J=11.5Hz).

【0694】

参考例410

6-{2-フルオロ-4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル}-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.17(4H, m), 3.39(3H, s), 3.57-3.59(2H, m), 3.70-3.72(2H, m), 3.83-3.85(2H, m), 4.08-4.10(2H, m), 6.63(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.68(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz).

【0695】

10

20

30

40

50

参考例411

6-(4-クロロ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80(4H, brs), 2.32(3H, s), 2.71(2H, s), 3.08(2H, brs), 3.24(2H, brs), 6.89(1H, dd, J=11.5Hz, 2.0Hz), 6.96-6.98(1H, m).

【0696】

参考例412

6-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 2.02-2.08(2H, m), 2.30(3H, s), 2.73(2H, s), 3.13-3.17(2H, m), 3.20-3.24(2H, m), 6.82(1H, d, J=9.5Hz), 7.04(1H, d, J=12.0 Hz).

【0697】

参考例413

6-(4-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.67(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 3.09-3.20(4H, m), 3.85(3H, s), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 6.62(1H, d, J=8.0Hz), 6.67(1H, d, J=13.0Hz).

【0698】

参考例414

6-[2-フルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.72(2H, s), 3.08-3.18(4H, m), 4.16(2H, dt, J=28.0Hz, 4.0Hz), 4.73(2H, dt, J=47.5Hz, 4.0Hz), 6.65(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.70(1H, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.95(1H, t, J=9.0Hz).

【0699】

参考例415

6-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.63-1.68(2H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.70(2H, s), 3.12-3.18(2H, m), 3.28-3.33(2H, m), 3.95(2H, q, J=7.0Hz), 6.38-6.43(2H, m).

【0700】

参考例416

2-[3-フルオロ-4-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.67(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.33(6H, s), 2.68-2.72(2H, m), 2.72(2H, s), 3.07-3.17(4H, m), 3.99-4.02(2H, m), 6.64(1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.68(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz).

【0701】

参考例417

6-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.71(2H, m), 2.01-2.07(2H, m), 2.74(2H, s), 3.33-3.38(2H, m), 3.42-3.46(2H, m), 7.12(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.23(1H, d, J=5.0Hz), 7.35(1H, d, J=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=5.0Hz), 7.74(1H, d, J=9.0Hz).

【0702】

参考例418

10

20

30

40

50

6-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.66(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.10-3.20(4H, m), 4.30(2H, q, J=8.0Hz), 6.67(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.72(1H, dd, J=13.0Hz, 2.5Hz), 6.96(1H, t, J=9.0Hz).

【0703】

参考例419

6-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)キノキサリン

参考例341と同様にして合成した。

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.68(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.77(2H, s), 3.54-3.59(2H, m), 3.69-3.74(2H, m), 7.33(1H, d, J=2.5Hz), 7.56(1H, dd, J=9.5Hz, 2.5Hz), 7.94(1H, d, J=9.5Hz), 8.60(1H, d, J=2.0Hz), 8.69(1H, d, J=2.0Hz).

【0704】

参考例420

6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.71(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.73(2H, s), 3.26-3.36(4H, m), 6.69(1H, d, J=2.0Hz), 7.03(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.5Hz), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, d, J=2.0Hz).

20

【0705】

参考例421

6-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.66(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.13-3.18(2H, m), 3.20-3.24(2H, m), 6.44(1H, t, J=73.5Hz), 6.86(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.89(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.97(1H, t, J=9.0Hz).

【0706】

参考例422

6-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)キノリン

30

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.71(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.76(2H, s), 3.43-3.48(2H, m), 3.57-3.61(2H, m), 7.07-7.09(1H, m), 7.30-7.32(1H, m), 7.51-7.53(1H, m), 7.94-8.00(2H, m), 8.69-8.73(1H, m).

【0707】

参考例423

6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.56-1.65(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.73(2H, s), 3.52-3.59(2H, m), 3.70-3.77(2H, m), 7.27(1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.95-7.99(1H, m).

40

【0708】

参考例424

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.11-3.21(4H, m), 6.78-6.84(2H, m), 6.93-6.98(1H, m).

【0709】

参考例425

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

50

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.04-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.22-3.27(2H, m), 4.25(2H, dt, J=28.0Hz, 4.5Hz), 4.76(2H, dt, J=47.5Hz, 4.5Hz), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.08(1H, d, J=11.5Hz).

【0710】

参考例426

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.74(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.22-3.27(2H, m), 4.36(2H, q, J=8.5Hz), 6.67(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=11.5Hz).

【0711】

参考例427

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35(6H, d, J=6.5Hz), 1.60-1.64(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.13-3.18(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 4.43(1H, sep, J=6.5Hz), 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=12.0Hz).

【0712】

参考例428

6-{4-クロロ-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57-1.62(2H, m), 2.03-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.09-3.14(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 5.06(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.5Hz), 7.09(1H, d, J=11.5Hz), 7.36(2H, d, J=8.5Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz).

【0713】

参考例429

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.64(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.13-3.18(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 3.47(3H, s), 3.77(2H, t, J=5.0Hz), 4.14(2H, t, J=5.0Hz), 6.66(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz).

【0714】

参考例430

2-[2-クロロ-4-フルオロ-5-(1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタ-6-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン

4-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-フルオロアニリン(4.46g)のエタノール-水(45-30mL)溶液に1-ベンジル-1-メチル-4-オキシピペリジニウム臭化物(5.45 g)を加え、100℃で23時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、1-(4-クロロ-5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(ケトン体)を得た。トリメチルスルホキシニウム ヨージド(4.22g)のジメチルスルホキシド(55mL)溶液に水素化ナトリウム(油中55%)(0.84g)を加え、室温で30分間攪拌した後、上記得られたケトン体のジメチルスルホキシド(8mL)溶液を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル ; ヘキサン/酢酸

10

20

30

40

50

エチル)にて精製し、表記化合物(2.10g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.36(6H, s), 2.73(2H, s), 2.77(2H, t, J=6.0Hz), 3.13-3.18(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 4.08(2H, t, J=6.0Hz), 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz).

【0715】

参考例431

6-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル}-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.63(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.13-3.17(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 4.29-4.31(2H, m), 4.33-4.35(2H, m), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 6.90(2H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.99(2H, t, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=11.5Hz).

【0716】

参考例432

6-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.06(3H, t, J=7.5Hz), 1.60-1.64(2H, m), 1.81-1.88(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.22-3.26(2H, m), 3.94(2H, t, J=6.5Hz), 6.57(1H, d, J=7.5Hz), 7.07(1H, d, J=11.5Hz).

【0717】

参考例433

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=6.5Hz), 1.62-1.66(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 3.16-3.26(4H, m), 3.32(1H, sep, J=6.5Hz), 6.88(1H, d, J=9.5Hz), 7.04(1H, d, J=11.5Hz).

【0718】

参考例434

6-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロピルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.96(3H, t, J=7.5Hz), 1.56-1.65(4H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 2.73(2H, s), 3.13-3.18(2H, m), 3.20-3.25(2H, m), 6.80(1H, d, J=9.5Hz), 7.04(1H, d, J=12.0Hz).

【0719】

参考例435

6-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.71(2H, s), 3.17-3.24(2H, m), 3.34-3.39(2H, m), 6.45(1H, t, J=73.5Hz), 6.66-6.72(2H, m).

【0720】

参考例436

6-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.92(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 2.15(3H, s), 2.37(3H, s), 2.72(2H, s), 3.55-3.62(2H, m), 3.76-3.84(2H, m), 6.45(1H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, d, J=8.5Hz).

【0721】

参考例437

10

20

30

40

50

6-(2,4-ジフルオロ-5-メチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.21(3H, s), 2.72(2H, s), 3.10-3.19(4H, m), 6.76(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 9.5Hz), 6.80(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$).

【0722】

参考例438

6-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 2.05-2.11(2H, m), 2.74(2H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.24-3.28(2H, m), 3.87(3H, s), 6.57(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=11.5$ 10 Hz).

【0723】

参考例439

6-(4-クロロ-5-エチル-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.61-1.66(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.68(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73(2H, s), 3.14-3.19(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 6.83(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=12.0\text{Hz}$).

【0724】

参考例440

6-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.09-3.18(4H, m), 6.80(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=10.0\text{Hz}$).

【0725】

参考例441

6-[2-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.59-1.64(2H, m), 2.04-2.10(2H, m), 2.46(3H, s), 2.73(2H, s), 3.09-3.18(4H, m), 6.99-7.01(1H, m), 7.12-7.15(1H, m), 7.26-7.30(1H, m).

【0726】

参考例442

6-(5-エトキシ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.42(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60-1.64(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.73(2H, s), 3.10-3.15(2H, m), 3.16-3.21(2H, m), 4.07(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.65(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85(1H, t, $J=11.5\text{Hz}$).

【0727】

参考例443

6-(2,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.05-2.10(2H, m), 2.73(2H, s), 3.12-3.16(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 3.87(3H, s), 6.65(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86(1H, t, $J=11.5$ 40 Hz).

【0728】

参考例444

6-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.71(2H, s), 3.19-3.23 50

(2H, m), 3.35-3.39(2H, m), 7.00-7.05(2H, m).

【0729】

参考例445

6-(5-エチル-2,4-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 1.62-1.66(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.60(2H, q, J=7.5Hz), 2.73(2H, s), 3.11-3.20(4H, m), 6.76(1H, dd, J=12.0Hz, 10.0 Hz), 6.82(1H, t, J=9.0Hz).

【0730】

参考例446

10

6-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.64(2H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 3.11-3.18(2H, m), 3.13(2H, t, J=7.0Hz), 3.21-3.25(2H, m), 4.12(2H, t, J=7.0Hz), 6.80-6.84(2H, m), 6.92(1H, d, J=9.0Hz), 6.96(2H, t, J=8.5Hz), 7.07(1H, d, J=12.0Hz).

【0731】

参考例447

6-(2,4-ジフルオロ-5-プロピルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

20

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.94(3H, t, J=7.5Hz), 1.55-1.66(4H, m), 2.03-2.08(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.5Hz), 2.73(2H, s), 3.11-3.19(4H, m), 6.76(1H, dd, J=11.5Hz, 9.5Hz), 6.79(1H, dd, J=9.0Hz, 8.0Hz).

【0732】

参考例448

6-[4-(エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 1.62-1.66(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.70(2H, s), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 3.19-3.25(2H, m), 3.34-3.38(2H, m), 6.78-6.84(2H, m).

30

【0733】

参考例449

6-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.66(2H, m), 1.91-1.96(2H, m), 2.71(2H, s), 3.14-3.18(2H, m), 3.31-3.35(2H, m), 4.28(2H, q, J=8.0Hz), 6.46-6.52(2H, m).

【0734】

参考例450

40

6-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエチル)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例341と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 2.02-2.08(2H, m), 2.73(2H, s), 2.94(2H, t, J=7.0Hz), 3.14-3.19(2H, m), 3.21-3.25(2H, m), 3.36(3H, s), 3.58(2H, t, J=7.0Hz), 6.88(1H, d, J=9.5Hz), 7.05(1H, d, J=12.0Hz).

【0735】

参考例451

6-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

50

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.65(2H, m), 1.98-2.03(2H, m), 2.73(2H, s), 3.22-3.27(2H, m), 3.29-3.34(2H, m), 6.62(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 6.74(1H, d, J=2.0Hz), 6.93(1H, d, J=8.5Hz).

【0736】

参考例452

6-(2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.86-2.41(4H, m), 2.71(2H, s), 3.03(2H, m), 3.27-3.44(2H, m), 7.04(1H, dd, J=11.3Hz, 2.4Hz), 7.39(1H, t, J=2.0Hz).

10

【0737】

参考例453

4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0g)、1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル(1.30g)及びリン酸三カリウム(0.234 g)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(10mL)溶液を70℃で48時間攪拌した。反応液へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、表記化合物(1.15g)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.56-1.78(4H, m), 1.99-2.08(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 2.99(2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.30(2H, m), 3.79(2H, s), 3.82-4.10(2H, m), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.56(1H, brs).

【0738】

参考例454

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44-1.73(5H, m), 2.02(1H, brs), 2.61-2.68(2H, m), 2.87-2.94(2H, m), 2.97-3.09(4H, m), 3.79(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.4Hz), 7.59(1H, brs).

30

【0739】

参考例455

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.58-1.67(2H, m), 1.67-1.74(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.61-2.67(2H, m), 2.83-2.89(2H, m), 3.11-3.30(2H, m), 3.74(3H, s), 3.75(2H, s), 3.79-4.05(2H, m), 5.23(2H, brs), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

40

【0740】

参考例456

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(6.35g)の酢酸エチル(60mL)溶液へ4規定塩酸/酢酸エチル(60mL)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル/エタノールで結晶化させ、表記化合物(5.15g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.73(2H, m), 1.85-1.94(2H, m), 2.57-2.66(2H, m), 2.86-2.94(2H, m), 3.04-3.13(2H, m), 3.13-3.21(2H, m), 3.68(3H, s), 3.75(2H, s), 5.

50

10(2H, brs), 5.14(1H, s), 6.69(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.78-6.83(2H, m), 6.98(1H, dd, J=13.1Hz, 9.2Hz), 7.04-7.09(2H, m), 8.45-8.71(2H, m).

【0741】

参考例457

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(1.10g)の酢酸エチル懸濁液に、水と5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表記化合物(1.03g)を得た。

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.74(4H, m), 1.95(2H, brs), 2.62-2.67(2H, m), 2.84-2.93(4H, m), 3.00-3.07(2H, m), 3.74(3H, s), 3.75(2H, s), 5.23(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.76(2H, d, J=8.0Hz), 6.83(1H, dd, J=12.5Hz, 9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.0Hz).

【0742】

参考例458

4-[(8-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例453と同様にして合成した。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.58-1.70(2H, m), 1.70-1.76(2H, m), 1.97(1H, brs), 2.59-2.67(2H, m), 2.99(2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.30(2H, m), 3.81(2H, s), 3.82-4.10(2H, m), 6.52(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, d, J=8.9Hz), 7.74(1H, brs).

【0743】

参考例459

8-クロロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55-2.20(6H, m), 2.62(2H, t, J=7.7Hz), 2.84-2.96(2H, m), 2.96-3.11(4H, m), 3.81(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, d, J=8.9Hz), 7.78(1H, brs).

30

【0744】

参考例460

トリフルオロメタンスルホン酸 8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(10g)のジクロロメタン(100mL)懸濁液へピリジン(4.03mL)を加えた後、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(6.70mL)を滴下して、同温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(12.8g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.68-2.73(2H, m), 2.93-2.98(2H, m), 3.75(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.75-6.79(2H, m), 6.92-7.00(2H, m), 7.07-7.12(2H, m).

【0745】

参考例461

5-アミノ-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル(17.5g)、ベンゾフェノンイミン(9.44 mL)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(1.89g)、酢酸パラジウム(II)(0.453g)及び炭酸セシウム(13.16g)のトルエン(170mL)溶液を12時間加熱還流し

50

た。室温に冷却後、反応液に塩基性シリカゲル(80g)を加え、濾過し、濾液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン(170mL)に溶解し、1規定塩酸(80mL)を加えて室温で1時間攪拌した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(80mL)と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル；ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(9.74g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60-2.70(4H, m), 3.44(2H, brs), 3.74(3H, s), 5.20(2H, brs), 6.36(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.70-6.78(3H, m), 7.10-7.14(2H, m).

【0746】

10

参考例462

N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド

無水酢酸(7mL)へ5-アミノ-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(782mg)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた後、析出物を濾取して表記化合物(760mg)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.02(3H, s), 2.47-2.62(2H, m), 2.66-2.78(2H, m), 3.68(3H, s), 5.08(2H, brs), 6.73-6.85(2H, m), 6.95-7.13(4H, m), 9.55(1H, brs).

【0747】

20

参考例463

トリフルオロメタンスルホン酸 8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル

参考例460と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.58-2.68(2H, m), 2.81-2.89(2H, m), 3.66(3H, s), 5.27(2H, brs), 6.70-6.79(2H, m), 6.98-7.08(2H, m), 7.22(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

【0748】

参考例464

5-アミノ-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例461と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.47-2.63(4H, m), 3.58(2H, brs), 3.73(3H, s), 5.34(2H, brs), 6.41(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.67-6.76(2H, m), 7.01(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03-7.10(2H, m).

【0749】

参考例465

N-[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド

参考例462と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.02(3H, brs), 2.42-2.54(2H, m), 2.58-2.67(2H, m), 3.67(3H, s), 5.25(2H, s), 6.71-6.79(2H, m), 6.96-7.04(2H, m), 7.15(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.58(1H, brs).

【0750】

参考例466

トリフルオロメタンスルホン酸 7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル

参考例460と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.68-2.73(2H, m), 2.89-2.97(2H, m), 3.76(3H, s), 5.24(2H, brs), 6.76-6.81(2H, m), 6.86(1H, dd, $J=9.3\text{Hz}$, 6.1Hz), 7.07-7.12(2H, m).

【0751】

参考例467

50

5-アミノ-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
参考例461と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.63(2H, m), 2.63-2.71(2H, m), 3.51(2H, brs), 3.75(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.24(1H, dd, J=11.3Hz, 6.4Hz), 6.71-6.81(2H, m), 7.07-7.16(2H, m).

【0752】

参考例468

N-[7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド

参考例462と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.18(3H, s), 2.58-2.68(2H, m), 2.68-2.76(2H, m), 3.74(3H, s), 5.22(2H, s), 6.71-6.80(2H, m), 6.90(1H, brs), 7.07-7.14(2H, m), 7.17(1H, dd, J=11.0Hz, 6.9Hz).

【0753】

参考例469

2,2,2-トリフルオロ-N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド

5-アミノ-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.7g)のジクロロメタン(7mL)溶液へ、トリフルオロ酢酸無水物(0.389mL)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表記化合物(0.87g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63-2.70(2H, m), 2.70-2.76(2H, m), 3.73(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.73-6.78(2H, m), 6.97(1H, dd, J=12.3Hz, 8.9Hz), 7.08-7.12(2H, m), 7.15(1H, dd, J=8.9Hz, 4.1Hz), 7.69(1H, brs).

【0754】

参考例470

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、2,2,2-トリフルオロ-N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(0.87g)のN-メチル-2-ピロリドン(8mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性)(0.105g)を加え、同温で15時間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.273 mL)を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をメタノール/テトラヒドロフラン(1:1)(16mL)に溶解し、5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.32mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.60g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.58-2.63(2H, m), 2.63-2.68(2H, m), 2.82(3H, brs), 3.33(1H, brs), 3.73(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.32(1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 6.72-6.77(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.9Hz, 9.0Hz), 7.09-7.14(2H, m).

【0755】

参考例471

5-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.61g)の酢酸(3mL)溶液に6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(3.00g)の酢酸(3mL)溶液を加え、60℃で13時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水

10

20

30

40

50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.53g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42-1.50(2H, m), 1.60-1.69(2H, m), 2.51(1H, s), 2.60-2.67(2H, m), 2.69(3H, s), 2.87-2.95(2H, m), 2.95-3.00(2H, m), 3.00-3.06(2H, m), 3.07(2H, s), 3.69(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.71-6.76(2H, m), 6.84-6.95(2H, m), 6.97(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03-7.13(2H, m), 7.17(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.34(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

【0756】

参考例472

5-([1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

参考例471と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.71(4H, brs), 2.58-2.61(2H, m), 2.69-2.72(2H, m), 2.90-3.10(6H, m), 3.68(3H, s), 4.50-4.60(1H, m), 4.69(1H, s), 5.08(2H, brs), 6.41(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.78-6.89(3H, m), 7.06(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$).

【0757】

参考例473

5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

参考例471と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68(1H, s), 1.75-2.00(4H, m), 2.68(4H, s), 2.95-3.15(4H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.55-3.70(1H, brs), 3.74(3H, s), 5.22(2H, brs), 6.40(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.71-6.87(4H, m), 7.03-7.18(3H, m).

【0758】

参考例474

5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.95(5H, m), 2.68(4H, s), 3.00-3.15(4H, m), 3.28-3.44(2H, m), 3.60-3.71(1H, brs), 3.74(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.40(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.71-6.94(5H, m), 7.13(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$). 30

【0759】

参考例475

5-([1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.94(5H, m), 2.68(4H, s), 2.95-3.15(4H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.70(1H, brs), 3.74(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.40(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.72-6.88(3H, m), 6.96-7.02(1H, m), 7.10-7.21(3H, m). 40

【0760】

参考例476

5-([1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.70-1.94(5H, m), 2.68(4H, m), 2.93-3.04(2H, m), 3.11(2H, brs), 3.29-3.43(2H, m), 3.60-3.72(1H, brs), 3.74(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.41(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.69-6.88(4H, m), 6.91-7.00(1H, m), 7.08-7.17(2H, m).

【0761】

参考例477

5-[(1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メチル)アミノ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.96(4H, m), 2.68(4H, s), 2.98-3.19(7H, m), 3.73(3H, s), 5.21(2H, s), 6.40(1H, dd, J=9.0Hz, 3.6Hz), 6.73-6.86(3H, m), 7.04-7.11(5H, m).

【0762】

参考例478

5-([1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.75-1.99(5H, m), 2.60-2.75(4H, m), 2.92-3.20(6H, m), 3.60-3.80(4H, m), 3.97(2H, q, J=6.9Hz), 5.21(2H, brs), 6.36-6.43(1H, m), 6.57-6.68(2H, m), 6.70-6.87(3H, m), 6.89-6.99(1H, m), 7.08-7.17(2H, m).

【0763】

参考例479

5-([1-(2-クロロ-4-エチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.8Hz), 1.68-2.00(5H, m), 2.58(2H, q, H=7.8Hz), 2.68(4H, brs), 2.94-3.07(2H, m), 3.08-3.12(4H, m), 3.62-3.89(4H, m), 5.21(2H, brs), 6.41(1H, dd, J=9.0Hz, 3.6Hz), 6.70-6.88(3H, m), 6.96-7.25(5H, m).

【0764】

参考例480

8-フルオロ-5-[(1-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メチル)アミノ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.30(6H, d, J=6Hz), 1.75-1.98(4H, m), 2.25-2.50(1H, brs), 2.55-2.75(4H, m), 2.90-3.18(6H, m), 3.50-3.80(4H, m), 4.36-4.50(1H, m), 5.19(2H, brs), 6.37(1H, dd, J=9.0Hz, 3.6Hz), 6.54-6.98(6H, m), 7.04-7.16(2H, m).

【0765】

参考例481

5-([1-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.60(2H, sex, J=7.4Hz), 1.77-1.99(4H, m), 2.22(1H, brs), 2.50(2H, t, J=7.4Hz), 2.58-2.73(4H, m), 2.92-3.20(6H, m), 3.60-3.80(4H, m), 5.20(2H, brs), 6.39(1H, dd, J=9.0Hz, 3.6Hz), 6.67-6.88(3H, m), 6.94-7.05(2H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.16-7.20(1H, m).

【0766】

参考例482

8-フルオロ-5-([4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例471と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.92(4H, m), 2.60-2.76(4H, m), 2.98-3.05(4H, m), 3.31-3.42(2H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.73(3H, s), 5.16-5.28(2H, m), 6.40(1H, dd, J=9.0Hz, 3.6Hz), 6.58-6.67(2H, m), 6.72-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.0Hz), 50

7.10-7.16(2H, m).

【0767】

参考例483

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

N-[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(200mg)及び6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(202mg)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(2mL)溶液へ、リン酸三カリウム(59.2mg)を加え90℃で18時間攪拌した後、水酸化ナトリウム(11.2mg)を加え、90℃で18時間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(279mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.93(4H, m), 2.33(1H, brs), 2.53(4H, brs), 2.97-3.25(6H, m), 3.68(3H, s), 3.92(1H, brs), 5.31(2H, brs), 6.43(1H, d, J=8.7Hz), 6.63-6.72(2H, m), 6.83-6.93(1H, m), 6.98-7.11(5H, m).

【0768】

参考例484

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例483と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.89(4H, m), 2.32(1H, brs), 2.54(4H, m), 3.00-3.16(4H, m), 3.30-3.44(2H, m), 3.69(3H, s), 3.96(1H, brs), 5.32(2H, brs), 6.43(1H, d, J=8.7Hz), 6.65-6.72(2H, m), 6.81-6.93(2H, m), 7.01-7.13(3H, m).

【0769】

参考例485

8-クロロ-5-([1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

N-[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(200mg)及び6-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(200mg)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(2mL)溶液へ、リン酸三カリウム(59.2mg)を加え、90℃で16時間攪拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(324mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76-1.94(4H, m), 2.30(1H, brs), 2.53(4H, brs), 2.92-3.20(6H, m), 3.68(3H, s), 3.92(1H, brs), 5.32(2H, s), 6.44(1H, d, J=9.0Hz), 6.66-6.70(2H, m), 6.85(1H, d, J=10.5Hz), 7.00-7.13(3H, m), 7.37(1H, d, J=7.8Hz).

【0770】

参考例486

8-クロロ-5-([1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例483と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29(3H, t, J=6.9Hz), 1.60-1.78(4H, m), 2.55-2.65(2H, m), 2.89-2.98(4H, m), 3.04(2H, d, J=5.7Hz), 3.17-3.23(2H, m), 3.67(3H, s), 3.96(2H, q, J=6.9Hz), 4.50(1H, brs), 4.72-4.75(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.50(1H, d, J=8.7Hz), 6.62-6.71(2H, m), 6.72-6.79(2H, m), 6.94-7.08(4H, m).

【0771】

参考例487

8-クロロ-5-([4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例483と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71-1.89(4H, m), 2.38(1H, brs), 2.54(4H, brs), 2.93-3.06(2H, m), 3.11(2H, brs), 3.30-3.44(2H, m), 3.69(3H, s), 3.97(1H, brs), 5.32(2H, s), 6.43(1H, d, J=9.0Hz), 6.55-6.72(4H, m), 7.01-7.12(3H, m).

【0772】

参考例488

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例485と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.72-1.92(4H, m), 2.10(1H, brs), 2.54(4H, brs), 2.98-3.28(6H, m), 3.70(3H, s), 3.90(1H, brs), 5.32(2H, brs), 6.44(1H, d, J=8.7Hz), 6.66-6.80(3H, m), 7.01-7.12(4H, m).

10

【0773】

参考例489

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例485と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.86(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.56-2.72(4H, m), 2.98-3.10(2H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77-3.83(1H, m), 5.22(1H, brs), 6.27(1H, dd, J=12.4Hz, 6.3Hz), 6.71-6.81(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01-7.08(2H, m), 7.09-7.17(2H, m).

20

【0774】

参考例490

5-([1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例485と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.95(4H, m), 2.57-2.74(4H, m), 2.97-3.09(4H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77-3.83(1H, m), 5.22(2H, brs), 6.27(1H, dd, J=12.4Hz, 6.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.86(1H, t, J=8.6Hz), 7.09-7.16(2H, m), 7.17-7.22(2H, m).

30

【0775】

参考例491

5-([1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.65-2.68(2H, m), 2.89-2.92(2H, m), 3.07-3.12(2H, m), 3.21-3.23(2H, m), 3.74(3H, s), 3.83(2H, s), 5.24(2H, brs), 6.54(1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 6.76(2H, d, J=8.5Hz), 6.85(1H, dd, J=12.5H, 9.0Hz), 6.97(1H, dt, J=1.5Hz, 8.0Hz), 7.10(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.13(2H, d, J=8.5Hz), 7.23(1H, dt, J=1.5Hz, 8.0Hz), 7.37(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz).

40

【0776】

参考例492

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[(3,5-ジメチルベンジル)オキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(630mg)、炭酸カリウム(335mg)及び10%パラジウム-炭素(300mg)の2-プロパノール(15ml)溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液に水酸化ナトリウム(445mg)、N,

50

N-ジメチルホルムアミド(15mL)及び6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(740mg)を加えて、70℃で19.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(370mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.70(4H, m), 1.80-2.00(6H), 2.60-2.65(2H, m), 2.79-2.84(2H, m), 3.04-3.13(2H, m), 3.20-3.24(3H, m), 3.52-3.62(1H, m), 3.70-3.90(6H, m), 5.21(2H, s), 5.33(1H, s), 6.51(1H, d, J=6.0Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.88-6.95(1H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.11-7.15(2H, m).

【0777】

10

参考例493

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-オール

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.93(2H, m), 1.93-2.02(2H, m), 2.10(1H, s), 3.07-3.15(2H, m), 3.47-3.56(2H, m), 4.00(2H, s), 4.12(3H, s), 6.65(1H, dd, J=8.7Hz, 3.4Hz), 6.85-6.93(2H, m), 6.95(1H, d, J=9.1Hz), 7.24(1H, dd, J=10.6Hz, 8.7Hz), 8.37(1H, dd, J=9.1Hz, 1.6Hz).

【0778】

参考例494

20

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-オール

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.98(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.08(1H, s), 3.11-3.19(2H, m), 3.23-3.31(2H, m), 4.00(2H, s), 4.12(3H, s), 6.65(1H, dd, J=8.6Hz, 3.4Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.24(1H, dd, J=10.5Hz, 8.6Hz), 8.37(1H, d, J=9.1Hz, 1.6Hz).

【0779】

参考例495

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

30

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(4.66g)、4-(クロロメチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(5.95g)及び炭酸カリウム(3.55g)のN-メチル-2-ピロリドン(100mL)溶液を80℃で4時間攪拌した。反応液に水(400mL)と酢酸エチル(100mL)を加えて室温で20分攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄して表記化合物(8.48g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s), 2.08-2.15(2H, m), 2.42-2.48(2H, m), 2.82-2.89(2H, m), 3.40-3.48(2H, m), 3.81-3.91(2H), 4.41-4.47(2H, m), 5.65-5.82(1H, m), 6.60(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.2Hz), 10.01(1H, brs).

【0780】

40

参考例496

4-{[(8-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-{[(8-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(13.7g)のアセトニトリル(180mL)溶液にN,N,N'-テトラメチル-1,3-ジアミノプロパン(31.8mL)及び塩化メタンスルホニル(7.74mL)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出物を濾取し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(10.7g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48(9H, s), 2.14-2.24(2H, m), 2.59-2.64(2H, m), 2.97-3.02

50

(2H, m), 3.52-3.59(2H, m), 3.92-3.98(2H), 4.42-4.48(2H, m), 5.76-5.84(1H, m), 6.51(1H, d, J=9.0Hz), 7.16(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【0781】

参考例497

4-{[(8-クロロ-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48(9H, s), 2.15-2.22(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.93-2.97(2H, m), 3.55-3.57(2H, m), 3.93-3.99(2H, m), 4.40(2H, brs), 5.72-5.84(1H, m), 6.43(1H, d, J=10.9Hz), 7.75(1H, brs).

10

【0782】

参考例498

4-{[(7,8-ジフルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48(9H, s), 2.13-2.24(2H, m), 2.60-2.64(2H, m), 2.93-2.96(2H, m), 3.52-3.60(2H, m), 3.92-3.99(2H, m), 4.37(2H, brs), 5.71-5.87(1H, m), 6.37(1H, dd, J=12.0Hz, 6.3Hz), 7.58(1H, brs).

【0783】

参考例499

(3S*, 4S*)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.38g)のアセトン(3mL)-水(1mL)溶液へ、4.8MのN-メチルモルホリン-N-オキシド(0.42mL)水溶液、4%四酸化オスミウム水溶液(0.01mL)を加えて室温で6日間攪拌した。溶媒を留去し、得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄して、表記化合物(0.36g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.40(9H, s), 1.54-1.73(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.6Hz), 2.74-3.09(4H, m), 3.46-3.55(1H, m), 3.62(1H, d, J=8.8Hz), 3.66-3.85(2H, m), 3.98(1H, d, J=8.8Hz), 4.58(1H, brs), 4.92-5.01(1H, m), 6.54(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.4Hz), 10.01(1H, brs).

20

30

【0784】

参考例500

(3R, 4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.753g)及びAD-Mix-beta(2.8g)のアセトン(25mL)懸濁液へ水(15mL)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、エタノールより再結晶して表記化合物(347mg, 99%ee以上)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.69-1.75(1H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.36-2.37(1H, m), 2.51-2.60(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 2.91-3.00(3H, m), 3.01-3.20(1H, m), 3.68-4.17(5H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.51(1H, brs).

40

【0785】

参考例501

(3S, 4S)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

50

4-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(200mg)及びAD-Mix-alpha(743mg)のアセトン／水=(2:1)(10mL)溶液を室温で終夜攪拌した後、反応液を参考例500と同様に処理して表記化合物(131mg, 90%ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.69-1.75(1H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.26-2.39(1H, m), 2.52-2.60(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.6Hz), 2.91-3.20(4H, m), 3.71-4.19(5H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.50(1H, brs).

【0786】

参考例502

(3R,4R)-4-4-[(8-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

参考例500と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.37-2.69(4H, m), 2.87-3.02(3H, m), 3.03-3.20(1H, m), 3.69-4.17(5H, m), 6.55(1H, d, J=8.9Hz), 7.19(1H, t, J=8.9Hz), 7.76(1H, brs).

【0787】

参考例503

(3S,4S)-4-4-[(8-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例501と同様にして合成した。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.86(1H, m), 2.36-2.68(4H, m), 2.86-3.02(3H, m), 3.03-3.20(1H, m), 3.67-4.19(5H, m), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.18(1H, t, J=8.9Hz), 7.74(1H, brs).

【0788】

参考例504

(3R*,4R*)-4-4-[(8-クロロ-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-4-[(8-クロロ-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(250mg)のテトラヒドロフラン／水(3:1)(4mL)溶液へ酸化オスミウム固定化触媒I(0s IC-I)(含量:7%)(110mg)、N-メチルモルホリン N-オキシド(0.254mL)を加えて室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(249mg)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.85(1H, m), 2.20-2.57(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.7Hz), 2.88-3.01(3H, m), 3.02-3.19(1H, m), 3.69-4.17(5H, m), 6.47(1H, d, J=10.6Hz), 7.75(1H, brs).

【0789】

参考例505

(3R,4R)-4-4-[(8-クロロ-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例500と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.71-1.77(1H, m), 1.83-1.85(1H, m), 2.20-2.57(2H, m), 2.60-2.63(2H, m), 2.88-3.01(3H, m), 3.02-3.19(1H, m), 3.69-4.17(5H, m), 6.47(1H, d, J=10.6Hz), 7.75(1H, brs).

【0790】

参考例506

(3R,4R)-4-4-[(7,8-ジフルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

50

参考例500と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.70-1.76(1H, m), 1.82-1.85(1H, m), 2.28-2.69(4H, m), 2.85-3.21(4H, m), 3.68-4.20(5H, m), 6.41(1H, dd, J=11.8Hz, 6.3Hz), 7.61(1H, brs).

【0791】

参考例507

(3R*,4R*)-4-{[(7,8-ジフルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例504と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.70-1.77(1H, m), 1.82-1.85(1H, m), 2.28-2.79(4H, m), 2.83-3.21(4H, m), 3.68-4.20(5H, m), 6.41(1H, dd, J=11.8Hz, 6.3Hz), 7.71(1H, brs).

【0792】

参考例508

5-[(3S*,4S*)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.80(1H, m), 1.95-2.07(1H, m), 2.47(2H, t, J=8.0Hz), 2.83-3.16(6H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.85-3.95(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 5.07(1H, brs), 5.34-5.44(1H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 8.63-8.83(2H, m), 10.04(1H, brs).

【0793】

参考例509

5-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.99-2.05(1H, m), 2.45-2.48(2H, m), 2.85-3.12(6H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.90-3.93(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.97-5.22(1H, m), 5.28-5.51(1H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 8.73-8.96(2H, m), 10.06(1H, brs).

【0794】

参考例510

5-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.55(1H, m), 1.62-1.72(1H, m), 1.80-2.10(1H, broad signal), 2.43-2.49(2H, m), 2.54-2.62(2H, m), 2.62-2.75(2H, m), 2.82-2.95(2H, m), 3.47-3.54(1H, m), 3.54(1H, d, J=8.7Hz), 3.96(1H, d, J=8.7Hz), 4.20(1H, s), 4.50(1H, d, J=6.5Hz), 6.54(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 10.02(1H, brs).

【0795】

参考例511

5-[(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.99-2.05(1H, m), 2.45-2.48(2H, m), 2.85-3.12(6H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.90-3.93(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.41-5.77(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.6Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 8.76-9.00(2H, m), 10.05(1H, brs).

【0796】

10

20

30

40

50

参考例512

4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 2.13-2.23(2H, m), 2.59-2.67(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.49-3.60(2H, m), 3.74(3H, s), 3.89-3.99(2H, m), 4.32-4.39(2H, m), 5.22(2H, brs), 5.70-5.80(1H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.81(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0797】

参考例513

(3S*,4S*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例499と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.64-1.75(1H, m), 1.78-1.87(1H, m), 2.26-2.35(1H, m), 2.48-2.56(1H, m), 2.61-2.68(2H, m), 2.76-3.00(3H, m), 3.01-3.18(1H, m), 3.74(3H, s), 3.75-3.83(1H, m), 3.84-3.98(3H, m), 3.99-4.16(1H, m), 5.16-5.30(2H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.2Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0798】

参考例514

(3R,4R)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例500と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.67-1.73(1H, m), 1.81-1.84(1H, m), 2.38-2.39(1H, m), 2.51-2.68(3H, m), 2.78-3.18(4H, m), 3.71-3.82(4H, m), 3.85-4.18(4H, m), 5.18-5.27(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0799】

参考例515

(3S,4S)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例501と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.67-1.74(1H, m), 1.81-1.84(1H, m), 2.35-2.68(4H, m), 2.78-3.19(4H, m), 3.71-4.18(8H, m), 5.18-5.27(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0800】

参考例516

(3R,4R)-4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.68-1.74(1H, m), 1.81-1.84(1H, m), 2.29(1H, d, J=6.2Hz), 2.46-2.78(5H, m), 2.84-3.19(2H, m), 3.65-4.17(8H, m), 5.34-5.41(2H, m), 6.59(1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.74(2H, m), 7.07(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0801】

参考例517

(3S,4S)-4-([8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

20

30

40

50

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.67-1.74(1H, m), 1.81-1.84(1H, m), 2.27(1H, d, J=6.2Hz), 2.46-2.78(5H, m), 2.84-3.19(2H, m), 3.65-4.17(8H, m), 5.34-5.41(2H, m), 6.59(1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.74(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0802】

参考例518

(3R,4R)-4-({[8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.69-1.75(1H, m), 1.81-1.84(1H, m), 2.19-2.74(6H, m), 2.84-3.21(2H, m), 3.63-4.19(8H, m), 5.35-5.42(2H, m), 6.53(1H, d, J=10.5Hz), 6.72-6.75(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.6Hz).

【0803】

参考例519

(3R*,4R*)-4-({[8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.68-1.75(1H, m), 1.81-1.83(1H, m), 2.18-2.24(1H, m), 2.40-2.73(5H, m), 2.84-3.21(2H, m), 3.63-4.19(8H, m), 5.35-5.42(2H, m), 6.53(1H, d, J=10.5Hz), 6.72-6.75(2H, m), 7.05-7.07(2H, m).

【0804】

参考例520

(3R,4R)-4-({[7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.68-1.74(1H, m), 1.80-1.83(1H, m), 2.21-2.70(4H, m), 2.73-2.86(2H, m), 2.86-3.22(2H, m), 3.63-4.19(8H, m), 5.19-5.27(2H, m), 6.46(1H, dd, J=11.4Hz, 5.9Hz), 6.76-6.79(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

30

【0805】

参考例521

(3R*,4R*)-4-({[7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.68-1.74(1H, m), 1.80-1.83(1H, m), 2.21-2.70(4H, m), 2.73-2.86(2H, m), 2.86-3.22(2H, m), 3.63-4.19(8H, m), 5.19-5.27(2H, m), 6.46(1H, dd, J=11.5Hz, 5.9Hz), 6.76-6.79(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

40

【0806】

参考例522

5-{{[(3S*,4S*)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.80(1H, m), 1.95-2.07(1H, m), 2.56-2.65(2H, m), 2.81-3.16(6H, m), 3.65(1H, d, J=8.8Hz), 3.68(3H, s), 3.86-3.95(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 5.00-5.20(3H, m), 5.40(1H, brs), 6.67(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.77-6.84(2H, m), 6.99(1H, dd, J=13.1Hz, 9.1Hz), 7.04-7.11(2H, m), 8.91(2H, brs).

50

【0807】

参考例523

5-[(3S*,4S*)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例457と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.76(1H, m), 1.78-1.87(1H, m), 1.96-2.44(2H, br), 2.59-2.68(2H, m), 2.75-3.02(6H, m), 3.73(3H, s), 3.74-3.80(1H, m), 3.85-3.93(2H, m), 5.15-5.30(2H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.16(2H, m).

【0808】

10

参考例524

5-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

(3R,4R)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.89g)のジクロロメタン(10mL)溶液ヘトリフルオロ酢酸(10mL)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液に5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物(1.84g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.69-1.78(1H, m), 1.82-1.86(1H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.80-3.02(6H, m), 3.71-3.95(6H, m), 5.17-5.26(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.74-6.76(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz).

20

【0809】

参考例525

5-[(3S,4S)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例524と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.78(1H, m), 1.82-1.86(1H, m), 2.56-2.66(2H, m), 2.79-3.06(6H, m), 3.71-3.92(6H, m), 5.17-5.26(2H, m), 6.52(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.74-6.76(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

30

【0810】

参考例526

5-[(3S*,4S*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、5-[(3S*,4S*)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(0.37g)、1-ブロモ-2,4-ジクロロベンゼン(0.20g)、トリエチルアミン(0.27mL)及びナトリウム tert-ブトキシド(0.18g)のトルエン(3mL)溶液に、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(15mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(7mg)を加えて100℃で終夜加熱撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(40mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.94-2.00(2H, m), 2.44-2.51(1H, m), 2.61-2.71(3H, m), 2.80-2.96(3H, m), 2.97-3.14(2H, m), 3.24-3.33(1H, m), 3.74(3H, s), 3.94(1H, d, J=9.2Hz), 4.00-4.08(2H, m), 5.15-5.34(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.67-6.80(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.00(1H, d, J=8.6Hz), 7.09-7.16(2H, m), 7.20(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz).

【0811】

参考例527

5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イ

50

ル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.00(2H, m), 2.42-2.50(1H, m), 2.58-2.70(3H, m), 2.79-2.97(3H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.12-3.22(1H, m), 3.30-3.39(1H, m), 3.74(3H, s), 3.94(1H, d, J=9.1Hz), 3.97-4.07(2H, m), 5.14-5.32(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.81-6.95(2H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.10-7.16(2H, m).

【0812】

参考例528

2-[(3R,4R)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-ヨードピリジン-3-カルボニトリル

10

2-クロロ-5-ヨードピリジン-3-カルボニトリル(0.675g)、5-{[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1g)及び炭酸カリウム(0.642g)のN-メチル-2-ピロリドン(20mL)溶液を100℃で終夜攪拌した。反応液を水へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(678mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.92(1H, m), 1.96-2.00(1H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.77-2.87(2H, m), 2.89-3.04(2H, m), 3.26-3.30(1H, m), 3.43-3.48(1H, m), 3.74(3H, s), 3.90-4.00(3H, m), 4.15-4.20(1H, m), 4.25-4.29(1H, m), 5.18-5.27(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=2.4Hz), 8.46(1H, d, J=2.3Hz).

20

【0813】

参考例529

2-[(3S,4S)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-ヨードピリジン-3-カルボニトリル

参考例528と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.91(1H, m), 1.95-1.99(1H, m), 2.62-2.65(2H, m), 2.77-2.87(2H, m), 2.89-3.04(2H, m), 3.26-3.30(1H, m), 3.42-3.48(1H, m), 3.74(3H, s), 3.90-4.00(3H, m), 4.15-4.20(1H, m), 4.25-4.29(1H, m), 5.18-5.27(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=2.3Hz), 8.46(1H, d, J=2.3Hz).

30

【0814】

参考例530

(3S*,4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(3S*,4S*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.31g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に0℃でイミダゾール(2.72g)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(3.01g)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、2Mクエン酸溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(5.5g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.08(3H, s), 0.83(9H, s), 1.48(9H, s), 1.67-1.75(1H, m), 1.82-1.99(1H, m), 2.42-2.68(3H, m), 2.70-3.18(4H, m), 3.55(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.77-4.15(4H, m), 5.14-5.32(2H, m), 6.45(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 7.08-7.15(2H, m).

【0815】

50

参考例531

(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.08(3H, s), 0.83(9H, s), 1.48(9H, s), 1.67-1.76(1H, m), 1.82-2.00(1H, m), 2.42-2.68(3H, m), 2.70-3.18(4H, m), 3.55(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.78-4.16(4H, m), 5.16-5.29(2H, m), 6.45(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.07-7.15(2H, m).

【0816】

10

参考例532

(3S,4S)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.08(3H, s), 0.83(9H, s), 1.48(9H, s), 1.67-1.76(1H, m), 1.81-1.99(1H, m), 2.42-2.69(3H, m), 2.70-3.18(4H, m), 3.55(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.77-4.16(4H, m), 5.14-5.31(2H, m), 6.45(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.07-7.16(2H, m).

【0817】

20

参考例533

(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-({[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.18(3H, s), 0.07(3H, brs), 0.83(9H, s), 1.47(9H, s), 1.69-1.72(1H, m), 1.80-1.98(1H, m), 2.42-3.15(7H, m), 3.56(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.77-4.17(4H, m), 5.32(1H, d, J=15.3Hz), 5.43(1H, d, J=15.2Hz), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.05(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(1H, d, J=8.9Hz).

【0818】

30

参考例534

(3S,4S)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-({[8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.18(3H, s), 0.07(3H, brs), 0.83(9H, s), 1.47(9H, s), 1.69-1.72(1H, m), 1.80-1.98(1H, m), 2.42-3.15(7H, m), 3.56(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.77-4.17(4H, m), 5.32(1H, d, J=14.7Hz), 5.43(1H, d, J=15.2Hz), 6.52(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.05(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(1H, d, J=8.9Hz).

【0819】

40

参考例535

(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-({[8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.07(3H, brs), 0.84(9H, s), 1.47(9H, s), 1.70-1.73(1H, m), 1.78-1.97(1H, m), 2.42-3.18(7H, m), 3.54(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.76-4.16(4H, m), 5.32(1H, d, J=15.1Hz), 5.44(1H, d, J=15.2Hz), 6.45(1H, d, J=10.5Hz), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz).

【0820】

50

参考例536

(3R*,4R*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-({[8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.07(3H, brs), 0.84(9H, s), 1.47(9H, s), 1.70-1.73(1H, m), 1.77-1.95(1H, m), 2.42-3.18(7H, m), 3.54(1H, d, J=8.4Hz), 3.73(3H, s), 3.76-4.16(4H, m), 5.32(1H, d, J=15.8Hz), 5.44(1H, d, J=15.1Hz), 6.45(1H, d, J=10.4Hz), 6.71(2H, d, J=8.7Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz).

【0821】

10

参考例537

(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-({[7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.09(3H, brs), 0.84(9H, s), 1.48(9H, s), 1.70-1.73(1H, m), 1.77-1.97(1H, m), 2.38-3.20(7H, m), 3.51(1H, d, J=8.4Hz), 3.71-4.16(7H, m), 5.23(2H, brs), 6.38(1H, dd, J=11.5Hz, 5.8Hz), 6.74-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

【0822】

20

参考例538

(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-({[7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.09(3H, brs), 0.84(9H, s), 1.48(9H, s), 1.70-1.73(1H, m), 1.77-1.97(1H, m), 2.41-3.18(7H, m), 3.51(1H, d, J=8.4Hz), 3.71-4.16(7H, m), 5.23(2H, brs), 6.38(1H, dd, J=11.5Hz, 5.9Hz), 6.74-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

【0823】

30

参考例539

5-({(3R*,4R*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

(3S*,4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.82g)、2,6-ルチジン(1.31mL)のジクロロメタン(1mL)溶液に、水浴で冷却下、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(2.04mL)を滴下して、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、表記化合物を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.03(3H, s), 0.14(9H, s), 0.83(9H, s), 1.68-1.88(2H, m), 2.58-2.66(2H, m), 2.77-3.04(6H, m), 3.70(1H, d, J=8.2Hz), 3.73(3H, s), 3.77-3.83(1H, m), 3.97(1H, d, J=8.2Hz), 5.16-5.30(2H, m), 6.40(1H, d, J=9.0Hz, 3.2Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.08-7.15(2H, m).

【0824】

参考例540

5-({(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリ

50

ン-2(1H)-オン

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.02(3H, s), 0.13(9H, s), 0.83(9H, s), 1.68-1.88(2H, m), 2.58-2.66(2H, m), 2.77-3.02(6H, m), 3.69(1H, d, J=8.2Hz), 3.73(3H, s), 3.74-3.80(1H, m), 3.97(1H, d, J=8.2Hz), 5.16-5.29(2H, m), 6.41(1H, d, J=9.0Hz, 3.2Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.08-7.15(2H, m).

【0825】

参考例541

5-({(3S,4S)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.02(3H, s), 0.13(9H, s), 0.82(9H, s), 1.68-1.86(2H, m), 2.59-2.66(2H, m), 2.76-3.01(6H, m), 3.69(1H, d, J=8.2Hz), 3.73(3H, s), 3.74-3.80(1H, m), 3.97(1H, d, J=8.2Hz), 5.16-5.29(2H, m), 6.41(1H, d, J=9.0Hz, 3.2Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 7.08-7.16(2H, m).

【0826】

参考例542

5-({(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.00(3H, s), 0.12(9H, s), 0.83(9H, s), 1.69-1.78(2H, m), 2.54(2H, t, J=6.7Hz), 2.69-2.97(6H, m), 3.69-3.71(5H, m), 3.98(1H, d, J=8.2Hz), 5.34(1H, d, J=15.3Hz), 5.41(1H, d, J=15.2Hz), 6.48(1H, d, J=8.9Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.15(1H, d, J=8.9Hz).

【0827】

参考例543

5-({(3S,4S)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.02(3H, s), 0.13(9H, s), 0.83(9H, s), 1.75-1.78(1H, m), 1.86-1.94(1H, m), 2.52-2.55(2H, m), 2.67-3.04(6H, m), 3.54-3.56(1H, m), 3.72(3H, s), 3.83-3.85(1H, m), 3.90-3.99(2H, m), 5.34-5.41(2H, m), 6.46(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.70(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.13-7.15(1H, m).

【0828】

参考例544

5-({(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.03(3H, s), 0.15(9H, s), 0.84(9H, s), 1.77-1.80(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.52-2.56(2H, m), 2.65-2.78(2H, m), 2.97-3.09(4H, m), 3.15-3.56(1H, m), 3.69-3.72(4H, m), 3.87-3.90(1H, m), 3.97(1H, d, J=8.1Hz), 5.35(1H, d, J=15.1Hz), 5.42(1H, d, J=15.1Hz), 6.37(1H, d, J=10.4Hz), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz).

【0829】

参考例545

5-({(3R*,4R*)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オ

50

キシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.01(3H, s), 0.13(9H, s), 0.84(9H, s), 1.67-1.77(1H, m), 2.52-2.55(2H, m), 2.64-2.81(4H, m), 2.86-2.96(2H, m), 3.66-3.72(5H, m), 3.95(1H, d, J=8.1Hz), 5.34(1H, d, J=15.2Hz), 5.42(1H, d, J=15.2Hz), 6.40(1H, d, J=10.6Hz), 6.69-6.72(2H, m), 7.03-7.06(2H, m).

【0830】

参考例546

5-({(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11(3H, s), 0.06(3H, s), 0.17(9H, s), 0.84(9H, s), 1.83-1.86(1H, m), 2.08-2.15(2H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.82-2.84(2H, m), 3.05-3.25(4H, m), 3.69(1H, d, J=8.1Hz), 3.75(3H, s), 3.97(1H, d, J=8.1Hz), 4.04(1H, dd, J=10.7 Hz, 4.8Hz), 5.23(2H, s), 6.29(1H, dd, J=11.4Hz, 5.8Hz), 6.74-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

【0831】

参考例547

20

5-({(3R*,4R*)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11(3H, s), 0.03(3H, s), 0.14(9H, s), 0.83(9H, s), 1.81-1.87(2H, m), 2.58-2.67(2H, m), 2.82-3.02(6H, m), 3.65(1H, d, J=8.0Hz), 3.74(3H, s), 3.77-3.80(1H, m), 3.94(1H, d, J=8.0Hz), 5.23(2H, s), 6.32(1H, dd, J=11.6Hz, 5.7Hz), 6.75-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

【0832】

参考例548

30

5-{{(3R*,4R*)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-({(3R*,4R*)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.74g)及び炭酸カリウム(1.95g)のメタノール(45mL)溶液を50℃で18時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(1.17g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.03(3H, s), 0.82(9H, s), 1.71-1.79(1H, m), 1.84-1.95(1H, m), 2.46-2.70(3H, m), 2.74-3.02(6H, m), 3.54(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.82(1H, d, J=8.5Hz), 3.87-3.94(1H, m), 5.22(2H, brs), 6.47(1H, d, J=9.0Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.15(2H, m).

40

【0833】

参考例549

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.03(3H, s), 0.82(9H, s), 1.71-1.79(1H, m), 1.84-1.95(1H, m), 2.44-2.70(3H, m), 2.74-3.02(6H, m), 3.54(1H, d, J=8.5Hz), 3.73

50

(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 3.87-3.95(1H, m), 5.22(2H, brs), 6.47(1H, d, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.15(2H, m).

【0834】

参考例550

5-[[(3S,4S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.03(3H, s), 0.82(9H, s), 1.71-1.79(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.42-2.70(3H, m), 2.74-3.02(6H, m), 3.54(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 3.88-3.95(1H, m), 5.22(2H, brs), 6.47(1H, d, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.72-6.79(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.16(2H, m).

10

【0835】

参考例551

5-[[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.19(3H, s), 0.02(3H, s), 0.82(9H, s), 1.73-1.76(1H, m), 1.85-1.90(1H, m), 2.52-2.55(3H, m), 2.63-2.85(4H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.55(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.84(1H, d, J=8.5Hz), 3.88(1H, dd, J=10.3Hz, 5.2Hz), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 5.43(1H, d, J=15.1Hz), 6.54(1H, d, J=8.9Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(1H, d, J=8.9Hz).

20

【0836】

参考例552

5-[[(3S,4S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.19(3H, s), 0.02(3H, s), 0.82(9H, s), 1.72-1.76(1H, m), 1.85-1.92(1H, m), 2.52-2.55(3H, m), 2.63-2.85(4H, m), 2.91-2.98(2H, m), 3.55(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.84(1H, d, J=8.5Hz), 3.88(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 5.43(1H, d, J=15.1Hz), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.04-7.07(2H, m), 7.14(1H, d, J=8.9Hz).

30

【0837】

参考例553

5-[[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.18(3H, s), 0.03(3H, s), 0.83(9H, s), 1.74-1.77(1H, m), 1.83-1.89(1H, m), 2.53-2.55(3H, m), 2.63-2.69(1H, m), 2.76-2.82(3H, m), 2.92-2.98(2H, m), 3.53(1H, d, J=8.4Hz), 3.72(3H, s), 3.81(1H, d, J=8.4Hz), 3.87(1H, dd, J=10.3Hz, 5.2Hz), 5.33(1H, d, J=15.2Hz), 5.44(1H, d, J=15.2Hz), 6.47(1H, d, J=10.6Hz), 6.69-6.72(2H, m), 7.03-7.06(2H, m).

40

【0838】

参考例554

5-[[(3R*,4R*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.18(3H, s), 0.03(3H, s), 0.83(9H, s), 1.74-1.77(1H, m), 1.83-1.89(1H, m), 2.52-2.55(3H, m), 2.63-2.69(1H, m), 2.76-2.82(3H, m), 2.92-2.98(2H, m).

50

8(2H, m), 3.53(1H, d, J=8.4Hz), 3.72(3H, s), 3.80(1H, d, J=8.4Hz), 3.86(1H, dd, J=10.3Hz, 5.2Hz), 5.33(1H, d, J=15.3Hz), 5.44(1H, d, J=15.4Hz), 6.47(1H, d, J=10.6Hz), 6.69-6.72(2H, m), 7.03-7.06(2H, m).

【0839】

参考例555

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.04(3H, s), 0.83(9H, s), 1.73-1.76(1H, m), 1.83-1.89(1H, m), 2.53-2.67(3H, m), 2.76-2.98(6H, m), 3.50(1H, d, J=8.4Hz), 3.74(3H, s), 3.78(1H, d, J=8.5Hz), 3.88(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.23(2H, s), 6.40(1H, dd, J=11.6Hz, 5.9Hz), 6.74-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

10

【0840】

参考例556

5-[[(3R*,4R*)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例548と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.04(3H, s), 0.83(9H, s), 1.73-1.77(1H, m), 1.83-1.89(1H, m), 2.53-2.67(3H, m), 2.76-2.98(6H, m), 3.50(1H, d, J=8.5Hz), 3.74(3H, s), 3.78(1H, d, J=8.4Hz), 3.88(1H, dd, J=10.3Hz, 5.2Hz), 5.23(2H, s), 6.40(1H, dd, J=11.6Hz, 5.9Hz), 6.74-6.77(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.6Hz).

20

【0841】

参考例557

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.83-1.91(1H, m), 2.10-2.22(1H, m), 2.50-2.54(1H, m), 2.57-2.70(2H, m), 2.80-2.96(3H, m), 3.02-3.19(2H, m), 3.26-3.34(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.12-4.18(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.72-6.78(2H, m), 6.79-6.94(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.10-7.16(2H, m).

30

【0842】

参考例558

5-[[(3S,4S)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.82-1.91(1H, m), 2.10-2.22(1H, m), 2.50-2.56(1H, m), 2.57-2.71(2H, m), 2.79-2.96(3H, m), 3.02-3.19(2H, m), 3.26-3.34(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.12-4.18(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78(2H, m), 6.79-6.94(2H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.10-7.16(2H, m).

40

【0843】

参考例559

5-[[(3R*,4R*)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.06(3H, s), 0.83(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.13-2.20(1H, m), 2.52(1H, d, J=2.5Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.80-2.96(3H, m), 3.03-3.06(2H, m), 3.17-3.20(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.12-4.16(1H, m), 5.23(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.74(2H, d, J=8.5Hz), 6.79(1H, d, J=7.0Hz), 6.83(1H, dd, J=12.5Hz, 9.0Hz), 6.87(1H, d, J=10.0Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz).

【0844】

参考例560

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.89(1H, m), 2.13-2.20(1H, m), 2.51(1H, d, J=2.3Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.81-2.95(3H, m), 3.03-3.06(2H, m), 3.18(1H, dd, J=10.8Hz, 5.2Hz), 3.63(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.12-4.16(1H, m), 5.23(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.79(1H, d, J=7.0Hz), 6.82-6.88(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0845】

20

参考例561

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.55-2.59(3H, m), 2.68-2.89(3H, m), 2.99-3.22(3H, m), 3.66(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.17(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 5.44(1H, d, J=15.1Hz), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.02-7.08(3H, m), 7.13-7.16(2H, m).

30

【0846】

参考例562

5-[[(3S,4S)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.55-2.59(3H, m), 2.68-2.89(3H, m), 2.99-3.22(3H, m), 3.66(1H, d, J=8.6Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.17(1H, dd, J=10.2Hz, 5.2Hz), 5.33(1H, d, J=15.0Hz), 5.44(1H, d, J=15.0Hz), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.02-7.08(3H, m), 7.13-7.16(2H, m).

40

【0847】

参考例563

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 1.86-1.88(1H, m), 2.11-2.17(1H, m), 2.55-2.59(3H, m), 2.63-2.85(3H, m), 2.99-3.22(3H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 4.14(1H, dd, J=10.2Hz, 5.2Hz), 5.33(1H, d, J=15.0Hz), 5.44(1H, d, J=15.0Hz), 6.56(1H, d, J=9.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.02-7.08(3H, m), 7.13-7.16(2H, m).

50

.33(1H, d, J=15.2Hz), 5.45(1H, d, J=15.2Hz), 6.49(1H, d, J=10.5Hz), 6.70-6.72(2H, m), 6.93-6.97(1H, m), 7.02-7.07(3H, m), 7.15(1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz).

【0848】

参考例564

5-[(3R*,4R*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 1.86-1.88(1H, m), 2.11-2.18(1H, m), 2.55-2.84(6H, m), 2.99-3.22(3H, m), 3.63(1H, d, J=8.4Hz), 3.72(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 4.14(1H, dd, J=10.2Hz, 5.3Hz), 5.33(1H, d, J=14.9Hz), 5.45(1H, d, J=14.6Hz), 6.49(1H, d, J=10.5Hz), 6.70-6.72(2H, m), 6.93-6.97(1H, m), 7.02-7.07(3H, m), 7.15(1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz).

10

【0849】

参考例565

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.12-2.18(1H, m), 2.51(1H, d, J=2.3Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.81-2.93(3H, m), 3.03-3.33(3H, m), 3.62(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.13(1H, dd, J=10.4Hz, 5.2Hz), 5.23(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.73-6.77(3H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.07-7.12(3H, m).

20

【0850】

参考例566

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.83(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.58(1H, d, J=2.4Hz), 2.61-2.70(2H, m), 2.76(1H, t, J=10.7Hz), 2.84-2.97(2H, m), 3.05-3.12(2H, m), 3.25-3.28(1H, m), 3.64(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.17(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.17-5.28(2H, m), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.20(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.39(1H, d, J=2.5Hz).

30

【0851】

参考例567

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.83(9H, s), 1.86-1.90(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.57(1H, d, J=2.4Hz), 2.63-2.66(2H, m), 2.75(1H, t, J=10.7Hz), 2.83-2.96(2H, m), 3.06-3.08(2H, m), 3.28(1H, dd, J=11.1Hz, 5.2Hz), 3.64(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.17(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.19-5.27(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.1Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.82-6.87(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=7.6Hz).

40

【0852】

50

参考例568

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.83(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.56(1H, d, J=2.3Hz), 2.62-2.66(2H, m), 2.75(1H, t, J=10.6Hz), 2.83-3.11(4H, m), 3.18-3.21(1H, m), 3.64(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.16(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.19-5.27(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08(1H, d, J=7.1Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, d, J=4.4Hz).

10

【0853】

参考例569

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.06(3H, s), 0.83(9H, s), 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.84-1.88(1H, m), 2.12-2.21(1H, m), 2.53-3.23(9H, m), 3.63(1H, d, J=8.8Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.3Hz), 3.98(2H, q, J=7.1Hz), 4.16(1H, dd, J=10.0Hz, 5.2Hz), 5.23(2H, brs), 6.47-6.50(1H, m), 6.61-6.67(2H, m), 6.74-6.76(2H, m), 6.81-6.94(2H, m), 7.11-7.13(2H, m).

20

【0854】

参考例570

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.12-2.17(1H, m), 2.58-2.93(6H, m), 2.99-3.23(3H, m), 3.60(1H, d, J=8.5Hz), 3.74(3H, s), 3.81(1H, d, J=8.5Hz), 4.15(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.24(2H, brs), 6.41(1H, dd, J=11.5Hz, 5.9Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.03(1H, dd, J=8.9Hz, 5.5Hz), 7.11-7.16(3H, m).

30

【0855】

参考例571

5-[[(3R*,4R*)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.11-2.18(1H, m), 2.58-2.92(6H, m), 2.99-3.23(3H, m), 3.60(1H, d, J=8.5Hz), 3.74(3H, s), 3.81(1H, d, J=8.5Hz), 4.15(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.24(2H, brs), 6.41(1H, dd, J=11.6Hz, 5.9Hz), 6.75-6.78(2H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.03(1H, dd, J=9.0Hz, 5.5Hz), 7.11-7.16(3H, m).

40

【0856】

参考例572

5-[[(3R,4R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.54-2.58(3H, m), 2.69-2.86(3H, m), 3.02-3.12(2H, m), 3.24-3.27(1H, m), 3.65(1H, d, J=8.6Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.14-4.18(1H, m), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 5.44(1H, d, J=14.8Hz), 6.55(1H, d, J=8.9Hz), 6.68-6.71(2H, m), 6.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.07(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, d, J=9.0Hz), 7.20(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.38(1H, d, J=2.4Hz).

【0857】

参考例573

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.12-2.19(1H, m), 2.55-2.57(3H, m), 2.67-2.86(3H, m), 2.98-3.20(3H, m), 3.65(1H, d, J=8.6Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.14-4.17(1H, m), 5.33(1H, d, J=15.2Hz), 5.44(1H, d, J=15.2Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.71(2H, m), 7.06-7.09(3H, m), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz).

【0858】

参考例574

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.06(3H, s), 0.83(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.13-2.17(1H, m), 2.54-2.57(3H, m), 2.67-2.86(3H, m), 3.05-3.07(2H, m), 3.26-3.29(1H, m), 3.65(1H, d, J=8.6Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.14-4.17(1H, m), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 5.44(1H, d, J=15.1Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.71(2H, m), 6.86(1H, d, J=10.5Hz), 7.05-7.08(2H, m), 7.16(1H, d, J=8.9Hz), 7.41(1H, d, J=7.6Hz).

【0859】

30

参考例575

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.07(3H, s), 0.83(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.14-2.21(1H, m), 2.58(1H, d, J=2.2Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.76(1H, t, J=10.6Hz), 2.84-3.13(4H, m), 3.18-3.25(1H, m), 3.65(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.18(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.19-5.27(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.0Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.04(1H, dd, J=8.8Hz, 5.4Hz), 7.11-7.16(3H, m).

40

【0860】

参考例576

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.87(1H, m), 2.12-2.17(1H, m), 2.51-2.85(6H, m), 3.03-3.17(2H, m), 3.29-3.32(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.10-4.13(1H, m), 5.33(1H, d, J=

50

15.2Hz), 5.44(1H, d, J=14.8Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.54-6.56(2H, m), 6.74(1H, dd, J=10.5Hz, 7.6Hz), 7.05-7.10(3H, m), 7.15(1H, d, J=8.7Hz).

【0861】

参考例577

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.08(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.08-2.15(1H, m), 2.51(1H, d, J=2.3Hz), 2.58-2.69(2H, m), 2.78-2.89(3H, m), 3.03-3.33(3H, m), 3.58(1H, d, J=8.5Hz), 3.74(3H, s), 3.81(1H, d, J=8.5Hz), 4.10-4.14(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.41(1H, dd, J=11.5Hz, 6.0Hz), 6.73-6.77(3H, m), 7.07-7.12(3H, m).

10

【0862】

参考例578

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.10(3H, s), 0.85(9H, s), 1.81-1.85(1H, m), 2.09-2.15(1H, m), 2.53-2.64(3H, m), 2.72-2.83(2H, m), 2.89-2.93(1H, m), 3.07-3.13(1H, m), 3.39-3.48(2H, m), 3.60(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.6Hz), 4.07-4.10(1H, m), 5.22(2H, brs), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.75(2H, m), 6.81-6.87(3H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.24(2H, m).

20

【0863】

参考例579

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.53(1H, d, J=2.3Hz), 2.61-2.66(2H, m), 2.84-2.91(3H, m), 3.06-3.32(3H, m), 3.63(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.15(1H, dd, J=10.4Hz, 5.3Hz), 5.23(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.75(2H, d, J=8.6Hz), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 6.96-7.00(3H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

30

【0864】

参考例580

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.08(3H, s), 0.84(9H, s), 1.86-1.89(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.55(1H, d, J=2.3Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.83-2.95(3H, m), 3.06-3.38(3H, m), 3.63(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.17(1H, dd, J=10.4Hz, 5.3Hz), 5.23(2H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.93-7.09(4H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

40

【0865】

参考例581

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ

50

キノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様に合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.07(3H, s), 0.83(9H, s), 1.87-1.90(1H, m), 2.16-2.22(1H, m), 2.60(1H, d, J=2.4Hz), 2.63-2.67(2H, m), 2.79(1H, t, J=10.7Hz), 2.85-2.98(2H, m), 3.10-3.13(2H, m), 3.32-3.35(1H, m), 3.65(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.20(1H, dd, J=10.3Hz, 5.3Hz), 5.19-5.27(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.99(1H, dt, J=1.4Hz, 7.6Hz), 7.08(1H, dd, J=8.0Hz, 1.4Hz), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.25(1H, m), 7.38(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz).

【0866】

10

参考例582

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様に合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.07(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.13-2.20(1H, m), 2.53(1H, d, J=2.3Hz), 2.59-3.25(8H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.14-4.17(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.79-6.86(3H, m), 6.94-6.97(1H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

20

【0867】

参考例583

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様に合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.14(3H, s), 0.05(3H, s), 0.83(9H, s), 1.78-1.81(1H, m), 2.08-2.15(1H, m), 2.58(1H, d, J=2.3Hz), 2.59-2.70(2H, m), 2.84-3.05(3H, m), 3.14(1H, dd, 11.7Hz, 5.3Hz), 3.25-3.29(1H, m), 3.46-3.50(1H, m), 3.62(1H, d, J=8.5Hz), 3.73(3H, s), 3.86(1H, d, J=8.5Hz), 4.10(1H, dd, J=10.3Hz, 5.5Hz), 5.23(2H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.76(2H, m), 6.81-6.94(4H, m), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

30

【0868】

参考例584

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシ-1-フェニルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様に合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.05(3H, s), 0.80(9H, s), 1.67-1.70(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.50-3.00(6H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.61(1H, d, J=8.7Hz), 3.67(3H, s), 3.91-3.95(2H, m), 4.43(1H, s), 5.02-5.16(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.76-6.79(3H, m), 6.92-7.04(5H, m), 7.22-7.25(2H, m).

40

【0869】

参考例585

5-[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様に合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.06(3H, s), 0.80(9H, s), 1.68-1.70(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.45-3.03(6H, m), 3.40-3.51(2H, m), 3.61(1H, d, J=8.7Hz), 3.

50

67(3H, s), 3.91-3.94(2H, m), 4.48(1H, s), 5.02-5.16(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.76-6.78(2H, m), 6.92-7.04(5H, m), 7.21(2H, d, J=8.9Hz).

【0870】

参考例586

5-({(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.05(3H, s), 0.80(9H, s), 1.67-1.70(1H, m), 1.93-1.98(1H, m), 2.50-3.00(6H, m), 3.41-3.51(2H, m), 3.61(1H, d, J=8.7Hz), 3.67(3H, s), 3.91-3.95(2H, m), 4.44(1H, s), 5.01-5.17(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.4Hz, 3.1Hz), 6.78(2H, d, J=8.7Hz), 6.91-7.07(7H, m).

10

【0871】

参考例587

5-{{(3R*,4R*)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.08(3H, s), 0.84(9H, s), 1.82-1.89(1H, m), 2.08-2.18(1H, m), 2.53(1H, d, J=2.5Hz), 2.58-2.69(2H, m), 2.78-2.91(3H, m), 3.02-3.10(1H, m), 3.11-3.17(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.58(1H, d, J=8.5Hz), 3.74(3H, s), 3.80(1H, d, J=8.5Hz), 4.09-4.15(1H, m), 5.24(2H, brs), 6.39(1H, dd, J=12.0Hz, 6.0Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.87-6.92(1H, m), 7.04-7.09(2H, m), 7.09-7.14(2H, m).

20

【0872】

参考例588

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 1.85-1.88(1H, m), 2.09-2.16(1H, m), 2.53-2.57(3H, m), 2.63-2.86(3H, m), 3.03-3.30(3H, m), 3.61(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.83(1H, d, J=8.5Hz), 4.09-4.13(1H, m), 5.33(1H, d, J=15.2Hz), 5.45(1H, d, J=15.2Hz), 6.48(1H, d, J=10.5Hz), 6.69-6.72(2H, m), 6.87-6.91(1H, m), 7.04-7.08(4H, m).

30

【0873】

参考例589

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.04(3H, s), 0.84(9H, s), 1.82-1.89(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.51-2.58(3H, m), 2.65-2.64(1H, m), 2.78-2.87(2H, m), 3.03-3.09(1H, m), 3.11-3.18(1H, m), 3.25-3.31(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.5Hz), 3.72(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.5Hz), 4.10-4.16(1H, m), 5.32(1H, d, J=15.0Hz), 5.43(1H, d, J=15.0Hz), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 6.68-6.72(2H, m), 6.88(1H, t, J=9.0Hz), 7.03-7.09(4H, m), 7.14(1H, d, J=9.0Hz).

40

【0874】

参考例590

5-{{(3R,4R)-3-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メ

50

トキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.12(3H, s), 0.072(3H, s), 0.84(9H, s), 1.86-1.90(1H, m), 2.12-2.20(1H, m), 2.52(1H, d, J=2.3Hz), 2.58-2.70(2H, m), 2.82-2.96(3H, m), 3.07-3.19(2H, m), 3.31-3.36(1H, m), 3.63(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 3.87(3H, s), 4.12-4.17(1H, m), 5.23(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.55(1H, d, J=7.7Hz), 6.74(2H, d, J=8.6Hz), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.2Hz), 7.08(1H, d, J=11.6Hz), 7.12(2H, d, J=8.6Hz).

【0875】

10

参考例591

5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.072(3H, s), 0.84(9H, s), 1.84-1.88(1H, m), 2.11-2.20(1H, m), 2.30(3H, s), 2.53(1H, d, J=2.4Hz), 2.59-2.70(2H, m), 2.80-2.96(3H, m), 3.03-3.09(1H, m), 3.12-3.17(1H, m), 3.27-3.32(1H, m), 3.62(1H, d, J=8.6Hz), 3.73(3H, s), 3.85(1H, d, J=8.6Hz), 4.12-4.17(1H, m), 5.23(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.74(2H, d, J=8.8Hz), 6.81(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, dd, J=12.8Hz, 9.2Hz), 7.05(1H, d, J=11.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.8Hz).

20

【0876】

参考例592

5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(441mg)のテトラヒドロフラン (8 mL)溶液に、氷冷下、Burgess試薬(597mg)を加え、室温で16.5時間、60℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、表記化合物(380mg)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.29-2.34(2H, m), 2.63(2H, t, J=8.0Hz), 3.02(2H, t, J=8.0Hz), 3.32-3.35(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.43(2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.87-6.93(3H, m), 7.49(1H, brs).

【0877】

参考例593

8-クロロ-5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.23-2.32(2H, m), 2.60-2.66(2H, m), 3.02(2H, t, J=8.1Hz), 3.32-3.35(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.46(2H, s), 5.85(1H, brs), 6.54(1H, d, J=8.9Hz), 6.87-6.92(2H, m), 7.16-7.19(1H, m), 7.74(1H, brs).

40

【0878】

参考例594

5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.28-2.32(2H, m), 2.60-2.65(2H, m), 2.95-2.99(2H, m), 3.33-3.35(2H, m), 3.73(2H, brs), 4.41(2H, s), 5.86(1H, brs), 6.40(1H, dd, J=12.1Hz, 6.3Hz), 6.86-6.93(2H, m), 7.67(1H, brs).

【0879】

50

参考例595

5- {[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5- {[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(8g)のN-メチル-2-ピロリドン(60mL)溶液にN,N,N',N'-テトラメチル-1,3-ジアミノプロパン(13.59mL)を加えた後、氷冷下でメタンスルホンクロライド(5.30mL)を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応液に水、tert-ブチルメチルエーテルを加えた後、析出物を濾取した。得られた固体を水、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、表記化合物(7.27g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.33-2.37(2H, m), 2.61-2.65(2H, m), 3.00-3.05(2H, m), 3.29(2H, t, J=5.6Hz), 3.65(2H, brs), 4.44(2H, s), 5.88(1H, brs), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.83(1H, t, J=9.1Hz), 6.90(1H, t, J=9.4Hz), 7.16-7.22(2H, m), 7.49(1H, brs).

【0880】

参考例596

5- {[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.25(2H, brs), 2.44-2.48(2H, m), 2.86-2.90(2H, m), 3.20-3.22(2H, m), 3.57-3.60(2H, m), 4.52(2H, s), 5.91(1H, brs), 6.72(1H, d, J=9.0Hz), 6.98-7.02(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.42-7.45(1H, m), 9.37(1H, brs).

【0881】

参考例597

5- {[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.25(2H, brs), 2.42-2.47(2H, m), 2.81-2.85(2H, m), 3.21(2H, t, J=5.6Hz), 3.59(2H, brs), 4.49(2H, s), 5.92(1H, brs), 6.79(1H, dd, J=12.8Hz, 6.3Hz), 7.00(1H, t, J=9.1Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.43(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 10.31(1H, brs).

【0882】

参考例598

8-クロロ-5- {[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.23(2H, brs), 2.45-2.49(2H, m), 2.83-2.87(2H, m), 3.25-3.29(2H, m), 3.64(2H, brs), 4.53(2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.87(1H, d, J=11.6Hz), 7.23-7.33(2H, m), 9.70(1H, brs).

【0883】

参考例599

5- {[1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.25(2H, brs), 2.45-2.49(2H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.21(2H, t, J=5.6Hz), 3.59(2H, brs), 4.54(2H, s), 5.93(1H, brs), 6.87(1H, d, J=11.6Hz), 7.00(1H, t, J=9.1Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.43(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 9.69(1H, brs).

【0884】

参考例600

5- {[1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メト

キシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32(2H, brs), 2.62-2.66(2H, m), 3.03(2H, t, J=8.1Hz), 3.27-3.29(2H, m), 3.66(2H, brs), 4.45(2H, s), 5.86(1H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.73-6.78(1H, m), 6.89-6.98(2H, m), 7.52(1H, brs).

【0885】

参考例601

5-([1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.31(2H, brs), 2.61-2.65(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.32-3.35(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.43(2H, s), 5.85(1H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.3Hz), 7.01-7.06(2H, m), 7.51(1H, brs).

【0886】

参考例602

8-フルオロ-5-([1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.28-2.35(2H, m), 2.60-2.66(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.31(2H, t, J=5.5Hz), 3.65-3.3.70(2H, m), 4.44(2H, brs), 5.83-5.88(1H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.60-6.69(2H, m), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.49(1H, brs).

20

【0887】

参考例603

5-([1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32(2H, brs), 2.62-2.65(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.29-3.32(2H, m), 3.69(2H, brs), 4.44(2H, s), 5.86(1H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.3Hz, 3.9Hz), 6.91(1H, t, J=9.3Hz), 7.00(1H, dd, J=11.3Hz, 2.4Hz), 7.20-7.21(1H, m), 7.52(1H, brs).

30

【0888】

参考例604

5-([1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.30-2.34(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.28-3.31(2H, m), 3.66(2H, brs), 4.29(2H, q, J=8.0Hz), 4.43(2H, s), 5.85(1H, brs), 6.47-6.54(3H, m), 6.91(1H, t, J=9.5Hz), 7.52(1H, brs).

【0889】

参考例605

5-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.30-2.35(2H, m), 2.62-2.65(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.31-3.34(2H, m), 3.71(2H, brs), 4.44(2H, s), 5.86(1H, brs), 6.46(1H, t, J=73.2Hz), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.68-6.73(2H, m), 6.91(1H, t, J=9.5Hz), 7.57(1H, brs).

【0890】

参考例606

5-([1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メ

50

トキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.30-2.34(2H, m), 2.60-2.65(2H, m), 3.02(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.26-3.29(2H, m), 3.64(2H, brs), 3.96(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.43(2H, s), 5.85(1H, brs), 6.39-6.46(2H, m), 6.49(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.90(1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.56(1H, brs).

【0891】

参考例607

5-[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例595と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31-2.38(2H, m), 2.61(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.95(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.28(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.63-3.68(2H, m), 4.45(2H, s), 5.90(1H, brs), 6.38(1H, dd, $J=11.7\text{Hz}$, 6.3Hz), 6.87(1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.02-7.09(2H, m), 7.57(1H, brs).

【0892】

参考例608

8-クロロ-5-[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32-2.39(2H, m), 2.58(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.28(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.66(2H, s), 4.47(2H, s), 5.90(1H, s), 6.54(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.86-6.91(1H, m), 7.02-7.10(2H, m), 7.16(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.79(1H, s).

20

【0893】

参考例609

5-[1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31(2H, brs), 2.60-2.64(2H, m), 3.02(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.32-3.35(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.46(2H, s), 5.85(1H, brs), 6.54(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.01-7.06(2H, m), 7.17(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.73(1H, brs).

30

【0894】

参考例610

5-[1-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.15-2.37(2H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.88(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.17-3.29(2H, m), 3.59(2H, brs), 4.48(2H, s), 5.89(1H, brs), 6.63(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02(1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.62-7.69(1H, m), 10.03(1H, brs).

40

【0895】

参考例611

5-[1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29-2.40(2H, m), 2.46-2.72(2H, m), 3.01(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.30(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.60-3.72(2H, m), 4.44(2H, brs), 5.82-5.92(1H, m), 6.47(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.67-6.76(1H, m), 6.91(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=11.7\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.52(1H, brs).

【0896】

参考例612

50

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例592と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.32-2.38(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 3.00-3.05(2H, m), 3.28-3.30(2H, m), 3.65(2H, brs), 4.44(2H, s), 5.89(1H, brs), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.86-6.93(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.52(1H, brs).

【0897】

参考例613

4-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

10

窒素雰囲気下、カリウムヘキサメチルジシラジド(2.05g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、-78℃で1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(2.00g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)を加え、30分間攪拌した後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.35g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液にヘキサン及び水を加えて抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表記化合物(2.89g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.17(6H, s), 0.93(9H, s), 2.20-2.24(2H, m), 3.29-3.32(2H, m), 3.64-3.66(2H, m), 4.87-4.89(1H, m), 6.84-6.89(2H, m).

【0898】

参考例614

20

1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(20g)のアセトニトリル(60mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(12.81mL)、tert-ブチルジメチルクロロシラン(12.74g)及びヨウ化ナトリウム(12.67g)を加え、窒素雰囲気下で1時間還流攪拌した。反応液を室温に冷却後、ヘキサンを加え、セライトろ過し、ろ液を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去することにより、表記化合物(28.8g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16(6H, s), 0.93(9H, s), 2.03-2.09(2H, m), 3.11(2H, t, J=5.7Hz), 3.43(2H, dd, J=5.7Hz, 2.5Hz), 4.73-4.76(1H, m), 6.65(1H, t, J=8.9Hz), 6.97-7.05(2H, m).

30

【0899】

参考例615

4-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

参考例614と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16(6H, s), 0.93(9H, s), 2.19-2.26(2H, m), 3.28(2H, t, J=5.7Hz), 3.60(2H, dd, J=5.7Hz, 2.5Hz), 4.89-4.92(1H, m), 6.88(1H, t, J=8.9Hz), 6.99-7.06(2H, m).

【0900】

40

参考例616

1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

参考例614と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.17(6H, s), 0.93(9H, s), 2.18-2.24(2H, m), 3.27-3.33(2H, m), 3.62-3.68(2H, m), 4.86-4.89(1H, m), 6.98-7.04(2H, m).

【0901】

参考例617

(1R,6R)-3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-6-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

50

炭酸カリウム(9.44g)の 4×10^{-4} Mエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩水溶液(32mL)に、1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(8.8g)のアセトニトリル/1-プロパノール/トルエン(1:1:2)(95mL)溶液を加え、氷冷下、Shiエポキシ化触媒(1.765g)を加えた後、内温2℃で30%過酸化水素水溶液(9.31mL)を滴下し、同温で12時間攪拌した。反応液にヘキサン、水を加え、抽出した。有機層を水、飽和食塩水、亜硫酸ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去することにより、表記化合物(8.79g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.18(3H, s), 0.90(9H, s), 2.19-2.25(1H, m), 2.29-2.36(1H, m), 2.81-2.89(1H, m), 3.08-3.14(1H, m), 3.17(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.56-3.63(1H, m), 6.72(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13-7.19(2H, m).

10

【0902】

参考例618

(1R,6R)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

参考例617と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.18(3H, s), 0.90(9H, s), 2.13-2.19(1H, m), 2.23-2.31(1H, m), 2.91-2.97(1H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.33-3.40(2H, m), 3.51(1H, dd, $J=13.7\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.83-6.90(2H, m).

【0903】

参考例619

(1R*,6R*)-3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(7.0g)及び1,1,1-トリフルオロアセトン(0.93mL)のアセトニトリル/トルエン/1-プロパノール(1:2:1)(84mL)溶液に、0℃で炭酸カリウム(7.18g)及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩(3.9mg)の水(26mL)溶液を加えた後、30%過酸化水素水溶液(7.07mL)を内温3-5℃で滴下し、同温で9.5時間攪拌した。反応液にトルエン、1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(6.58g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.17(3H, s), 0.90(9H, s), 2.12-2.19(1H, m), 2.22-2.30(1H, m), 2.91-2.98(1H, m), 3.06-3.14(1H, m), 3.34(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.53(1H, dd, $J=14.1\text{Hz}$, 4.1Hz), 6.97-7.03(2H, m).

30

【0904】

参考例620

(1R,6R)-3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

参考例617と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.18(3H, s), 0.90(9H, s), 2.14-2.18(1H, m), 2.23-2.29(1H, m), 2.92-2.97(1H, m), 3.07-3.13(1H, m), 3.35(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.53(1H, dd, $J=14.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.98-7.03(2H, m).

40

【0905】

参考例621

(1R,6R)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

参考例617と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.18(3H, s), 0.90(9H, s), 2.20-2.24(1H, m), 2.29-2.34(1H, m), 2.82-2.88(1H, m), 3.07-3.11(1H, m), 3.17(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=4.3$), 3.57-3.62(1H, m), 6.79(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.99-7.04(2H, m).

【0906】

参考例622

50

(1R*,6R*)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン

参考例619と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.14(3H, s), 0.18(3H, s), 0.90(9H, s), 2.12-2.19(1H, m), 2.22-2.31(1H, m), 2.90-2.97(1H, m), 3.06-3.15(1H, m), 3.33-3.40(2H, m), 3.53(1H, dd, J=14.0Hz, 3.2Hz), 6.83-6.90(2H, m).

【0907】

参考例623

(3R,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

10

トリメチルスルホキシニウム ヨージド(3.44g)のジメチルスルホキシド(37mL)懸濁液に、ナトリウム tert-ブトキシド(1.50g)を加え、室温で30分間攪拌した後、(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(3.72g, 81.7%ee)のジメチルスルホキシド(37mL)溶液を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製後、エタノールから再結晶し、表記化合物(1.49g, 98%ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 2.05(1H, d, J=11.0Hz), 2.09(1H, ddd, J=14.0Hz, 9.5Hz, 4.5Hz), 2.69(1H, d, J=4.5Hz), 3.06(1H, d, J=4.5Hz), 3.06-3.10(1H, m), 3.13-3.18(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.39-3.44(1H, m), 3.85(1H, ddd, J=11.0Hz, 8.5Hz, 4.5Hz), 6.87-6.92(2H, m).

20

【0908】

参考例624

(3R*,4R*)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例623と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 2.05(1H, d, J=11.0Hz), 2.09(1H, ddd, J=14.0Hz, 9.5Hz, 4.5Hz), 2.69(1H, d, J=4.5Hz), 3.06(1H, d, J=4.5Hz), 3.06-3.10(1H, m), 3.13-3.18(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.39-3.44(1H, m), 3.85(1H, ddd, J=11.0Hz, 8.5Hz, 4.5Hz), 6.87-6.92(2H, m).

30

【0909】

参考例625

(3R*,4R*)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(3.00g)とDL-プロリン(0.455g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液に、0°Cでニトロソベンゼン(1.41g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液を6時間かけて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(30mL)に溶解させ、硫酸銅(II)(0.631g)を加えて、0°Cで2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。濾液にジメチルスルホキシド(30mL)を加えた後、濃縮して、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(αヒドロキシケトン体)のジメチルスルホキシド溶液を得た。トリメチルスルホキシニウム ヨージド(3.19g)のジメチルスルホキシド(30mL)懸濁液にナトリウム tert-ブトキシド(1.39g)を加え、室温で30分間攪拌した後、上記αヒドロキシケトン体のジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、表記化合物(647mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 3.5Hz), 1.97(1H, d, J=11.0Hz), 2.21

50

(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.72(1H, d, J=4.5Hz), 2.80(1H, dd, J=11.0Hz, 9.0Hz), 2.99-3.04(1H, m), 3.10(1H, d, J=4.5Hz), 3.24-3.29(1H, m), 3.47-3.52(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.91(1H, t, J=9.0Hz), 7.04-7.08(2H, m)

【0910】

参考例626

(3R*, 4R*)-6-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例625と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 3.5Hz), 1.96(1H, d, J=11.0Hz), 2.21(1H, ddd, J=14.0Hz, 11.0Hz, 4.5Hz), 2.72(1H, d, J=4.5Hz), 2.80(1H, dd, J=11.0Hz, 9.0Hz), 2.98-3.04(1H, m), 3.10(1H, d, J=4.5Hz), 3.24-3.29(1H, m), 3.48-3.52(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.85(1H, t, J=9.0Hz), 7.18-7.20(2H, m)

【0911】

参考例627

(3R, 4R)-6-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(34.2g)のアセトニトリル-ジメトキシメタン(240-240mL)溶液に、0℃で緩衝液(240mL, 水性テトラホウ酸ナトリウム10水和物の0.05M水性エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩)、Shiエポキシ化触媒(6.86g)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.910g)を加えた後、オキソン(登録商標)(56.8g)の4 x 10⁻⁴Mエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩水溶液(300mL)と炭酸カリウム(53.7g)の水(300mL)溶液を、二つの分液滴下漏斗で2時間かけて滴下した。その後、混合物を0℃で2時間攪拌した。反応液に氷冷したヘキサン、氷冷水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン-水(175-140mL)に溶解させ、5規定塩酸(35mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。濾液にジメチルスルホキシド(160mL)を加え、濃縮し、(R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(αヒドロキシケトン体)のジメチルスルホキシド溶液を得た。トリメチルスルホキシニウムヨージド(16.2g)のジメチルスルホキシド(160mL)懸濁液にナトリウム tert-ブトキシド(7.08g)を加え、室温で30分間攪拌した後、上記αヒドロキシケトン体のジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、表記化合物(3.27g, 99% ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 3.5Hz), 1.96(1H, d, J=11.0Hz), 2.21(1H, ddd, J=14.0Hz, 11.0Hz, 4.5Hz), 2.72(1H, d, J=4.5Hz), 2.80(1H, dd, J=11.0Hz, 9.0Hz), 2.98-3.04(1H, m), 3.10(1H, d, J=4.5Hz), 3.24-3.29(1H, m), 3.48-3.52(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.85(1H, t, J=9.0Hz), 7.18-7.20(2H, m)

【0912】

参考例628

(3R*, 4R*)-6-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例625と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 2.05(1H, d, J=11.0Hz), 2.09(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.0Hz, 4.5Hz), 2.69(1H, d, J=4.5Hz), 3.06(1H, d, J=4.5Hz),

3.06-3.10(1H, m), 3.14-3.19(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.40-3.44(1H, m), 3.85(1H, ddd, J=11.0Hz, 8.5Hz, 4.5Hz), 7.02-7.07(2H, m).

【0913】

参考例629

(3R,4R)-6-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例627と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 2.05(1H, d, J=11.0Hz), 2.09(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.0Hz, 4.5Hz), 2.69(1H, d, J=4.5Hz), 3.06(1H, d, J=4.5Hz), 3.06-3.10(1H, m), 3.14-3.19(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.40-3.44(1H, m), 3.85(1H, ddd, J=11.0Hz, 8.5Hz, 4.5Hz), 7.02-7.07(2H, m).

10

【0914】

参考例630

(3R,4R)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例627と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 3.5Hz), 1.97(1H, d, J=11.0Hz), 2.21(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.72(1H, d, J=4.5Hz), 2.80(1H, dd, J=11.0Hz, 9.0Hz), 2.99-3.04(1H, m), 3.10(1H, d, J=4.5Hz), 3.24-3.29(1H, m), 3.47-3.52(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.91(1H, t, J=9.0Hz), 7.04-7.08(2H, m).

20

【0915】

参考例631

(3R*,4R*)-6-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

参考例625と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 1.94(1H, d, J=11.0Hz), 2.17(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.71(1H, d, J=4.5Hz), 2.83(1H, dd, J=11.5Hz, 9.0Hz), 3.04-3.09(1H, m), 3.09(1H, d, J=4.5Hz), 3.34-3.38(1H, m), 3.60-3.63(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.5Hz, 4.5Hz), 6.91-7.00(4H, m).

【0916】

参考例632

(3R,4R)-6-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール

1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(10.3g)と(S)-5-(ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾール(0.371g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)懸濁液に-20℃でニトロソベンゼン(5.71g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液を6.5時間かけて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(100mL)に溶解させた後、硫酸銅(II)(2.55g)を加えて0℃で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ジメチルスルホキシド(100mL)を加え、濃縮して(R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(αヒドロキシケトン体)のジメチルスルホキシド溶液を得た。トリメチルスルホキシニウムヨード(12.9g)のジメチルスルホキシド(100mL)懸濁液にナトリウム tert-ブトキシド(5.64g)を加え、1時間攪拌した後、上記αヒドロキシケトン体のジメチルスルホキシド溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、表記化合物(1.01g, >99%ee)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74(1H, dt, J=14.0Hz, 4.0Hz), 1.94(1H, d, J=11.0Hz), 2.17(1H, ddd, J=14.0Hz, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.71(1H, d, J=4.5Hz), 2.83(1H, dd, J=11.5Hz,

50

9.0Hz), 3.04-3.09(1H, m), 3.09(1H, d, J=4.5Hz), 3.34-3.38(1H, m), 3.60-3.63(1H, m), 3.96(1H, ddd, J=11.0Hz, 9.5Hz, 4.5Hz), 6.91-7.00(4H, m).

【0917】

参考例633

(1S*, 6S*)-6-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(3.06g)のクロロホルム(30mL)溶液に、75%メタクロロ過安息香酸(2.81g)を加えて室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別して、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(2.8g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.96-2.06(1H, m), 2.07-2.20(1H, m), 2.59-2.67(2H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.06-3.22(1H, m), 3.25-3.37(1H, m), 3.51-3.80(2H, m), 3.82-4.16(3H, m), 6.42(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.90(1H, t, J=9.3Hz), 7.59(1H, brs).

【0918】

参考例634

(1S*, 6S*)-6-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

参考例633と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(9H, s), 1.94-2.04(1H, m), 2.06-2.18(1H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.81-2.91(2H, m), 3.06-3.20(1H, m), 3.24-3.39(1H, m), 3.51-3.79(2H, m), 3.74(3H, s), 3.82-4.18(3H, m), 5.17-5.27(2H, m), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.72-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.08-7.15(2H, m).

【0919】

参考例635

(3R*, 4S*)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(1S*, 6S*)-6-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(9.3g)のアニソール(0.4mL)溶液にトリフルオロ酢酸(40mL)を滴下して、60℃で3時間加熱攪拌した後、溶媒を留去した。残渣にメタノール(40mL)、トリエチルアミン(7.6mL)を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.6mL)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて60℃で15時間攪拌した。室温に冷却後、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(2.0g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.32-1.39(1H, m), 1.39(9H, s), 1.66-1.79(1H, m), 2.40-2.48(2H, m), 2.86-3.00(2H, m), 3.38-3.43(1H, m), 3.52-3.82(5H, m), 3.86-3.94(1H, m), 4.82(1H, brs), 4.86-4.96(1H, m), 6.54(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.98(1H, t, J=9.2Hz), 9.98(1H, brs).

【0920】

参考例636

(3R*, 4S*)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例43と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.50-1.57(1H, m), 1.83-1.92(1H, m), 2.38(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.1Hz), 2.80-2.91(2H, m), 3.12-3.24(1H, m), 3.34-3.51(1H, m), 3.71-3.79(2H, m), 3.74(3H, s), 3.86-4.09(3H, m), 5.23(2H, brs), 6.55(1H, dd, J

10

20

30

40

50

=9.2Hz, 3.4Hz), 6.74-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.3Hz, 9.2Hz), 7.10-7.14(2H, m).

【0921】

参考例637

(3R*, 4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例530と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15(3H, s), 0.09-0.17(3H, m), 0.76-0.86(9H, m), 1.46(9H, s), 1.47-1.55(1H, m), 1.86-1.97(1H, m), 2.28(1H, brs), 2.57-2.70(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.07-3.39(2H, m), 3.62-3.72(2H, m), 3.73(3H, s), 3.79-3.92(1H, m), 3.93-4.08(2H, m), 5.23(2H, brs), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.6Hz, 9.2Hz), 7.09-7.14(2H, m).

10

【0922】

参考例638

5-((3R*, 4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-[(トリメチルシリル)オキシ]ピペリジン-4-イル)メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例539と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17(3H, s), 0.04(3H, s), 0.05(9H, s), 0.81(9H, s), 1.39-1.45(1H, m), 1.69-1.77(1H, m), 2.62(2H, t, J=7.0Hz), 2.65-2.71(1H, m), 2.79-2.98(4H, m), 3.12-3.17(1H, m), 3.61-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 3.91(1H, d, J=9.4Hz), 5.12-5.32(2H, m), 6.41(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.76(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.6Hz, 9.2Hz), 7.08-7.13(2H, m).

20

【0923】

参考例639

5-[(3R*, 4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11(3H, s), 0.02(3H, s), 0.78(9H, s), 1.60-1.68(1H, m), 2.19-2.27(1H, m), 2.30(1H, brs), 2.59-2.70(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.11-3.27(3H, m), 3.32-3.37(1H, m), 3.73(3H, s), 3.77-3.81(1H, m), 3.82-3.86(1H, m), 4.03-4.09(1H, m), 5.23(2H, brs), 6.49(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.81-6.90(2H, m), 6.98-7.05(2H, m), 7.09-7.16(2H, m).

30

【0924】

参考例640

5-[(3R*, 4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.06(3H, s), 0.01(3H, s), 0.81(9H, s), 1.64-1.71(1H, m), 2.26-2.32(2H, m), 2.61-2.72(2H, m), 2.87-2.92(2H, m), 2.93-2.99(1H, m), 3.03-3.10(1H, m), 3.13-3.19(1H, m), 3.40-3.46(1H, m), 3.76(3H, s), 3.89(1H, d, J=9.0Hz), 3.92-3.95(1H, m), 4.10(1H, d, J=9.0Hz), 5.26(2H, brs), 6.53(1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.75-6.80(2H, m), 6.87(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.97(1H, d, J=8.7Hz), 7.12-7.16(2H, m), 7.19(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.37(1H, d, J=2.5Hz).

40

【0925】

参考例641

5-[(3R*, 4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオ

50

ロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例70と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13(3H, s), 0.01(3H, s), 0.75(9H, s), 1.59-1.64(1H, m), 2.16-2.24(1H, m), 2.30(1H, s), 2.59-2.70(2H, m), 2.83-2.89(2H, m), 3.17-3.31(3H, m), 3.36(1H, dd, J=12.7Hz, 2.2Hz), 3.73(3H, s), 3.75(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.9Hz), 5.23(2H, brs), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.71(1H, dd, J=10.9Hz, 7.7Hz), 6.73-6.77(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.03(1H, dd, J=11.9Hz, 7.0Hz), 7.09-7.14(2H, m).

【0926】

10

参考例642

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル (433mg)、トリメチルシリルアセチレン(0.166mL)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(70mg)、ヨウ化銅(I)(38mg)のN-メチル-2-ピロリドン (3mL)溶液にトリエチルアミン(0.697mL)を加え、50℃で18時間攪拌した。反応液を1規定塩酸に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表記化合物(22

20

2mg)を得た。
¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.25(9H, s), 2.66-2.69(2H, m), 3.03-3.06(2H, m), 3.74(3H, s), 5.22(2H, brs), 6.73-6.79(2H, m), 6.80-6.85(1H, m), 7.08-7.12(3H, m).

【0927】

参考例643

5-エチニル-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-[(トリメチルシリル)エチニル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (220mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M テトラヒドロフラン溶液)(0.692mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

30

トリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表記化合物(16mg)を得た。
¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.66-2.70(2H, m), 3.06-3.09(2H, m), 3.24(1H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, brs), 6.74-6.76(2H, m), 6.83-6.88(1H, m), 7.09-7.15(3H, m).

【0928】

参考例644

5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチニル}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-エチニル-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(166mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にn-ブチルリチウム(1.6M ヘキサン溶液)(0.351mL)を-60℃で滴下し、同温で1時間攪拌した後、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(120mg)のテトラヒドロフラン (1mL)溶液を滴下し、-60℃で2時間、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表記化合物(110mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.97-2.04(2H, m), 2.08-2.12(3H, m), 2.67-2.71(2H, m), 3.04-3.07(2H, m), 3.21-3.31(4H, m), 3.74(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.72-6.77(2H, m), 6.84-6.89(3H, m), 7.08-7.12(3H, m).

【0929】

50

参考例645

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチニル}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.105g)のエタノール(2mL)溶液にパラジウム-炭素エチレンジアミン錯体(パラジウム3.5-6.5%)(50mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触媒をセライトろ過した後、ろ液を濃縮して表記化合物(99mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.69(4H, m), 1.77-1.85(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 2.82-2.85(2H, m), 3.02-3.06(2H, m), 3.33-3.38(2H, m), 3.74(3H, s), 5.21(2H, s), 6.74-6.77(2H, m), 6.81-6.90(4H, m), 7.12(2H, d, J=8.5Hz).

【0930】

参考例646

ジメチルカルバモチオ酸 0-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]

アルゴン雰囲気下、8-フルオロ-5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性)(0.796g)を加え、室温で45分間攪拌した後、塩化ジメチルチオカルバモイル(3.28g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を滴下し、60℃で2.5時間攪拌した。反応液を冷塩化アンモニウム水溶液へ注ぎ、ヘキサンを加えて攪拌した。析出物を濾取し、表記化合物(6.40g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63-2.68(2H, m), 2.68-2.73(2H, m), 3.34(3H, s), 3.45(3H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, brs), 6.67(1H, dd, J=9.0Hz, 3.9Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.91(1H, dd, J=12.4Hz, 9.0Hz), 7.09-7.15(2H, m).

【0931】

参考例647

ジメチルカルバモチオ酸 S-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]

アルゴン雰囲気下、ジメチルカルバモチオ酸 0-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル](3.0g)のジフェニルエーテル(15mL)懸濁液を200℃で5日間攪拌した。反応液にヘキサンを加えて攪拌し、上澄み液を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(1.15g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63-2.70(2H, m), 2.93-3.06(5H, m), 3.10(3H, brs), 3.74(3H, s), 5.20(2H, brs), 6.75-6.79(2H, m), 6.90(1H, dd, J=12.6Hz, 8.6Hz), 7.10-7.14(2H, m), 7.16(1H, dd, J=8.6Hz, 4.7Hz).

【0932】

参考例648

8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-5-スルファニル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、ジメチルカルバモチオ酸 S-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル](1.15g)のメタノール/水(1:1)(20mL)懸濁液へ5規定水酸化ナトリウム水溶液(2.96mL)を加えて3時間加熱還流した。反応液を氷水へ注ぎ、5規定塩酸で弱酸性とし、析出物を濾取した。得られた固体をジクロロメタンに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をヘキサン/ジイソプロピルエーテルで洗浄し、表記化合物(0.83g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63-2.70(2H, m), 2.90-2.97(2H, m), 3.24(1H, s), 3.74(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.73-6.77(2H, m), 6.80(1H, dd, J=12.7Hz, 8.7Hz), 6.98(1H, dd, J=8.7Hz, 4.4Hz), 7.07-7.12(2H, m).

【0933】

参考例649

10

20

30

40

50

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.81(4H, m), 1.99(1H, s), 2.63-2.69(2H, m), 2.97-3.04(4H, m), 3.06-3.11(2H, m), 3.11-3.17(2H, m), 3.71(3H, s), 5.21(2H, brs), 6.72-6.76(2H, m), 6.84-6.91(2H, m), 7.01-7.06(2H, m), 7.07-7.12(2H, m), 7.16(1H, dd, J=8.7Hz, 4.5Hz).

【0934】

参考例650

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキシドピペリジン-4-イル]メチル}スルホニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.25g)のクロロホルム(10mL)懸濁液へm-クロロ過安息香酸(25%含水)(0.419g)を加えて室温で7.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで洗浄した後、酢酸エチルで結晶化させ、表記化合物(0.25g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.85(2H, m), 2.51-2.60(2H, m), 2.63-2.75(2H, m), 2.76-2.86(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.57(2H, s), 4.10-4.21(2H, m), 4.70-5.50(1H, broad signal), 7.37(1H, t, J=9.4Hz), 7.48(1H, dd, J=8.9Hz, 2.2Hz), 7.58(1H, dd, J=8.9Hz, 5.1Hz), 7.64(1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 8.71(1H, t, J=9.2Hz), 10.41(1H, brs). 20

【0935】

参考例651

(3R*,4R*)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(1S*,6S*)-6-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.39g)に40%メチルアミンのメタノール溶液(30mL)を加えて6時間加熱還流した。反応溶媒を留去して、表記化合物を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.49-1.82(4H, m), 2.42(3H, s), 2.47-2.57(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.9Hz), 2.99(2H, t, J=7.9Hz), 3.13-3.52(2H, m), 3.62-4.02(3H, m), 4.06-4.18(1H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.3Hz), 7.66(1H, brs). 30

【0936】

参考例652

8-フルオロ-5-{[(3R*,4R*)-4-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 二塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.81-1.93(1H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.70(3H, brs), 2.89-2.98(2H, m), 3.10-3.30(3H, m), 3.46-3.55(1H, m), 3.56-3.68(1H, m), 4.09-4.25(3H, m), 6.63-6.72(1H, m), 7.03-7.12(1H, m), 8.91(1H, brs), 9.51(1H, brs), 9.59(1H, brs), 9.83(1H, brs), 10.05(1H, brs). 40

【0937】

参考例653

(3R*,4R*)-3-アミノ-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例651と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.49-1.74(3H, m), 1.79-1.91(1H, m), 2.26-2.42(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.9Hz), 2.93-3.06(3H, m), 3.18-3.34(1H, m), 3.47-3.79(2H, m), 3.80-3.98(2H, m), 4.09-4.19(1H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, 50

, J=9.4Hz), 7.57(1H, brs).

【0938】

参考例654

5-[(3R*,4R*)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 二塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.79-1.89(1H, m), 2.29-2.39(1H, m), 2.41-2.49(2H, m), 2.87-2.98(2H, m), 3.09-3.29(2H, m), 3.30-3.62(3H, m), 3.90-3.90(1H, m), 4.01-4.07(1H, m), 4.11-4.18(1H, m), 6.60-6.80(1H, m), 7.01-7.11(1H, m), 8.72(3H, brs), 9.47(1H, brs), 9.69(1H, brs), 10.04(1H, brs).

10

【0939】

参考例655

(3S*,4S*)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、(1S*,6S*)-6-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.5g)及び臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(0.026g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液へ塩化メチルマグネシウム(3Mテトラヒドロフラン溶液)(1.27mL)を0℃で滴下した後、3.5時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.25g)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.99(3H, d, J=7.1Hz), 1.47(9H, s), 1.50-1.57(1H, m), 1.77-1.86(1H, m), 1.86-2.01(1H, m), 2.17(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 2.95-3.03(2H, m), 3.14-3.42(1H, m), 3.45-3.53(1H, m), 3.59-3.66(1H, m), 3.68-4.02(3H, m), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.51(1H, brs).

【0940】

参考例656

8-フルオロ-5-[(3S*,4S*)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.05(3H, d, J=7.2Hz), 1.48-1.56(1H, m), 1.56-1.70(1H, broad signal), 1.83-1.96(2H, m), 2.20(1H, brs), 2.60(1H, dd, J=12.7Hz, 5.6Hz), 2.63-2.67(2H, m), 2.79-2.86(1H, m), 3.00(2H, t, J=7.7Hz), 3.03-3.10(1H, m), 3.21(1H, dd, J=12.7Hz, 3.8Hz), 3.84-3.93(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.57(1H, brs).

30

【0941】

参考例657

(3S*,4R*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

(1S*,6S*)-6-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.4g)のメタノール(5mL)懸濁液へナトリウムメトキシド(5Mメタノール溶液)(1.56mL)を加え、60℃で32時間攪拌した。反応液に酢酸(0.45mL)を加えて溶媒を留去した。残渣へ水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.29g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42-1.52(10H, m), 1.77-1.86(1H, m), 2.32(1H, brs), 2.60-2.68(2H, m), 2.79-2.89(2H, m), 3.03-3.27(3H, m), 3.33(3H, brs), 3.69-4.07(3H, m),

50

3.74(3H, s), 4.08-4.32(1H, m), 5.16-5.28(2H, m), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

【0942】

参考例658

8-フルオロ-5-[(3S*, 4R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44-1.51(1H, m), 1.51-1.70(1H, broad signal), 1.70-1.79(1H, m), 2.27(1H, brs), 2.62-2.67(2H, m), 2.82-2.90(3H, m), 2.94-3.02(1H, m), 3.02-3.09(2H, m), 3.09-3.14(1H, m), 3.31(3H, s), 3.73(1H, d, J=9.0Hz), 3.74(3H, s), 4.03(1H, d, J=9.0Hz), 5.17-5.28(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.74-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

10

【0943】

参考例659

5-[(3S*, 4R*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.68(1H, m), 2.16-2.25(1H, m), 2.37(1H, s), 2.62-2.69(2H, m), 2.85-2.91(2H, m), 3.28(3H, s), 3.31-3.40(2H, m), 3.42-3.48(1H, m), 3.60-3.67(1H, m), 3.74(3H, s), 3.85(1H, d, J=9.1Hz), 3.89-3.97(1H, m), 4.10(1H, d, J=9.1Hz), 5.16-5.28(2H, m), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.58(1H, d, J=2.3Hz), 8.10(1H, d, J=2.3Hz).

20

【0944】

参考例660

(3R*, 4S*)-3-シアノ-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、アセトンシアノヒドリン(0.342mL)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液へ水素化リチウム(0.028g)を加えて室温で2時間攪拌した後、(1S*, 6S*)-6-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.6g)を加え、7時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.53g)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50(9H, s), 1.62-1.70(1H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.50(1H, s), 2.62-2.69(2H, m), 2.77-3.03(3H, m), 3.03-3.31(1H, m), 3.31-3.60(1H, m), 3.74(3H, s), 3.90(1H, d, J=9.4Hz), 3.93-4.49(3H, m), 5.14-5.31(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.87(1H, dd, J=12.5Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

40

【0945】

参考例661

(3R*, 4S*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-カルボニトリル

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.68(2H, m), 1.79-1.88(1H, m), 2.42(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.0Hz), 2.79-2.92(3H, m), 2.95-3.02(1H, m), 3.02-3.11(1H, m), 3.17(1H, dd, J=13.1Hz, 2.2Hz), 3.34(1H, dd, J=13.1Hz, 3.1Hz), 3.74(3H, s), 3.88(1H, d, J=9.

50

4Hz), 4.10(1H, d, J=9.4Hz), 5.17-5.29(2H, m), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.86(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0946】

参考例662

(3R*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-カルボニトリル

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.85(1H, m), 2.19-2.26(1H, m), 2.48(1H, s), 2.68(2H, t, J=7.1Hz), 2.82-2.94(2H, m), 3.09-3.12(1H, m), 3.25-3.33(1H, m), 3.52(1H, dd, J=12.9Hz, 2.8Hz), 3.65-3.72(1H, m), 3.74(3H, s), 3.91-3.97(1H, m), 3.98(1H, d, J=9.4Hz), 4.20(1H, d, J=9.4Hz), 5.16-5.30(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.80(2H, m), 6.88(1H, dd, J=12.5Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m), 7.65(1H, d, J=2.3Hz), 8.15(1H, d, J=2.3Hz).

【0947】

参考例663

(3R*, 4S*)-3-フルオロ-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(1S*, 6S*)-6-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ)メチル)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.51g)に二水素三フッ化テトラブチルアンモニウム(2.0g, 過剰量)を加え、120℃で2日間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(0.36g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.57-1.62(1H, m), 1.78-1.91(1H, m), 2.42-2.48(1H, m), 2.61-2.69(2H, m), 2.79-2.93(2H, m), 3.03-3.49(2H, m), 3.75(3H, m), 3.75-3.79(1H, m), 3.90-4.06(2H, m), 4.21-4.79(2H, m), 5.16-5.29(2H, m), 6.54(1H, dd, J=9.0Hz, 3.3Hz), 6.72-6.79(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.05-7.16(2H, m).

【0948】

参考例664

8-フルオロ-5-[(3R*, 4S*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.80(1H, m), 1.83-1.92(1H, m), 2.56-2.65(2H, m), 2.81-3.02(2H, m), 3.06-3.20(2H, m), 3.44-3.56(1H, m), 3.68(3H, s), 3.81-3.90(1H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.77-4.83(1H, m), 4.88-4.94(1H, m), 5.05-5.16(2H, m), 5.81(1H, brs), 6.72(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.77-6.85(2H, m), 6.99(1H, dd, J=9.1Hz, 4.2Hz), 7.03-7.11(2H, m), 8.66(1H, brs), 9.27(1H, brs).

【0949】

参考例665

5-[(3R*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.68-1.77(1H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.48-2.58(1H, m), 2.61-2.70(2H, m), 2.81-2.94(2H, m), 3.21-3.31(1H, m), 3.44-3.61(1H, m), 3.74(3H, s), 3.75-3.86(2H, m), 4.02-4.13(2H, m), 4.56-4.72(1H, m), 5.16-5.30(2H, m), 6.56(1H,

dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.80(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.10(1H, d, J=2.3Hz).

【0950】

参考例666

4-[(アセチルオキシ)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリジニウム 塩化物

酢酸 (3-メチルピリジン-4-イル)メチル(20.4g)及び4-メトキシベンジルクロリド(15.6 mL)のアセトニトリル(120mL)溶液を100℃で8時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表記化合物(23.1g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.20(3H, s), 2.43(3H, s), 3.75(3H, s), 5.36(2H, s), 5.73(2H, s), 6.96-7.02(2H, m), 7.52-7.58(2H, m), 8.01(1H, d, J=8.0Hz), 9.08(1H, d, J=8.0Hz), 9.16(1H, s).

10

【0951】

参考例667

酢酸 [1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メチル

4-[(アセチルオキシ)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-3-メチルピリジニウム 塩化物(23.1g)のメタノール(200mL)溶液に-20℃で水素化ホウ素ナトリウム(8.86g)を加え、同温で30分攪拌した。反応液に水を加え、終夜攪拌した後、溶媒を留去して、酢酸エチルを加えて不溶物を濾別した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(6.8g)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66(3H, s), 2.05(3H, s), 2.13-2.22(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.2Hz), 2.84-2.90(2H, m), 3.49-3.54(2H, m), 3.81(3H, s), 4.57-4.61(2H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.22-7.29(2H, m).

【0952】

参考例668

4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

酢酸 [1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メチル(0.33g)のジクロロメタン(10mL)溶液へ、2-クロロエチルクロロホルメート(0.19mL)を加えて50℃で5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にメタノール(10mL)を加えて70℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をメタノール(10mL)に溶解させた後、トリエチルアミン(0.48mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.39mL)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加えて1時間攪拌した後、2Mクエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(0.20g)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.50-1.65(2H, m), 1.71(3H, s), 2.20-2.30(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 4.16(2H, brs).

【0953】

参考例669

4-(クロロメチル)-5-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

40

4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(3.57g)のアセトニトリル(50mL)溶液に0℃でトリエチルアミン(3.06mL)、メタンスルホニルクロリド(1.46mL)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(2.53g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.74(3H, s), 2.15-2.28(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.73-3.86(2H, m), 4.07-4.12(2H, m).

【0954】

参考例670

50

4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-5-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.69(3H, brs), 2.16-2.26(2H, m), 2.58-2.66(2H, m), 2.81-2.89(2H, m), 2.44-2.54(2H, m), 3.74(3H, s), 3.76-3.84(2H, m), 4.42-4.47(2H, m), 5.18-5.26(2H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0955】

参考例671

(1S*, 6S*)-6-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-メチル-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

10

参考例633と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37(3H, s), 1.46(9H, s), 2.02-2.20(2H, m), 2.60-2.69(2H, m), 2.81-2.95(2H, m), 3.14-3.47(2H, m), 3.48-3.76(2H, m), 3.74(3H, s), 3.93-4.08(2H, m), 5.17-5.29(2H, brs), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.4Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0956】

参考例672

(3S*, 4S*)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

参考例499と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.64(3H, s), 1.66-1.75(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 2.58-2.71(2H, m), 2.73-2.92(3H, m), 2.93-3.00(1H, m), 3.02-3.26(2H, m), 3.65-3.84(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96-4.09(1H, m), 4.13-4.18(1H, m), 5.12-5.33(2H, m), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0957】

参考例673

5-[(3S*, 4S*)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

30

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.22(3H, s), 1.93-2.08(2H, m), 2.55-2.65(2H, m), 2.77-3.12(6H, m), 3.38-3.50(2H, m), 3.68(3H, s), 3.78-3.85(1H, m), 4.11-4.19(1H, m), 5.10(2H, brs), 6.77(1H, dd, J=9.4Hz, 3.3Hz), 6.78-6.86(2H, m), 6.99(1H, dd, J=13.1Hz, 9.1Hz), 7.04-7.12(2H, m), 8.81(1H, brs), 8.95(1H, brs).

【0958】

参考例674

5-[(3S*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37(3H, s), 1.86-1.96(1H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.61-2.69(2H, m), 2.84-2.93(2H, m), 3.05(1H, brs), 3.31-3.51(4H, m), 3.60-3.74(1H, m), 3.75(3H, s), 3.93(1H, d, J=9.4Hz), 4.14(1H, d, J=9.4Hz), 5.14-5.32(2H, m), 6.58(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80(2H, m), 6.86(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.17(2H, m), 7.63(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【0959】

参考例675

50

5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[(3S*,4S*)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(0.36g)、1-ブromo-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(0.19g)、トリエチルアミン(0.16mL)及び炭酸セシウム(0.72g)のトルエン(6mL)溶液に、窒素雰囲気下、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(41mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(20mg)を加えて100℃で終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(42mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, s), 1.89-2.05(2H, m), 2.59-2.72(2H, m), 2.79-3.08(6H, m), 3.09-3.15(2H, m), 3.74(3H, s), 3.89(1H, d, J=9.2Hz), 4.17(1H, d, J=9.2Hz), 5.14-5.32(2H, m), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80(2H, m), 6.82-6.93(2H, m), 7.01-7.08(2H, m), 7.09-7.17(2H, m).

【0960】

参考例676

1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4,4-ジメトキシピペリジン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.98(1H, m), 2.10-2.18(1H, m), 2.80-2.88(1H, m), 3.06-3.22(2H, m), 3.30(3H, s), 3.34(3H, s), 3.39-3.49(1H, m), 4.57-4.71(1H, m), 6.90-6.95(1H, m), 7.02(1H, dd, J=8.9Hz, 5.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz).

【0961】

参考例677

1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.58-2.66(1H, m), 2.81-2.91(1H, m), 3.03-3.16(2H, m), 3.49-3.56(1H, m), 3.85-3.92(1H, m), 5.18(1H, ddd, J=48.0Hz, 10.3Hz, 6.9Hz), 6.95-7.01(1H, m), 7.05(1H, dd, J=8.9Hz, 5.4Hz), 7.19(1H, dd, J=8.2Hz, 2.9Hz).

【0962】

参考例678

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4,4-ジメトキシピペリジン

参考例205と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.98(1H, m), 2.06-2.15(1H, m), 2.86-2.93(1H, m), 3.11-3.26(2H, m), 3.28(3H, s), 3.33(3H, s), 3.55-3.63(1H, m), 4.56-4.69(1H, m), 6.84-6.90(1H, m), 7.00-7.07(2H, m).

【0963】

参考例679

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン

参考例251と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.61-2.68(1H, m), 2.77-2.86(1H, m), 3.09-3.22(2H, m), 3.60-3.67(1H, m), 3.93-4.01(1H, m), 5.05-5.20(1H, m), 6.90-6.95(1H, m), 7.06-7.14(2H, m).

【0964】

参考例680

(3R*,4S*)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

アルゴン雰囲気下、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(2.00g)のジメチルスルホキシド(20mL)溶液へナトリウムtert-ブトキシド(0.834g)を加え、室温で30分間撹拌した後、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン(2.03g)のジメチルスル

10

20

30

40

50

ホキシド(10mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、低極性フラクションから表記化合物(1.03g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.71(1H, m), 2.26-2.35(1H, m), 2.80(1H, dd, J=4.6Hz, 1.9Hz), 3.00(1H, d, J=4.6Hz), 3.16-3.29(2H, m), 3.31-3.50(2H, m), 4.32(1H, ddd, J=48.0Hz, 5.1Hz, 3.1Hz), 6.88-6.94(1H, m), 7.03-7.10(2H, m).

【0965】

参考例681

(3R*, 4R*)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン 10

参考例680の高極性フラクションから表記化合物(0.48g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90-2.03(2H, m), 2.78(1H, dd, J=4.6Hz, 3.4Hz), 3.03(1H, d, J=4.6Hz), 3.16-3.28(2H, m), 3.32-3.47(2H, m), 4.65(1H, ddd, J=48.0Hz, 7.3Hz, 3.9Hz), 6.89-6.94(1H, m), 7.04-7.10(2H, m).

【0966】

参考例682

(3R*, 4S*)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例680および681と同様に反応・精製を行い、低極性フラクションから表記化合物を得た。 20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.74-1.83(1H, m), 2.16-2.26(1H, m), 2.78(1H, dd, J=4.7Hz, 2.1Hz), 3.03(1H, d, J=4.7Hz), 3.08-3.19(2H, m), 3.24-3.43(2H, m), 4.41(1H, ddd, J=48.5Hz, 5.7Hz, 3.4Hz), 6.93-6.98(1H, m), 7.04(1H, dd, J=8.9Hz, 5.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz).

【0967】

参考例683

(3R*, 4R*)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例680および681と同様に反応・精製を行い、高極性フラクションから表記化合物を得た。 30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.90(1H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.78(1H, dd, J=4.8Hz, 2.6Hz), 3.07(1H, d, J=4.8Hz), 3.08-3.17(2H, m), 3.18-3.27(1H, m), 3.37-3.46(1H, m), 4.75(1H, ddd, J=47.9Hz, 8.3Hz, 4.1Hz), 6.93-6.99(1H, m), 7.05(1H, dd, J=8.9Hz, 5.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz).

【0968】

参考例684

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

アルゴン雰囲気下、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(1g)、クロロトリメチルシラン(1.55mL)、トリエチルアミン(2.84mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を70℃で15時間攪拌した後、溶媒を濃縮した。残渣へ水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(1.28g)を得た。 40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.21(9H, s), 2.18-2.25(2H, m), 3.27-3.34(2H, m), 3.62-3.68(2H, m), 4.86-4.90(1H, m), 6.83-6.91(2H, m).

【0969】

参考例685

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン

アルゴン雰囲気下、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(トリメチルシリル)オ 50

キシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(1.28g)のアセトニトリル(15mL)溶液へ1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロボラート)(1.57g)を氷冷下に加え、同温で1時間、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.76g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.65(1H, m), 2.74-2.84(1H, m), 3.38-3.50(3H, m), 3.78-3.86(1H, m), 5.08(1H, ddd, J=48.3Hz, 10.1Hz, 6.8Hz), 6.90-6.99(2H, m).

【0970】

参考例686

10

(3R*,4S*)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例680および681と同様に反応・精製を行い、低極性フラクションから表記化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.72(1H, m), 2.18-2.26(1H, m), 2.77(1H, dd, J=4.7Hz, 2.0Hz), 2.99(1H, d, J=4.7Hz), 3.20-3.28(1H, m), 3.30-3.44(2H, m), 3.52-3.63(1H, m), 4.29(1H, ddd, J=48.5Hz, 5.6Hz, 3.2Hz), 6.86-6.93(2H, m).

【0971】

参考例687

20

(3R*,4R*)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例680および681と同様に反応・精製を行い、高極性フラクションから表記化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.90(1H, m), 1.97-2.05(1H, m), 2.76(1H, dd, J=4.7Hz, 3.7Hz), 3.00(1H, d, J=4.7Hz), 3.15-3.22(1H, m), 3.34-3.54(3H, m), 4.56(1H, ddd, J=48.3Hz, 6.9Hz, 3.9Hz), 6.86-6.94(2H, m).

【0972】

参考例688

(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン

アルゴン雰囲気下、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(2.0g)及び炭酸ナトリウム(1.01g)のテトラヒドロフラン(10mL)懸濁液へ、9-epi-9-アミノ-9-デオキシジヒドロキニジン(9-epi-DHQDA)(0.413 g)、トリクロロ酢酸(0.218g)及び水(0.023mL)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を-20℃で加えて10分間攪拌した後、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(3.12g)を加え、同温で16時間、-10℃で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(1.26g)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57-2.65(1H, m), 2.75-2.84(1H, m), 3.38-3.50(3H, m), 3.78-3.86(1H, m), 5.00-5.16(1H, m), 6.92-6.98(2H, m).

【0973】

40

参考例689

(3S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン

触媒として9-epi-9-アミノ-9-デオキシジヒドロキニン(9-epi-DHQA)を用いて参考例688と同様の操作を行い、表記化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57-2.65(1H, m), 2.75-2.84(1H, m), 3.38-3.50(3H, m), 3.78-3.86(1H, m), 5.00-5.16(1H, m), 6.92-6.98(2H, m).

【0974】

参考例690

(3S,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

50

(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン(1.20g)を用いて、参考例680および681と同様に反応・精製を行い、低極性フラクションから得られた物質をエタノール／水で再結晶して表記化合物(0.47g, 97%ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.72(1H, m), 2.18-2.26(1H, m), 2.77(1H, dd, J=4.7Hz, 2.0Hz), 2.99(1H, d, J=4.7Hz), 3.20-3.28(1H, m), 3.30-3.44(2H, m), 3.52-3.63(1H, m), 4.29(1H, ddd, J=48.5Hz, 5.6Hz, 3.2Hz), 6.86-6.93(2H, m).

【0975】

参考例691

(3R,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

10

参考例690の高極性フラクションから得られた物質をヘキサンで再結晶して表記化合物(0.24g, 91%ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.90(1H, m), 1.97-2.05(1H, m), 2.76(1H, dd, J=4.7Hz, 3.7Hz), 3.00(1H, d, J=4.7Hz), 3.15-3.22(1H, m), 3.34-3.54(3H, m), 4.56(1H, ddd, J=48.3Hz, 6.9Hz, 3.9Hz), 6.86-6.94(2H, m).

【0976】

参考例692

(3R,4S)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

(3S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピペリジン-4-オン(1.19g)を用いて、参考例680および681と同様に反応・精製を行い、低極性フラクションから得られた物質をエタノール／水で再結晶して表記化合物(0.43g, 96%ee)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.72(1H, m), 2.18-2.26(1H, m), 2.77(1H, dd, J=4.7Hz, 2.0Hz), 2.99(1H, d, J=4.7Hz), 3.20-3.28(1H, m), 3.30-3.44(2H, m), 3.52-3.63(1H, m), 4.29(1H, ddd, J=48.5Hz, 5.6Hz, 3.2Hz), 6.86-6.93(2H, m).

【0977】

参考例693

(3S,4S)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例692の高極性フラクションから得られた物質をエタノール／水で再結晶して表記化合物(0.22g, 86%ee)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.90(1H, m), 1.97-2.05(1H, m), 2.76(1H, dd, J=4.7Hz, 3.7Hz), 3.00(1H, d, J=4.7Hz), 3.15-3.22(1H, m), 3.34-3.54(3H, m), 4.56(1H, ddd, J=48.3Hz, 6.9Hz, 3.9Hz), 6.86-6.94(2H, m).

【0978】

参考例694

(3R*,4R*)-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピペリジン-3-オール
(3R*,4R*)-1-ベンジル-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピペリジン-3-オール(11.6g)のエタノール(100mL)溶液へ、20%水酸化パラジウム-炭素(1.16g, 10 wt%)を加え、水素雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却して、水酸化パラジウムをセライト濾過し、濾液の溶媒を留去して、表記化合物(8.66g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.09(3H, s), 0.10(3H, s), 0.91(9H, s), 1.00-1.13(1H, m), 1.45-1.72(3H, m), 2.42(1H, dd, J=11.7Hz, 10.0Hz), 2.56(1H, dt, J=2.8Hz, 12.3Hz), 2.97-3.04(1H, m), 3.17-3.24(1H, m), 3.50-3.58(1H, m), 3.62(1H, t, J=9.6Hz), 3.69-3.77(1H, m), 3.94-4.30(1H, m).

【0979】

参考例695

(3R*,4R*)-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-オール

参考例68と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.11(3H, s), 0.12(3H, s), 0.92(9H, s), 1.35-1.48(1H, m), 1.59-1.76(2H, m), 2.50(1H, dd, J=10.8Hz, 9.8Hz), 2.59(1H, dt, J=2.6Hz, 11.8Hz), 3.26-3.35(1H, m), 3.43-3.51(1H, m), 3.71(1H, t, J=9.6Hz), 3.79-3.90(2H, m), 4.16-4.20(1H, m), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 7.35(1H, d, J=2.3Hz).

【0980】

参考例696

(3R^{*}, 4R^{*})-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-オール
(3R^{*}, 4R^{*})-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-オール(1.67g)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液へ、1Mテトラブチルアンモニウムフロオリドのテトラヒドロフラン(5.1mL)溶液を加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(1.11g)を得た。

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40-1.54(1H, m), 1.66-1.79(2H, m), 2.36-2.34(1H, m), 2.53(1H, dd, J=10.8Hz, 9.7Hz), 2.62(1H, dt, J=2.5Hz, 11.7Hz), 3.12-3.19(1H, m), 3.26-3.34(1H, m), 3.42-3.49(1H, m), 3.75-3.93(3H, m), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz).

【0981】

参考例697

20

4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R^{*}, 4R^{*})-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル

(3R^{*}, 4R^{*})-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-オール(1.11g)のジクロロメタン(12mL)溶液へ、0℃で塩化パラトルエンスルホン(0.84g)、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-ジアミノプロパン(0.94mL)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(1.0g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.77(2H, m), 1.81-1.87(1H, m), 2.05-2.10(1H, m), 2.46(3H, m), 2.48-2.64(2H, m), 3.21-3.29(1H, m), 3.40-3.48(1H, m), 3.71-3.81(1H, m), 4.14-4.20(1H, m), 4.23-4.30(1H, m), 6.92(1H, d, J=8.6Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.35(1H, d, J=2.4Hz), 7.36-7.40(2H, m), 7.80-7.85(2H, m).

30

【0982】

参考例698

(3R^{*}, 4R^{*})-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-オール

参考例68と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.11(3H, s), 0.12(3H, s), 0.92(9H, s), 1.33-1.45(1H, m), 1.58-1.75(2H, m), 2.52(1H, t, J=10.5Hz), 2.63(1H, dt, J=2.5Hz, 12.0Hz), 3.34-3.41(1H, m), 3.49-3.56(1H, m), 3.69(1H, t, J=9.7Hz), 3.78-3.87(2H, m), 4.17-4.20(1H, m), 6.83-6.91(1H, m), 7.00-7.07(2H, m).

40

【0983】

参考例699

(3R^{*}, 4R^{*})-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-オール

参考例696と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37-1.51(1H, m), 1.65-1.77(2H, m), 2.18-2.29(1H, m), 2.55(1H, t, J=10.5Hz), 2.65(1H, dt, J=2.6Hz, 12.0Hz), 3.05-3.08(1H, m), 3.33-3.40(1H, m), 3.48-3.56(1H, m), 3.73-3.91(3H, m), 6.84-6.91(1H, m), 7.05-7.08(2H, m).

【0984】

50

参考例700

4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R^{*},4R^{*})-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチルエステル

参考例697と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57-1.75(2H, m), 1.78-1.85(1H, m), 2.06-2.11(1H, m), 2.46(3H, m), 2.47-2.66(2H, m), 3.28-3.36(1H, m), 3.47-3.53(1H, m), 3.69-3.79(1H, m), 4.13-4.19(1H, m), 4.24-4.30(1H, m), 6.80-6.87(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.78-7.84(2H, m).

【0985】

参考例701

10

(3R^{*},4R^{*})-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-3-オール

参考例68と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.11(3H, s), 0.12(3H, s), 0.92(9H, s), 1.31-1.44(1H, m), 1.58-1.75(2H, m), 2.50(1H, t, J=10.6Hz), 2.64(1H, dt, J=2.5Hz, 12.0Hz), 3.35-3.43(1H, m), 3.52-3.59(1H, m), 3.68(1H, t, J=9.6Hz), 3.77-3.85(2H, m), 4.16-4.19(1H, m), 6.73(1H, dd, J=10.7Hz, 7.6Hz), 7.05(1H, dd, J=11.6Hz, 6.9Hz).

【0986】

参考例702

20

(3R^{*},4R^{*})-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3-オール

参考例696と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.37-1.50(1H, m), 1.66-1.78(2H, m), 2.15-2.24(1H, m), 2.53(1H, t, J=10.5Hz), 2.65(1H, dt, J=2.6Hz, 12.1Hz), 3.16-3.23(1H, m), 3.35-3.43(1H, m), 3.51-3.59(1H, m), 3.73-3.90(3H, m), 6.73(1H, dd, J=10.6Hz, 7.6Hz), 7.06(1H, d, J=11.6Hz, 6.9Hz).

【0987】

参考例703

30

4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R^{*},4R^{*})-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル

参考例697と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.75(2H, m), 1.78-1.86(1H, m), 2.04-2.08(1H, m), 2.46(3H, m), 2.47-2.64(2H, m), 3.31-3.39(1H, m), 3.50-3.57(1H, m), 3.69-3.78(1H, m), 4.11-4.18(1H, m), 4.26-4.32(1H, m), 6.70(1H, dd, J=10.6Hz, 7.6Hz), 7.06(1H, dd, J=11.5Hz, 6.8Hz), 7.33-7.40(2H, m), 7.78-7.84(2H, m).

【0988】

参考例704

40

4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.35(2H, m), 1.47(9H, s), 1.75-1.83(2H, m), 1.90-2.03(1H, m), 2.59-2.66(2H, m), 2.69-2.83(2H, m), 2.98(2H, t, J=7.7Hz), 3.78(2H, d, J=6.3Hz), 4.05-4.28(2H, m), 6.43(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.51(1H, brs).

【0989】

参考例705

8-フルオロ-5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.36(2H, m), 1.49-1.77(1H, broad signal), 1.77-1.84(2H, m), 1.87-1.99(1H, m), 2.58-2.70(4H, m), 2.99(2H, t, J=7.7Hz), 3.09-3.17(2H, m)

50

), 3.77(2H, d, J=6.3Hz), 6.43(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.89(1H, t, J=9.5Hz), 7.53(1H, brs).

【0990】

参考例706

(3S*,4S*)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42-1.46(1H, m), 1.47(9H, s), 1.77-1.85(1H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.41-2.52(1H, m), 2.53-2.83(4H, m), 2.89-3.03(2H, m), 3.57-3.67(1H, m), 4.00-4.42(4H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.91(1H, t, J=9.4Hz), 7.59(1H, brs).

10

【0991】

参考例707

8-フルオロ-5-{[(3S*,4S*)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.79(1H, m), 1.83-1.91(1H, m), 1.92-1.99(1H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.58-2.69(1H, m), 2.81-2.94(3H, m), 3.19-3.30(2H, m), 3.42-3.46(1H, m), 3.72-3.80(1H, m), 4.00-4.07(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.4Hz), 8.83-8.95(1H, m), 8.97-9.08(1H, m), 10.04(1H, brs).

20

【0992】

参考例708

4-ニトロ安息香酸 (3R*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-3-イル

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液へ、4-ニトロ安息香酸(0.49g)、トリフェニルホスフィン(0.89g)及びアゾジカルボン酸ジエチル(1.55mL)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(1.0g)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.92(1H, m), 2.12-2.22(1H, m), 2.41-2.50(1H, m), 2.61(2H, d, J=7.7Hz), 2.92-3.03(2H, m), 3.05-3.12(1H, m), 3.13-3.18(1H, m), 3.91-3.96(2H, m), 4.00-4.07(1H, m), 4.32-4.39(1H, m), 5.53-5.56(1H, m), 6.39(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.84(1H, t, J=9.5Hz), 7.46(1H, d, J=2.3Hz), 7.59(1H, brs), 8.04-8.08(3H, m), 8.22-8.26(2H, m).

【0993】

参考例709

(3R*,4R*)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例495と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.36-1.45(1H, m), 1.46(9H, s), 1.74-1.93(2H, m), 2.36-2.48(1H, m), 2.50-2.92(6H, m), 3.55-3.66(1H, m), 3.74(3H, s), 3.96-4.39(4H, m), 5.15-5.31(2H, m), 6.53(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.2Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【0994】

参考例710

8-フルオロ-5-{[(3R*,4R*)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.98(3H, m), 2.55-2.69(3H, m), 2.79-2.93(3H, m), 3.

50

18-3.28(2H, m), 3.68(3H, s), 3.70-3.81(1H, m), 3.97-4.03(2H, m), 5.04-5.16(2H, m), 5.45-5.55(1H, m), 6.71(1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.78-6.84(2H, m), 6.98(1H, dd, J=13.1Hz, 9.1Hz), 7.03-7.10(2H, m), 8.86-9.26(2H, m).

【0995】

参考例711

5-[(3R*,4R*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例526と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.78(1H, m), 1.87-1.98(2H, m), 2.41-2.45(1H, m), 2.54-2.73(4H, m), 2.79-2.95(2H, m), 3.28-3.36(1H, m), 3.47-3.54(1H, m), 3.74(3H, s), 3.86-3.95(1H, m), 4.01-4.16(2H, m), 5.15-5.32(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4H), 6.73-6.80(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.94(1H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.19(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.37(1H, d, J=2.4Hz).

10

【0996】

参考例712

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例526と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.77(1H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.31-2.35(1H, m), 2.55-2.75(4H, m), 2.81-2.93(2H, m), 3.36-3.43(1H, m), 3.53-3.60(1H, m), 3.74(3H, s), 3.84-3.94(1H, m), 4.02-4.12(2H, m), 5.18-5.30(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4H), 6.73-6.79(2H, m), 6.80-6.92(2H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.10-7.16(2H, m).

20

【0997】

参考例713

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例526と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55-1.76(2H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.41-2.49(1H, m), 2.56-2.73(3H, m), 2.80-2.89(2H, m), 3.33-3.39(1H, m), 3.46-3.62(2H, m), 3.68(3H, s), 3.96-4.04(1H, m), 4.06-4.13(1H, m), 5.04-5.16(3H, m), 6.70(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4H), 6.77-6.84(2H, m), 6.98(1H, dd, J=13.2Hz, 9.1Hz), 7.02-7.13(3H, m), 7.50(1H, d, J=12.1Hz, 7.1Hz).

30

【0998】

参考例714

5-[[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、5-[[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.35g)、ヨウ化メチル(0.078mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(7 mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性)(0.030g)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.33g)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.89(2H, m), 1.98-2.04(2H, m), 2.61-2.68(2H, m), 2.87-2.94(2H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.32(3H, s), 3.54-3.61(2H, m), 3.74(3H, s), 3.87(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.17(2H, m), 7.59(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【0999】

参考例715

50

8-フルオロ-5-{{4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、-70℃で4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル (1.50g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液へ水素化トリエチルホウ素ナトリウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(6.05mL)を滴下し、徐々に室温まで昇温させながら9時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 1-tert-ブチル (アルコール体)を得た。得られたアルコール体を酢酸エチル(4mL)に溶解し、4規定塩酸/酢酸エチル(4mL)を加え、室温で2時間攪拌した後、溶媒留去した。残渣を水に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル: ジクロロメタン/メタノール)で精製して表記化合物(0.15g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.63(4H, m), 1.63-1.74(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.81-2.91(6H, m), 3.71(2H, s), 3.74(3H, s), 3.84(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.11-7.15(2H, m).

【1000】

参考例716

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-1.73(1H, m), 1.75-1.82(4H, m), 2.60-2.68(2H, m), 2.82-2.89(2H, m), 3.28-3.35(4H, s), 3.74(3H, s), 3.77(2H, brs), 3.91(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.11-7.16(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【1001】

参考例717

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸メチル

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.86g)の1,4-ジオキサ(8mL)溶液へトリエチルアミン(0.214mL)、ジフェニルホスホリルアジド(0.331mL)を加え、2時間還流した。溶媒を留去し、残渣にメタノール(20mL)を加え、15時間還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.82g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.00(2H, m), 2.22-2.30(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.83-2.89(2H, m), 3.09-3.17(2H, m), 3.56-3.60(2H, m), 3.61(3H, s), 3.74(3H, s), 4.08(2H, s), 4.64(1H, s), 5.22(2H, brs), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.61(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1002】

参考例718

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸メチル

[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸メチル(0.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液へヨウ化メチル(0.061mL)を加えた後、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性)(0.032g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.31g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.08-2.18(2H, m), 2.60-2.68(4H, m), 2.81-2.87(2H, m), 3.07(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.44-3.51(2H, m), 3.64(3H, s), 3.74(3H, s), 4.18(2H, s), 5.22(2H, brs), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1003】

参考例719

[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸メチル

参考例119と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.10-2.19(2H, m), 2.61-2.71(4H, m), 2.97(2H, t, J=7.7Hz), 3.10(3H, s), 3.18-3.27(2H, m), 3.46-3.53(2H, m), 3.66(3H, s), 4.23(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.48(1H, brs), 7.61(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1004】

参考例720

5-{{[4-(アミノオキシ)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、5-{{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.694g)のN,N-ジメチルホルムアミド(7mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(55%油性)(0.059g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に、氷冷下、0-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン(0.32g)を加え、同温で30分間、室温で18時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.30g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.87(2H, m), 2.06-2.13(2H, m), 2.61-2.68(2H, m), 2.88-2.94(2H, m), 3.11-3.19(2H, m), 3.53-3.61(2H, m), 3.74(3H, s), 3.95(2H, s), 4.95(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.59(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1005】

参考例721

5-フルオロ-2-[4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(1.0g)の水(10mL)溶液へ5規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣へ2,5-ジフルオロベンゾニトリル(0.463g)、炭酸カリウム(0.460g)、N-メチル-2-ピロリドン(5mL)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.83g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-2.01(4H, m), 2.02(1H, s), 2.63-2.69(2H, m), 2.86-2.92(2H, m), 3.16-3.25(2H, m), 3.28-3.34(2H, m), 3.74(3H, s), 3.82(2H, s), 5.24(2H, brs), 6.53(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.85(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.06(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.6Hz), 7.11-7.16(2H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.28(1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 3.0Hz).

【1006】

参考例722

5-フルオロ-2-[4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボニトリル

10

参考例721と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.91(4H, m), 2.05(1H, s), 2.63-2.69(2H, m), 2.84-2.91(2H, m), 3.42-3.51(2H, m), 3.74(3H, s), 3.80(2H, s), 3.99-4.07(2H, m), 5.23(2H, brs), 6.51(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.78(2H, m), 6.84(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m), 7.54(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 3.1Hz), 8.24(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

【1007】

参考例723

2-[4-(アミノオキシ)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]-5-フルオロベンズニトリル

20

参考例720と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.94(2H, m), 2.13-2.20(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 2.88-2.95(2H, m), 3.02-3.10(2H, m), 3.24-3.30(2H, m), 3.74(3H, s), 3.96(2H, s), 4.95(2H, s), 5.24(2H, brs), 6.56(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.03(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.6Hz), 7.11-7.16(2H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.28(1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 3.0Hz).

【1008】

参考例724

2-[4-(アミノオキシ)-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]-5-フルオロピリジン-3-カルボニトリル

30

参考例720と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74-1.84(2H, m), 2.09-2.17(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.86-2.93(2H, m), 3.28-3.38(2H, m), 3.74(3H, s), 3.94(2H, s), 3.94-4.01(2H, m), 4.97(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.54(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.83(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.53(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 3.1Hz), 8.24(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

【1009】

参考例725

4-シアノ-4-({[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

参考例59と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47(9H, s), 1.55-1.63(2H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.63-2.69(2H, m), 2.86-2.94(2H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.74(3H, s), 3.90(2H, s), 4.05-4.40(2H, m), 5.23(2H, brs), 6.45(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.15(2H, m).

【1010】

参考例726

4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル

50

4-シアノ-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.92g)、アニソール(0.382mL)ヘトリフルオロ酢酸(10mL)を加え、65-70℃で2時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣へ酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。得られた固体を水(20mL)に懸濁し、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.35mL)を加えた後、不溶物を濾取し、表記化合物(0.46g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55-1.69(3H, m), 2.06-2.12(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 2.99-3.08(4H, m), 3.11-3.18(2H, m), 3.94(2H, s), 6.42(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.51(1H, brs).

【1011】

参考例727

5-{[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸(397mg)のテトラヒドロフラン(8mL)懸濁液ヘトリエチルアミン(0.104mL)を加え、クロロ炭酸エチル(0.068mL)を氷冷下で滴下し、1時間攪拌した。析出物を濾別し、濾液へ水素化ホウ素ナトリウム(77mg)の水(3mL)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表記化合物(304mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70(1H, t, J=5.6Hz), 1.77-1.86(4H, m), 2.63-2.66(2H, m), 2.84-2.87(2H, m), 3.01(4H, t, J=5.5Hz), 3.74(3H, s), 3.77(2H, d, J=5.5Hz), 3.91(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.57(1H, dd, 9.2Hz, 3.2Hz), 6.77(2H, d, 8.7Hz), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.96(1H, d, J=8.6Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz).

【1012】

参考例728

(3S*,4S*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(3S*,4S*)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.06g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液へ、ナトリウム tert-ブトキシド(0.23g)を加えて室温で30分攪拌した。同温度でヨウ化メチル(0.15mL)及びN-メチル-2-ピロリドン(2mL)を加えて室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、表記化合物(0.40g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48(9H, s), 1.68-1.76(1H, m), 1.77-1.89(1H, m), 2.36-2.42(1H, m), 2.60-2.68(2H, m), 2.78-3.02(3H, m), 3.08-3.19(1H, m), 3.33-3.40(1H, m), 3.38(3H, m), 3.64-3.71(1H, m), 3.74(3H, s), 3.78-3.90(1H, m), 3.91-3.96(1H, m), 4.16-4.40(1H, m), 5.16-5.28(2H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.83(1H, dd, J=12.7Hz, 9.0Hz), 7.09-7.16(2H, m).

【1013】

参考例729

8-フルオロ-5-{[(3S*,4S*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

参考例456と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.79(1H, m), 1.93-2.06(1H, m), 2.59-2.60(2H, m), 2.83-3.06(4H, m), 3.09-3.19(1H, m), 3.25(3H, s), 3.56-3.61(1H, m), 3.68(3H, s), 3.70-3.76(1H, m), 3.99-4.20(2H, m), 5.04-5.15(2H, m), 5.22(1H, brs), 6.70(1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.77-6.84(2H, m), 7.00(1H, dd, J=13.0Hz, 9.1Hz), 7.04-7.10(2H,

10

20

30

40

50

m), 8.76(1H, brs), 8.93(1H, brs).

【1014】

参考例730

5-[(3S*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例66と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.87(1H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.42-2.46(1H, m), 2.61-2.68(2H, m), 2.81-2.94(2H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.39(3H, s), 3.62-3.69(2H, m), 3.72-3.77(1H, m), 3.74(3H, s), 3.91-4.02(2H, m), 5.18-5.28(2H, m), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.8Hz, 9.0Hz), 7.10-7.17(2H, m), 7.62(1H, d, J=2.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.3Hz).

10

【1015】

参考例731

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-エチリデンピペリジン

エチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.81g)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に、0°Cでn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)(3.05mL)を滴下し、10分間攪拌した後、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(1g)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより表記化合物(852mg)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61(3H, d, J=6.9Hz), 2.26-2.36(4H, m), 3.09-3.21(4H, m), 5.25-5.30(1H, m), 6.82-6.89(2H, m).

【1016】

参考例732

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-オール

参考例504と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, d, J=6.6Hz), 1.57-1.62(1H, m), 1.67-1.81(3H, m), 1.86-1.89(2H, m), 3.06(2H, d, J=11.8Hz), 3.36-3.44(2H, m), 3.60-3.66(1H, m), 6.83-6.90(2H, m).

30

【1017】

参考例733

4-メチルベンゼンスルホン酸 1-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル

参考例697と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26(3H, d, J=6.4Hz), 1.50-1.57(1H, m), 1.62-1.67(4H, m), 2.46(3H, s), 2.95-3.03(2H, m), 3.31-3.39(2H, m), 4.51(1H, q, J=6.4Hz), 6.82-6.89(2H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.0Hz).

【1018】

40

参考例734

(3R*,5R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,5-ジヒドロキシピペリジン-4-オン

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(5.00g)とDL-プロリン(0.703g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)懸濁液に、0°Cでニトロソベンゼン(2.18g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液を5時間かけて加えた後、同温で2時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(50mL)に溶解させ、0°Cで硫酸銅(II)(0.975g)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した

50

。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)に付し、表記化合物を得た。なお、この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.26-3.30(2H, m), 3.59-3.63(2H, m), 4.57-4.59(2H, m), 6.95-7.00(2H, m).

【1019】

参考例735

(4R*, 8R*)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオール

参考例623と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.01(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.94(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.08-3.16(2H, m), 3.38-3.43(1H, m), 3.50-3.52(1H, m), 3.65-3.70(1H, m), 4.12-4.17(1H, m), 6.90-6.98(2H, m).

【1020】

参考例736

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン(1.01mL)のテトラヒドロフラン (20 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、 -30°C で2M イソプロピルマグネシウムクロリド テトラヒドロフラン溶液 (4.29mL)を滴下し、 -30 から -20°C で5分間、室温で2時間攪拌した。反応液に、 -5°C で1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (1.47g)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(1.16g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.74(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 1.97(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 2.04-2.16(2H, m), 2.26-2.39(2H, m), 3.99(4H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.12(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.48(1H, t, $J=8.7\text{Hz}$).

【1021】

参考例737

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキサノン

アルゴン雰囲気下、8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(6.51g)のN,N-ジメチルホルムアミド (65ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(油中50%)(2.18 g)を加え、同温で30分間攪拌した後、 α -クロロ-4-メトキシトルエン(6.16mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (油状物、9.06g)を得た。上記油状物をテトラヒドロフラン(130mL)に溶解させ、5規定塩酸(33mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(7.64 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.21-2.42(4H, m), 2.55-2.66(2H, m), 2.76-2.90(2H, m), 3.81(3H, s), 4.23(2H, s), 6.85-6.93(2H, m), 7.13(1H, dd, $J=11.7\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.17(1H, m), 7.22-7.29(2H, m), 7.40(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$).

【1022】

参考例738

6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

参考例623と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.15-1.23(2H, m), 2.15-2.26(2H, m), 2.29-2.38(2H, m), 2.38-2.50(2H, m), 2.71(2H, s), 3.81(3H, s), 4.12(2H, s), 6.84-6.93(2H, m), 7.05-7.13

(1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 7.13-7.18(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.22-7.30(2H, m), 7.38(1H, t, J=8.5Hz).

【1023】

参考例739

4-クロロ-2-フルオロ-1-{1-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-メチリデンシクロヘキシル}ベンゼン

メチルトリフェニルホスホニウム 臭化物 (5.59g)のテトラヒドロフラン (42mL)懸濁液に、アルゴン雰囲気下、カリウム tert-ブトキシド(1.55g)を加え、室温で1時間攪拌した後、4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキサノン(4.36g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(3.90g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-2.00(2H, m), 2.17-2.27(2H, m), 2.30-2.40(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 3.80(3H, s), 4.16(2H, s), 4.65-4.71(2H, m), 6.83-6.90(2H, m), 7.08(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.10-7.16(1H, m), 7.21-7.28(2H, m), 7.36 (1H, t, J=8.5Hz).

【1024】

参考例740

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキサノール

4-クロロ-2-フルオロ-1-{1-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-メチリデンシクロヘキシル}ベンゼン(0.30g)のアセトン/水 (6mL/1.5mL)溶液にN-メチルモルホリン(0.24 g)及びオスミウムテトロキシド固定化触媒I(含量: 7%)(0.030g, 8.31マイクロモル)を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過し、濾液を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(0.28g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.51-1.68(2H, m), 1.69-1.86(2H, m), 1.86-2.30(6H, m), 3.49(0.6H, d, J=5.1Hz), 3.63(1.4H, d, J=5.4Hz), 3.80(3H, s), 4.09(0.6H, s), 4.14(1.4H, s), 6.83(2H, m), 7.09(1H, dd, J=11.9Hz, 2.1Hz), 7.13(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.17-7.28(2H, m), 7.32-7.42(1H, m).

【1025】

参考例741

4-メチルベンゼンスルホン酸 {cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メチル

参考例697と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.71(2H, m), 1.80-2.00(4H, m), 2.11(1H, s), 2.12-2.23(2H, m), 2.45(3H, s), 3.80(3H, s), 4.04(2H, s), 4.10(2H, s), 6.82-6.89(2H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.31(1H, t, J=8.5Hz), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.84(2H, m).

【1026】

参考例742

(3s,6s)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

4-メチルベンゼンスルホン酸 {cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メチル(1.09g)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン(0.36mL)の酢酸エチル (11mL)溶液を室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸

10

20

30

40

50

エチル)で精製し、表記化合物(0.68g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21-1.34(2H, m), 2.07-2.19(2H, m), 2.32-2.47(4H, m), 2.67(2H, s), 3.81(3H, s), 4.16(2H, s), 6.83-6.92(2H, m), 7.11(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.13-7.20(1H, m), 7.22-7.30(2H, m), 7.40(1H, t, J=8.5Hz).

【1027】

参考例743

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(0.30g)及び(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド(0.50g)のテトラヒドロフラン (6mL)溶液を、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(0.25 g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90(2H, t, J=6.5Hz), 2.44-2.49(2H, m), 2.57-2.63(2H, m), 3.99-4.05(4H, m), 5.83-5.87(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.19(1H, t, J=8.4Hz).

【1028】

参考例744

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン(1.18g)の酢酸エチル (12mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、酸化白金(60mg)を加え、水素雰囲気下、室温下で7時間攪拌した。不溶物をろ過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(0.60g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.92(8H, m), 2.82-2.94(1H, m), 3.98(4H, s), 7.04(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.07(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.19(1H, t, J=8.2Hz).

【1029】

参考例745

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサノン

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(2.95g)及び5規定塩酸(15mL)のテトラヒドロフラン (59mL)溶液を、室温で5時間、加熱還流下、5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸カリウム水溶液を入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(1.95g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-2.02(2H, m), 2.13-2.27(2H, m), 2.45-2.60(4H, m), 3.26-3.39(1H, m), 7.02-7.20(3H, m).

【1030】

参考例746

4-クロロ-2-フルオロ-1-(4-メチリデンシクロヘキシル)ベンゼン

参考例739と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44-1.59(2H, m), 1.83-1.99(2H, m), 2.09-2.24(2H, m), 2.38-2.47(2H, m), 2.94-3.05(1H, m), 4.68(2H, t, J=1.7Hz), 7.03(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.06(1H, dd, J=8.3Hz, 2.1Hz), 7.12(1H, t, J=8.1Hz).

【1031】

参考例747

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40-1.65(4H, m), 1.68-1.78(0.5H, m), 1.78-1.91(2.5H, m), 1.91-1.99(1.5H, m), 1.99-2.11(1.5H, m), 2.76-2.99(1H, m), 3.48(0.5H, d, J=5.9Hz), 3.70(1.5H, d, J=5.9Hz), 7.00-7.25(3H, m).

【1032】

10

20

30

40

50

参考例748

4-メチルベンゼンスルホン酸 [cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(1.96g)のジクロロメタン (20mL)溶液に、氷冷下、p-トルエンスルホニルクロリド (1.74g)及びN,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (2.52mL)を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(0.45g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39-1.52(2H, m), 1.63-1.73(2H, m), 1.75-1.92(5H, m), 2.46(3H, s), 2.71-2.87(1H, m), 3.87(2H, s), 7.02(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4Hz, 1.9Hz), 7.18(1H, t, J=8.2Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.77-7.85(2H, m).

【1033】

参考例749

4-メチルベンゼンスルホン酸 [trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(1.96 g)のジクロロメタン (20 mL)溶液に、氷冷下、p-トルエンスルホニルクロリド(1.74g)及びN,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン (2.52mL)を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(1.97g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.29-1.44(2H, m), 1.51-1.68(2H, m), 1.71-1.85(2H, m), 1.88-2.02(2H, m), 2.17(1H, s), 2.46(3H, s), 2.72-2.83(1H, m), 4.12(2H, s), 6.96-7.11(3H, m), 7.38(2H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.89(2H, m).

【1034】

参考例750

(3r,6r)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.48(2H, m), 1.62-1.77(2H, m), 1.94-2.15(4H, m), 2.66(2H, s), 2.85-2.97(1H, m), 7.03(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4Hz, 1.9Hz), 7.16(1H, t, J=8.1Hz).

【1035】

参考例751

(3s,6s)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32-1.43(2H, m), 1.77-1.95(4H, m), 2.01-2.16(2H, m), 2.71(2H, s), 2.88-3.00(1H, m), 7.05(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.10(1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.21(1H, t, J=8.2Hz).

【1036】

参考例752

5-[(cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.56-1.66(2H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.85-1.99(5H, m), 2.62-2.70(2H, m), 2.81-2.93(3H, m), 3.74(3H, s), 3.77(2H, s), 5.24(2H, brs), 6.52(1H, dd, J=7.3Hz, 3.4Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.05(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.10(1H, dd, J=8.5Hz, 1.9Hz), 7.12-7.15(2H, m), 7.23(1H, t, J=8.0Hz).

10

20

30

40

50

【1037】

参考例753

5-{{4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76-1.90(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.31(3H, m), 2.31-2.41(1H, m), 2.60-2.69(2H, m), 2.83-2.97(2H, m), 3.05-3.19(1H, m), 3.73(3H, s), 4.35(2H, s), 5.23(2H, brs), 5.82-5.90(1H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.71-6.79(2H, m), 6.82(1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.00-7.11(2H, m), 7.10-7.18(3H, m).

【1038】

参考例754

5-{{(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.74(2H, m), 1.77-1.93(2H, m), 1.93-2.08(2H, m), 2.20(1H, d, J=5.8Hz), 2.48(1H, d, J=0.7Hz), 2.61-2.71(2H, m), 2.81-3.00(3H, m), 3.74(3H, s), 3.88-3.93(1H, m), 3.94(2H, s), 5.14-5.34(2H, m), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.85(1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.06(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.09-7.16(3H, m), 7.21(1H, t, J=8.1Hz).

【1039】

参考例755

5-{{(1R*,2R*,4S*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.58-1.67(1H, m), 1.78-1.94(3H, m), 1.98-2.15(2H, m), 2.56-2.69(4H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.31-3.42(1H, m), 3.74(3H, s), 4.04(2H, s), 4.08(1H, brs), 5.24(2H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80(2H, m), 6.86(1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.00-7.09(2H, m), 7.09-7.17(3H, m).

【1040】

参考例756

5-({4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキサ-1-エン-1-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例595と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-2.01(1H, m), 2.25-2.44(3H, m), 2.54-2.62(2H, m), 2.63-2.82(2H, m), 2.96(2H, t, J=7.7Hz), 3.79(3H, s), 4.17(2H, s), 4.39(2H, brs), 5.78(1H, brs), 6.42(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.77-6.94(3H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.29(1H, t, J=8.6Hz), 7.51(1H, brs).

【1041】

参考例757

5-((1R*,2R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-2.46(6H, m), 2.48-2.69(4H, m), 2.78-2.95(2H, m), 3.81(3H, s), 3.93(1H, d, J=8.9Hz), 4.00(1H, d, J=8.9Hz), 4.10(2H, s), 4.19-4.33(1H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 3.9Hz), 6.80-6.95(3H, m), 7.09-7.24(4H, m), 7.33-7.42(1H, m), 7.51(1H, brs).

【1042】

参考例758

酢酸 (1R*,2R*,5S*)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1

10

20

30

40

50

,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-2-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル

5-({(1R*,2R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.39g)のピリジン(14mL)溶液に、無水酢酸(0.28mL)を加え、50-60℃で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(0.67g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.80(1H, m), 2.07(3H, s), 2.14-2.22(2H, m), 2.23-2.25(1H, m), 2.27-2.37(1H, m), 2.38-2.52(3H, m), 2.58(1H, dd, J=12.9Hz, 4.3Hz), 2.72-2.91(2H, m), 3.73-3.88(5H, m), 4.06(1H, d, J=10.3Hz), 4.39(1H, d, J=10.3Hz), 5.49(1H, dd, J=11.6Hz, 4.4Hz), 6.41(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.81-6.92(3H, m), 7.12(1H, dd, J=11.6Hz, 2.0Hz), 7.15(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.27-7.32(2H, m), 7.38(1H, t, J=8.4Hz), 7.54(1H, brs).

【1043】

参考例759

酢酸(1R*,2R*,5R*)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-2-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル

5-({(1R*,2R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.39g)のピリジン(14mL)溶液に、無水酢酸(0.28mL)を加え、50-60℃で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(0.29g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50-1.64(1H, m), 1.81-1.92(1H, m), 2.08(3H, s), 2.15-2.34(3H, m), 2.48-2.73(5H, m), 2.84-2.94(1H, m), 3.73(2H, s), 3.78(3H, s), 4.04(1H, d, J=10.4Hz), 4.19(1H, d, J=10.4Hz), 5.10(1H, dd, J=12.0Hz, 4.4Hz), 6.34(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.79(3H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.17(1H, dd, J=11.9Hz, 2.1Hz), 7.24(1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.48(1H, brs), 7.71(1H, t, J=8.5Hz).

【1044】

参考例760

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノヘプタン二酸ジメチル

4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル(10.00g)、アクリル酸メチル(53.1mL)及びトリトン-B(2.68mL)のアセトニトリル(200mL)溶液を、8時間加熱還流させた。反応液を濃縮し、残渣に2規定塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物(20.2g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.10-2.23(2H, m), 2.29-2.43(2H, m), 2.46-2.66(4H, m), 3.62(6H, s), 7.06-7.30(2H, m), 7.50(1H, t, J=8.5Hz).

【1045】

参考例761

5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-オキソシクロヘキサカルボン酸メチル

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノヘプタン二酸ジメチル(20.15g)の1,2-ジメトキシエタン(202mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で水素化ナトリウム(油中50%)(8.49g)を加え、同温で5分間、室温で10分攪拌した後、1時間加熱還流した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(14.04g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.23-2.54(3H, m), 2.66-2.89(2H, m), 3.01-3.17(1H, m), 3.79

10

20

30

40

50

(3H, s), 7.15-7.26(2H, m), 7.38-7.50(1H, m), 12.25(1H, s).

【1046】

参考例762

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル

5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル(14.04g)のジメチルスルホキシド(112mL)溶液に、塩化ナトリウム(14.04g)と水(18mL)を加え、140-150℃で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(10.2g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.34-2.45(2H, m), 2.51-2.65(4H, m), 2.84-2.98(2H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.48(1H, t, J=8.5Hz).

【1047】

参考例763

(3r,6r)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニトリル

参考例623と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35-1.49(2H, m), 2.23-2.34(4H, m), 2.45-2.60(2H, m), 2.78(2H, s), 7.13-7.24(2H, m), 7.41(1H, t, J=8.6Hz).

【1048】

参考例764

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メトキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

8-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(2.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で水素化ナトリウム(油中50%)(0.670g)を加え、同温で30分攪拌した後、ヨードメタン(0.868mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(1.98g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.70(2H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.05-2.21(4H, m), 3.07(3H, s), 3.88-4.04(4H, m), 7.00-7.09(1H, dd, J=11.8Hz, 2.2Hz), 7.11(1H, m), 7.31(1H, t, J=8.5Hz).

【1049】

参考例765

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシシクロヘキサノン

参考例745と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.20-2.39(4H, m), 2.42-2.55(2H, m), 2.70-2.84(2H, m), 3.19(3H, s), 7.11(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.15-7.20(1H, m), 7.34(1H, t, J=8.5Hz).

【1050】

参考例766

4-クロロ-2-フルオロ-1-(1-メトキシ-4-メチリデンシクロヘキシル)ベンゼン

参考例739と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.99(2H, m), 2.12-2.28(4H, m), 2.41-2.56(2H, m), 3.11(3H, s), 4.68(2H, t, J=1.7Hz), 7.06(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.09-7.15(1H, m), 7.30(1H, t, J=8.5Hz).

【1051】

参考例767

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシシクロヘキサノール

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46-1.64(1H, m), 1.67-2.25(9H, m), 3.05(1H, s), 3.10(2H,

10

20

30

40

50

s), 3.51(0.6H, d, J=5.2Hz), 3.63(1.4H, d, J=5.6Hz), 7.00-7.17(2H, m), 7.28-7.36(1H, m).

【1052】

参考例768

4-メチルベンゼンスルホン酸 [trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メチル

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシシクロヘキサノール(1.48g)のジクロロメタン(15mL)溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン(1.704mL)及びp-トルエンスルホンクロリド(1.17g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(0.53g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.49-1.62(2H, m), 1.65-1.78(2H, m), 1.80(1H, s), 1.97-2.03(2H, m), 2.09-2.22(2H, m), 2.46(3H, s), 3.00(3H, s), 3.89(2H, s), 7.06(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.09-7.15(1H, m), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.77-7.85(2H, m).

【1053】

参考例769

4-メチルベンゼンスルホン酸 [cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メチル

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシシクロヘキサノール(1.48g)のジクロロメタン(15mL)溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン(1.704mL)及びp-トルエンスルホンクロリド(1.173 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(1.41g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.69(2H, m), 1.73-1.93(4H, m), 1.98-2.08(2H, m), 2.11(1H, s), 2.45(3H, s), 3.06(3H, s), 4.04(2H, s), 7.06(1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.25(1H, t, J=8.5Hz), 7.33-7.40(2H, m), 7.76-7.85(2H, m).

【1054】

参考例770

(3r,6r)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.11-1.22(2H, m), 2.09-2.26(4H, m), 2.31-2.43(2H, m), 2.72(2H, s), 3.09(3H, s), 7.09(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.31(1H, t, J=8.5Hz).

【1055】

参考例771

(3s,6s)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-オキサスピロ[2.5]オクタン

参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.12-1.30(2H, m), 1.97-2.13(2H, m), 2.18-2.35(4H, m), 2.66(2H, s), 3.12(3H, s), 7.08(1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.14(1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.34(1H, t, J=8.5Hz).

【1056】

参考例772

8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

参考例736と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.61-1.70(2H, m), 2.08-2.14(4H, m), 2.29-2.43(2H, m), 2.53(1H, t, J=5.5Hz), 3.93-4.01(4H, m), 6.86-6.95(2H, m).

【1057】

参考例773

4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサノン

参考例745と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.27-2.40(2H, m), 2.40-2.55(4H, m), 2.86-2.98(3H, m), 6.94-7.00(2H, m).

【1058】

参考例774

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-メチリデンシクロヘキサノール

参考例739と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.02-2.25(6H, m), 2.54-2.70(3H, m), 4.68(2H, t, J=1.7Hz), 6.81-6.96(2H, m).

【1059】

参考例775

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール

参考例740と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.22-1.31(0.5H, m), 1.40-1.52(1.5H, m), 1.56-1.72(1.5H, m), 1.75-1.96(2.5H, m), 2.01-2.11(1.5H, m), 2.17-2.33(0.5H, m), 3.15(0.5H, d, J=5.6Hz), 3.28(1.5H, d, J=5.9Hz), 3.86(0.25H, s), 4.06(0.75H, s), 4.38(0.75H, t, J=5.9Hz), 4.47(0.25H, t, J=5.6Hz), 5.00(0.25H, s), 5.20(0.75H, s), 7.15-7.29(2H, m).

【1060】

参考例776

4-メチルベンゼンスルホン酸 [trans-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メチル

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(1.59g)のジクロロメタン(32mL)溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン(1.81mL)及びp-トルエンスルホンクロリド(1.24g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(0.72g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.52-1.63(2H, m), 1.79(1H, s), 1.81-1.92(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2.35-2.50(5H, m), 3.88(2H, s), 6.84-6.97(2H, m), 7.37(2H, d, J=8.0Hz), 7.81(2H, m).

【1061】

参考例777

4-メチルベンゼンスルホン酸 [cis-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メチル

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノール(1.59g)のジクロロメタン(32mL)溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン(1.81mL)及びp-トルエンスルホンクロリド(1.24g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(1.35g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.74(2H, m), 1.94-2.04(6H, m), 2.14(1H, s), 2.45(3H, s), 2.51(1H, t, J=4.9Hz), 4.06(2H, s), 6.83-6.97(2H, m), 7.36(2H, d, J=8.0Hz), 7.76-7.86(2H, m).

【1062】

参考例778

10

20

30

40

50

(3r,6r)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-オール
参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.14-1.22(1.6H, m), 1.22-1.28(0.4H, m), 2.11-2.19(1.6H, m), 2.23-2.33(0.4H, m), 2.35-2.55(4H, m), 2.57-2.64(1H, m), 2.67(0.4H, s), 2.72(1.6H, s), 6.85-6.99(2H, m).

【1063】

参考例779

(3s,6s)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-オール
参考例742と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.17-1.32(2H, m), 2.16-2.34(4H, m), 2.40-2.53(2H, m), 2.61(1H, t, J=5.5Hz), 2.66(2H, s), 6.87-6.99(2H, m).

10

【1064】

参考例780

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(フェニルアミノ)オキシ]ピペリジン-4-オン
窒素雰囲気下、1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(3.00g)とDL-プロリン(0.070g)のジメチルスルホキシド(8mL)懸濁液に、ニトロソベンゼン(0.436g)のジメチルスルホキシド(8mL)溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(807mg)を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.57-2.59(1H, m), 2.77-2.83(1H, m), 3.43-3.47(2H, m), 3.49-3.54(1H, m), 3.81-3.85(1H, m), 4.63-4.67(1H, m), 6.91-6.98(5H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.76(1H, brs).

【1065】

参考例781

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(フェニルアミノ)オキシ]ピペリジン-4-オン(807mg)のメタノール(8mL)溶液に0°Cで硫酸銅(II)(110mg)を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(342mg)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.60(1H, m), 2.84-2.90(1H, m), 3.09-3.14(1H, m), 3.37-3.43(1H, m), 3.49-3.54(1H, m), 3.63(1H, d, J=4.0Hz), 3.76-3.81(1H, m), 4.38-4.43(1H, m), 6.91-6.96(2H, m).

【1066】

参考例782

(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(2.00g)とL-プロリン(0.187g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)懸濁液に、ニトロソベンゼン(0.581g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(16mL)に溶解させ、0°Cで硫酸銅(II)(0.260g)を加えて4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(545mg)を得た。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.60(1H, m), 2.84-2.90(1H, m), 3.09-3.14(1H, m), 3.37-3.43(1H, m), 3.49-3.54(1H, m), 3.63(1H, d, J=3.5Hz), 3.76-3.81(1H, m), 4.38-4.43(1H, m), 6.91-6.96(2H, m).

【1067】

50

参考例783

(3R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(3.00g)と(S)-5-(ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾール(0.183g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液に-40℃でニトロソベンゼン(1.41g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液の3/4を滴下し、-30℃で4時間攪拌した後、残りの1/4を滴下し、12時間攪拌した。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(30mL)溶液に溶解させ、0℃で硫酸銅(II)(0.631g)を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(1.25g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59-2.63(1H, m), 2.81(1H, t, J=11.0Hz), 2.85-2.92(1H, m), 3.04-3.09(1H, m), 3.62(1H, d, J=3.5Hz), 3.71-3.76(1H, m), 3.95-3.99(1H, m), 4.43-4.47(1H, m), 6.91(1H, t, J=9.0Hz), 7.07(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 7.10(1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz).

【1068】

参考例784

(3S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オン(31.6g)とD-プロリン(4.44g)のN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)懸濁液に、0℃でニトロソベンゼン(14.06g)のN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)溶液を10時間かけて加えた。反応液を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノール(300mL)に溶解させ、0℃で硫酸銅(II)(6.16g)を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(11.5g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.60(1H, m), 2.84-2.90(1H, m), 3.09-3.14(1H, m), 3.37-3.43(1H, m), 3.49-3.54(1H, m), 3.63(1H, d, J=3.5Hz), 3.76-3.81(1H, m), 4.38-4.43(1H, m), 6.91-6.96(2H, m).

【1069】

参考例785

(3S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

参考例784と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59-2.63(1H, m), 2.81(1H, t, J=11.0Hz), 2.85-2.92(1H, m), 3.04-3.09(1H, m), 3.62(1H, d, J=3.5Hz), 3.71-3.76(1H, m), 3.95-3.99(1H, m), 4.43-4.47(1H, m), 6.91(1H, t, J=9.0Hz), 7.07(1H, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 7.10(1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz).

【1070】

参考例786

(3R)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

(1R,6R)-3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.28g)のテトラヒドロフラン/水(15:1)(3mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(13.2mg)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒留去することにより、表記化合物(0.3g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59-2.65(1H, m), 2.79(1H, t, J=11.1Hz), 2.84-2.93(1H, m), 3.04(1H, dt, J=12.2Hz, 9.4Hz), 3.61(1H, d, J=3.8Hz), 3.73-3.78(1H, m), 3.95-4.01(1H, m), 4.41-4.48(1H, m), 6.84(1H, t, J=8.8Hz), 7.13-7.27(2H, m).

【1071】

参考例787

1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン

(1R*,6R*)-3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-6-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン(6.58g)のジクロロメタン(65mL)溶液へ5規定塩酸(15.65mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(3.90g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.55-2.61(1H, m), 2.82-2.91(1H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.35-3.43(1H, m), 3.48-3.56(1H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.75-3.83(1H, m), 4.37-4.44(1H, m), 7.04-7.11(2H, m). 10

【1072】

参考例788

(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-オン

2,2,2-トリクロロエタンイミド酸 4-メトキシベンジル(1.58g)のヘキサン(9.4mL)溶液に(3R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(976mg)のジクロロメタン(4.7mL)溶液を加えた後、0℃で三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体(0.014mL)を加え、14時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液をヘキサン/ジクロロメタン(2/1)で洗浄した後、有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表記化合物(663mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.53-2.57(1H, m), 2.68-2.75(1H, m), 3.31-3.45(3H, m), 3.60-3.64(1H, m), 3.80(3H, s), 4.12-4.15(1H, m), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.78(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.5Hz). 20

【1073】

参考例789

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-オン 30

参考例788と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.53-2.57(1H, m), 2.68-2.75(1H, m), 3.31-3.45(3H, m), 3.60-3.64(1H, m), 3.80(3H, s), 4.12-4.15(1H, m), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.78(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.5Hz).

【1074】

参考例790

(3S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-オン

参考例788と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.53-2.57(1H, m), 2.68-2.75(1H, m), 3.31-3.45(3H, m), 3.60-3.64(1H, m), 3.80(3H, s), 4.12-4.15(1H, m), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.78(1H, d, J=11.5Hz), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.5Hz). 40

【1075】

参考例791

(3S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-オン

参考例788と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.60(1H, m), 2.69-2.75(1H, m), 3.02-3.13(2H, m), 3.57-3.62(1H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.80(3H, s), 4.14-4.18(1H, m), 4.51(1H, d, J=11.5Hz), 4.80(1H, d, J=11.5Hz), 6.84(1H, t, J=9.0Hz), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 7.03(1H 50

, ddd, J=9.0Hz, 2.5Hz, 1.0Hz), 7.07(1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz), 7.30(2H, d, J=8.5Hz).

【1076】

参考例792

(3S,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94(2H, m), 2.65(1H, d, J=5.0Hz), 3.04(1H, d, J=5.0Hz), 3.16-3.23(2H, m), 3.27-3.32(1H, m), 3.40-3.43(1H, m), 3.49-3.51(1H, m), 3.79(3H, s), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.58(1H, d, J=11.5Hz), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.5Hz).

10

【1077】

参考例793

(3S*,4R*)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例398と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94(2H, m), 2.65(1H, d, J=5.0Hz), 3.04(1H, d, J=5.0Hz), 3.16-3.23(2H, m), 3.27-3.32(1H, m), 3.40-3.43(1H, m), 3.49-3.51(1H, m), 3.79(3H, s), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.58(1H, d, J=11.5Hz), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.5Hz).

20

【1078】

参考例794

(3R,4S)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例340と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94(2H, m), 2.65(1H, d, J=5.0Hz), 3.04(1H, d, J=5.0Hz), 3.16-3.23(2H, m), 3.27-3.32(1H, m), 3.40-3.43(1H, m), 3.49-3.51(1H, m), 3.79(3H, s), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.58(1H, d, J=11.5Hz), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.5Hz).

30

【1079】

参考例795

(3R,4S)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

参考例340と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.89(1H, m), 1.98-2.02(1H, m), 2.68(1H, d, J=5.0Hz), 3.00(1H, d, J=5.0Hz), 3.03-3.08(1H, m), 3.10-3.14(1H, m), 3.24-3.34(2H, m), 3.47-3.49(1H, m), 3.80(3H, s), 4.54(1H, d, J=11.5Hz), 4.60(1H, d, J=11.5Hz), 6.84-6.91(3H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.5Hz).

【1080】

参考例796

(3R*,4S*)-6-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン

1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オン(2g)、4-メトキシベンジル 2,2,2-トリクロロアセトイミダート(5.16g)及びトリフルオロメタンスルホン酸ランタン(III)(0.191g)のトルエン(25mL)溶液を、室温で16.5時間攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-オンと1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-オンの混合物を得た。ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(0.898g)のジメチルスルホキシド(7.5mL)懸濁液にナトリウムt-ブトキシド(0.392g)を加えて室温で30分間攪拌した後、上

40

50

記混合物のジメチルスルホキシド(7.5mL)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(0.44g)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.94(2H, m), 2.65(1H, d, J=5.2Hz), 3.03(1H, d, J=5.2Hz), 3.15-3.24(2H, m), 3.26-3.33(1H, m), 3.39-3.45(1H, m), 3.50(1H, dd, J=7.6Hz, 4.0Hz), 3.80(3H, s), 4.50(1H, d, J=11.5Hz), 4.58(1H, d, J=11.5Hz), 6.83-6.88(2H, m), 6.98-7.05(2H, m), 7.21-7.25(2H, m).

【1081】

参考例797

10

5-({(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.65(1H, m), 2.15-2.21(1H, m), 2.41(1H, brs), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.74-2.80(1H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.33-3.36(1H, m), 3.47-3.55(3H, m), 3.73(3H, s), 3.79(1H, d, J=9.0Hz), 4.15(1H, d, J=9.0Hz), 4.33(1H, d, J=11.5Hz), 4.62(1H, d, J=11.5Hz), 6.44(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.5Hz), 6.86-6.91(2H, m), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, brs).

20

【1082】

参考例798

5-({(3R*,4S*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.65(1H, m), 2.15-2.21(1H, m), 2.35(1H, brs), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.74-2.80(1H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.33-3.36(1H, m), 3.47-3.55(3H, m), 3.73(3H, s), 3.79(1H, d, J=9.0Hz), 4.15(1H, d, J=9.0Hz), 4.33(1H, d, J=11.5Hz), 4.62(1H, d, J=11.5Hz), 6.44(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.5Hz), 6.86-6.91(2H, m), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, brs).

30

【1083】

参考例799

5-({(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.65(1H, m), 2.15-2.21(1H, m), 2.45(1H, brs), 2.59(2H, t, J=7.5Hz), 2.74-2.80(1H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.33-3.36(1H, m), 3.47-3.55(3H, m), 3.73(3H, s), 3.79(1H, d, J=9.0Hz), 4.15(1H, d, J=9.0Hz), 4.33(1H, d, J=11.5Hz), 4.62(1H, d, J=11.5Hz), 6.44(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.5Hz), 6.86-6.91(2H, m), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, brs).

40

【1084】

参考例800

5-({(3S,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.68-1.72(1H, m), 2.17-2.23(1H, m), 2.37(1H, brs), 2.59(2H

50

, t, J=7.5Hz), 2.71-2.77(1H, m), 2.85-2.91(1H, m), 3.10-3.17(2H, m), 3.22-3.27(1H, m), 3.50-3.52(1H, m), 3.52-3.63(1H, m), 3.73(3H, s), 3.76(1H, d, J=9.0Hz), 4.16(1H, d, J=9.0Hz), 4.39(1H, d, J=11.5Hz), 4.70(1H, d, J=11.5Hz), 6.43(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.69(2H, d, J=8.5Hz), 6.90-6.94(2H, m), 7.02-7.08(2H, m), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 7.67(1H, brs).

【1085】

参考例801

5-({(3S*, 4R*)-1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

参考例453と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.67(1H, m), 2.13-2.22(1H, m), 2.34(1H, s), 2.60(2H, t, J=7.7Hz), 2.73-2.81(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.31-3.38(1H, m), 3.44-3.56(3H, m), 3.74(3H, s), 3.78(1H, d, J=8.9Hz), 4.15(1H, d, J=8.9Hz), 4.33(1H, d, J=11.7Hz), 4.61(1H, d, J=11.7Hz), 6.44(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.68-6.73(2H, m), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 6.99-7.07(2H, m), 7.09-7.13(2H, m), 7.55(1H, brs).

【1086】

参考例802

5-(クロロメトキシ)-8-フルオロ-2-メトキシキノリン

20

参考例58と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 4.11(3H, s), 6.03(2H, s), 6.96(1H, d, J=9.1Hz), 7.01(1H, d, J=8.7Hz, 3.5Hz), 7.30(1H, dd, J=10.3Hz, 8.7Hz), 8.32(1H, dd, J=9.1Hz, 1.6Hz).

【1087】

参考例803

8-クロロ-5-(クロロメトキシ)-2-メトキシキノリン

参考例58と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 4.14(3H, s), 6.04(2H, s), 6.96(1H, d, J=9.1Hz), 7.03(1H, d, J=8.5Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 8.35(1H, d, J=9.1Hz).

【1088】

30

参考例804

4-[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 4-エチル 1-tert-ブチル

参考例59と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 1.47(9H, s), 1.57-1.64(2H, m), 2.30-2.33(2H, m), 2.94-3.16(2H, br), 3.85-4.06(2H, br), 4.10(2H, brs), 4.13(3H, s), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 6.61(1H, d, J=8.4Hz), 6.91(1H, d, J=8.9Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 8.30(1H, d, J=8.9Hz).

【1089】

参考例805

40

4-[(8-クロロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル

参考例60と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.70(2H, m), 2.33-2.36(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 3.05-3.08(2H, m), 4.10(2H, s), 4.13(3H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 6.62(1H, d, J=8.6Hz), 6.91(1H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 8.33(1H, d, J=9.0Hz).

【1090】

参考例806

2,4-ジブロモ-3-フルオロ-5-メトシアニリン

50

4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシアニリン(456mg)のアセトニトリル(5mL)溶液に、氷冷下、N-プロモコハク酸イミド(369mg)を加えて同温で3分間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取して、水で洗浄し、表記化合物(530mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.83(3H, s), 4.26(2H, brs), 6.15(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

【1091】

参考例807

5-ブロモ-2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール

2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン(5.38g)のアセトニトリル(90mL)溶液に、0℃で亜硝酸tert-ブチル(5.02mL)を加え、同温で15分間攪拌した後、臭化銅(II)(9.43g)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液へ水、ヘキサン、酢酸エチルを加え、析出物をセライトで濾別し、濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、表記化合物(4.89g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6.95(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

【1092】

参考例808

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

参考例613と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.04(9H, s), 2.21-2.25(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.42-3.43(2H, m), 4.64-4.69(1H, m), 6.62(1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07(1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1.0Hz), 7.14(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.37-7.40(4H, m), 7.43-7.46(2H, m), 7.71-7.73(4H, m).

【1093】

参考例809

5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

参考例66と同様にして合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.95(4H, m), 2.01(1H, s), 2.62-2.69(2H, m), 2.85-2.92(2H, m), 3.23-3.34(2H, m), 3.59-3.67(2H, m), 3.74(3H, s), 3.81(2H, s), 5.23(2H, brs), 6.53(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.79(2H, m), 6.84(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.16(2H, m), 7.60(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

【1094】

実施例1

5-{[4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.44g)の酢酸(4mL)懸濁液へ濃塩酸(3mL)を加え、80℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣へ水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾取した。得られた固体をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル: ジクロロメタン → ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、得られた物質をエタノールから再結晶した。結晶を濾取後、送風乾燥(60℃)して表記化合物(0.32g)を得た。

融点173-174℃

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38(2H, brs), 1.62-1.71(2H, m), 1.88-1.98(2H, m), 2.65(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.02(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.24-3.36(2H, m), 3.49-3.60(2H, m), 3.78(2H, s), 6.47(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.91(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.52(1H, brs), 7.60(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

【1095】

10

20

30

40

50

実施例2

2-(4-アミノ-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

N-[1-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-イル]アセトアミド(68.0mg)に酢酸(2mL)、6規定塩酸(12mL)を加え、36時間還流した。室温に冷却後、3規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで再結晶し、表記化合物(30mg)を得た。

10

融点223.9-225.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20-1.70(2H, brs), 1.68-1.75(2H, m), 1.95-2.04(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.20-3.30(4H), 3.77(2H, s), 6.45(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.05(1H, dd, J=9.0Hz, 4.5Hz), 7.19-7.25(1H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.50(1H, brs).

【1096】

実施例3

5-{[4-アミノ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.54(2H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.90(2H, t, J=7.7Hz), 3.11-3.14(4H, m), 3.71(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.6Hz), 6.69-6.74(1H, m), 6.88(1H, ddd, J=10.7Hz, 7.4Hz, 3.2Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.13(1H, ddd, J=12.6Hz, 8.9Hz, 5.4Hz), 10.02(1H, s).

【1097】

実施例4

5-{[4-アミノ-1-(2,4,5-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.58(4H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.6Hz), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 3.04-3.14(4H, m), 3.74(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.37(1H, s), 7.75(1H, s), 10.02(1H, s).

30

【1098】

実施例5

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.47-1.65(4H, m), 1.73-1.79(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.91(2H, t, J=7.7Hz), 2.95-2.97(2H, m), 3.38-3.47(2H, m), 3.71(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.22-7.30(2H, m), 10.01(1H, s).

40

【1099】

実施例6

5-{[4-アミノ-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[4-アミノ-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(305mg)及びアニソール(0.123mL)のトリフルオロ酢酸(3mL)溶液を65℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣へ5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製した。得られた物質をエタノールで結晶化させ、析出物を

50

濾取後、減圧乾燥して表記化合物(195mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.40-1.62(4H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.04-3.12(4H, m), 3.72(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.16(1H, dt, J=12.7Hz, 8.4Hz), 7.45(1H, dt, J=7.7Hz, 11.4Hz), 10.02(1H, s).

【1 1 0 0】

実施例7

5-({4-アミノ-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.57(4H, m), 1.80-1.86(2H, m), 2.45(2H, t, J=7.6Hz), 2.89(2H, t, J=7.6Hz), 3.22-3.29(4H, m), 3.72(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.22(1H, t, J=8.7Hz), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 7.51(1H, dd, J=13.3Hz, 1.7Hz), 10.02(1H, s).

【1 1 0 1】

実施例8

5-({4-アミノ-1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.58(4H, m), 1.81-1.87(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 3.17-3.21(4H, m), 3.74(2H, s), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.63(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.75(1H, d, J=1.9Hz), 10.02(1H, s).

20

【1 1 0 2】

実施例9

5-{[4-アミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-アミン(144mg)の1M 塩化水素/エタノール溶液(4mL)溶液を、還流下で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣へ水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をエタノールで結晶化させ、析出物を濾取し、減圧乾燥して表記化合物(40mg)を得た。

30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.64(2H, m), 1.80-1.85(2H, m), 3.01-3.04(2H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.86(2H, s), 6.52(1H, d, J=9.8Hz), 6.68(1H, dd, J=8.9Hz, 3.3Hz), 7.22(1H, d, J=8.7Hz), 7.32-7.37(2H, m), 7.53(1H, d, J=2.5Hz), 8.22(1H, dd, J=9.8Hz, 1.5Hz).

【1 1 0 3】

実施例10

5-{[4-アミノ-1-(2',4'-ジクロロ-2,5-ジフルオロビフェニル-4-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.56(4H, m), 1.81-1.87(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.18-3.26(4H, m), 3.73(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.19(1H, dd, J=13.0Hz, 7.0Hz), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, dd, J=8.3Hz, 2.1Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 10.02(1H, s).

【1 1 0 4】

実施例11

5-{[4-アミノ-1-(4'-クロロ-2,2',5-トリフルオロビフェニル-4-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.58(2H, m), 1.82-1.88(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.22-3.27(4H, m), 3.76(2H, s), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7 Hz), 7.00-7.04(2H, m), 7.27(1H, dd, J=13.1Hz, 7.0Hz), 7.40(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.49(1H, t, J=8.2Hz), 7.57(1H, dd, J=10.0Hz, 2.0Hz), 10.02(1H, s).

【1 1 0 5】

実施例12

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

実施例9と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.87(2H, m), 1.91-1.96(2H, m), 3.08-3.11(2H, m), 3.19-3.23(2H, m), 4.07(2H, s), 6.53(1H, d, J=9.8Hz), 6.73(1H, dd, J=9.0Hz, 3.3Hz), 7.10(1H, t, J=9.1Hz), 7.19(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.31-7.38(2H, m), 8.36(1H, d, J=9.8Hz).

【1 1 0 6】

実施例13

5-{[4-アミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56(4H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.48(2H, t, J=7.6Hz), 2.93(2H, J=7.6Hz), 3.00-3.03(2H, m), 3.07-3.11(2H, m), 3.77(2H, s), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.20(1H, d, J=8.7Hz), 7.24(1H, d, J=8.9Hz), 7.35(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.5Hz), 9.36(1H, s).

20

【1 1 0 7】

実施例14

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.55(4H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.08-3.15(4H, m), 3.75(2H, s), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.09(1H, t, J=9.1Hz), 7.17(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.24(1H, d, J=8.9Hz), 7.30(1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 9.36(1H, s).

30

【1 1 0 8】

実施例15

5-{[4-アミノ-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48-1.53(4H, m), 1.73-1.78(2H, m), 2.48(2H, t, J=7.3Hz), 2.91-2.97(4H, m), 3.40-3.45(2H, m), 3.74(2H, s), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.28(3H, m), 9.36(1H, s).

40

【1 1 0 9】

実施例16

5-{[4-アミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロキノリン-2(1H)-オン

実施例9と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.65(2H, m), 1.79-1.85(2H, m), 3.02-3.14(4H, m), 3.90(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.8Hz), 6.80(1H, d, J=8.9Hz), 7.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.53(1H, d, J=2.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.7Hz), 8.28(1H, d, J=9.8Hz).

【1 1 1 0】

50

実施例17

5- {[4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロキノリン-2(1H)-オン

実施例9と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.62(2H, m), 1.79-1.85(2H, m), 3.10-3.17(4H, m), 3.88(2H, s), 6.54(1H, d, J=9.7Hz), 6.79(1H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, t, J=9.1Hz), 7.18(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 7.58(1H, d, J=8.7Hz), 8.25(1H, d, J=9.8Hz).

【1 1 1 1】

実施例18

5- {[4-アミノ-1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

(エタノール) 融点160.9-163.1°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.43-1.50(2H, m), 1.57(2H, brs), 1.71-1.82(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.84(2H, t, J=7.5Hz), 3.27-3.37(2H, m), 3.53-3.61(2H, m), 3.69(2H, s), 6.54(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.8Hz), 7.71-7.78(1H, m), 8.08(1H, d, J=2.5Hz), 10.01(1H, s).

【1 1 1 2】

実施例19

5- {[4-アミノ-1-(5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.46(2H, brs), 1.68-1.72(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.30(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.10-3.19(4H, m), 3.82(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.19-7.21(1H, m), 7.65(1H, brs), 8.01(1H, d, J=2.9Hz).

【1 1 1 3】

実施例20

5- {[4-アミノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34(2H, brs), 1.68-1.70(2H, m), 1.94-1.99(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 3.02-3.15(6H, m), 3.78(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.7Hz), 7.19(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.37(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, brs).

【1 1 1 4】

実施例21

5- {[4-アミノ-1-(2,5-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.68-1.71(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.67(2H, dd, J=7.1Hz, 8.3Hz), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.08-3.19(4H, m), 3.78(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.91(1H, d, J=9.6Hz), 6.95(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.07(1H, d, J=2.4Hz), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, brs).

【1 1 1 5】

実施例22

5- ({4-アミノ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.66-1.69(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 3.01(2H, t, J=7.7Hz), 3.19-3.24(2H, m), 3.39-3.43(2H, m), 3.76(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.89-6.95(3H, m), 7.11(2H, d, J=9.1Hz), 7.55(1H, brs).

【1 1 1 6】

実施例23

5-{{4-アミノ-1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56(4H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 3.04-3.13(4H, m), 3.74(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8 Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.24(1H, d, J=11.3Hz), 7.70(1H, d, J=7.9Hz), 10.02(1H, s).

10

【1 1 1 7】

実施例24

5-({4-アミノ-1-[5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.54(2H, m), 1.63(2H, brs), 1.77-1.83(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-2.83(2H, m), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 3.12(2H, t, J=10.0Hz), 3.75(2H, s), 6.60(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.13(1H, dt, J=2.4Hz, 8.3Hz), 7.44(1H, dd, J=10.8Hz, 2.3Hz), 7.72(1H, dd, J=8.8Hz, 6.4Hz), 10.02(1H, s).

20

【1 1 1 8】

実施例25

5-{{4-アミノ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例1と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48-1.50(4H, m), 1.73-1.79(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.87-2.93(4H, m), 3.38-3.43(2H, m), 3.71(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.11(2H, t, J=9.4Hz), 10.01(1H, s).

30

【1 1 1 9】

実施例26

5-{{4-アミノ-1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-イソシアナトピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(144mg)の酢酸 (4mL)溶液へ2規定塩酸 (1.5mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣へ水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル: ジクロロメタン → ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、得られた物質をジクロロメタン/エタノールから再結晶した。結晶を濾取後、送風乾燥(60℃)して表記化合物(60 mg)を得た。

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.56(4H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 2.97-3.11(4H, m), 3.74(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7 Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.36(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(1H, d, J=9.1Hz), 10.01(1H, s).

【1 1 2 0】

実施例27

5-{{4-アミノ-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例26と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.55(4H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, t, J=7.6Hz), 3.15-3.16(4H, m), 3.71(2H, s), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.11(1H, dd, J=11.4Hz, 7.9Hz), 7.48(1H, dd, J=12.2Hz, 7.1Hz), 10.01(1H, s).

【 1 1 2 1 】

実施例28

5-{{4-アミノ-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例26と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.54(4H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.90(2H, t, J=7.6Hz), 3.08-3.14(4H, m), 3.71(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.09(1H, t, J=9.1Hz), 7.17(1H, dd, J=8.8Hz, 2.2Hz), 7.30(1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 10.01(1H, s).

【 1 1 2 2 】

実施例29

5-{{4-アミノ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56(4H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.6Hz), 2.92-2.97(4H, m), 3.05-3.08(2H, m), 3.74(2H, s), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.17(1H, dt, J=2.9Hz, 8.5Hz), 7.24(1H, dd, J=9.0Hz, 5.7Hz), 7.38(1H, dd, J=8.6Hz, 3.0Hz), 10.02(1H, s).

【 1 1 2 3 】

実施例30

5-{{4-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.54(4H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.01-3.11(4H, m), 3.72(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.96-7.03(2H, m), 7.09-7.19(2H, m), 10.01(1H, s).

30

【 1 1 2 4 】

実施例31

5-{{4-アミノ-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.53(4H, m), 1.79-1.84(2H, m), 2.23(3H, s), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.02-3.09(4H, m), 3.71(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.89-7.03(4H, m), 10.01(1H, s).

40

【 1 1 2 5 】

実施例32

5-({4-アミノ-1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.59(4H, m), 1.76-1.82(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.75-2.77(2H, m), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 3.10-3.15(2H, m), 3.74(2H, s), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 10.02(1H, s).

【 1 1 2 6 】

実施例33

50

5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.25g)、2,3,5-トリクロロピリジン(0.186 g)及び炭酸カリウム(0.176 g)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(3mL)溶液を100℃で12時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液とジエチルエーテルを加え、不溶物を濾取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン → ジクロロメタン/メタノール)で精製後、エタノール/水より再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60℃)して表記化合物(0.29g)を得た。

融点176-178℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.97(4H, m), 2.05(1H, s), 2.62-2.69(2H, m), 3.02(2H, t, J=8.0Hz), 3.24-3.35(2H, m), 3.61-3.68(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1 Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J= 9.4Hz), 7.52(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.3Hz).

【1 1 2 7】

実施例34

5-フルオロ-2-(4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.93(4H, m), 2.07(1H, s), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 3.01(2H, t, J=7.7Hz), 3.41-3.35(2H, m), 3.85(2H, s), 4.00-4.08(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J= 9.4Hz), 7.50(1H, brs), 7.54(1H, dd, J=7.3Hz, 3.1 Hz), 8.25(1H, d, J=3.1Hz).

【1 1 2 8】

実施例35

5-{[1-(2,5-ジフルオロピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.2g)、2,3,5-トリフルオロピリジン(0.078mL)及び炭酸カリウム(0.141g)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(3mL)溶液を室温で12時間攪拌した後、60℃で8時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、不溶物を濾取してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、低極性フラクションから得られた物質をジエチルエーテルで洗浄して表記化合物(60mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.98(4H, m), 2.05(1H, s), 2.64-2.69(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.21(2H, m), 3.35-3.42(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1 Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.02-7.08(1H, m), 7.52-7.58(2H, m).

【1 1 2 9】

実施例36

5-{[1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例35の高極性フラクションから得られた物質をジエチルエーテルで洗浄して表記化合物(68mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.93(4H, m), 2.04(1H, s), 2.62-2.69(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.30-3.39(2H, m), 3.71-3.79(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1 Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.09-7.15(1H, m), 7.52(1H, s), 7.94(1H, d, J=2.5Hz).

【1 1 3 0】

実施例37

5-フルオロ-2-(4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル

実施例33と同様にして合成した。

(エタノール/ジエチルエーテル) 融点206.0-206.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.76(2H, m), 1.83-1.92(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.17(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.81(2H, s), 4.76(1H, s), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.99(1H, t, J=9.8Hz), 7.24(1H, dd, J=9.3Hz, 4.8Hz), 7.47(1H, dt, J=3.0Hz, 8.8Hz), 7.69(1H, dd, J=8.5Hz, 3.0Hz), 10.02(1H, s).

【1 1 3 1】

実施例38

8-フルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(キノリン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例33と同様にして合成した。

(エタノール/酢酸エチル) 融点198-199°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.90(4H, m), 2.09(1H, s), 2.60-2.65(2H, m), 2.98(2H, t, J=7.7Hz), 3.47-3.55(2H, m), 3.82(2H, s), 4.33-4.41(2H, m), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.91(1H, t, J=9.4Hz), 7.04(1H, d, J=9.2Hz), 7.20-7.25(1H, m), 7.50-7.56(2H, m), 7.60(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.69(1H, d, J=8.1Hz), 7.89(1H, d, J=9.1Hz).

【1 1 3 2】

実施例39

20

8-フルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(イソキノリン-1-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(エタノール/酢酸エチル) 融点198-199°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.99(2H, m), 2.05-2.14(3H, m), 2.64-2.69(2H, m), 3.05(2H, t, J=7.7Hz), 3.44-3.51(2H, m), 3.64-3.71(2H, m), 3.93(2H, s), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.4Hz), 7.23-7.27(1H, overlapping with solvent signal), 7.49-7.54(1H, m), 7.55(1H, brs), 7.59-7.64(1H, m), 7.76(1H, d, J=8.1Hz), 8.08(1H, d, J=8.5Hz), 8.15(1H, d, J=5.8Hz).

【1 1 3 3】

30

実施例40

1-アミノ-5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液へ水素化ナトリウム(55%油性)(0.050g)を加え、室温で15分攪拌した後、0°Cで2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン(0.293g)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル→ジクロロメタン/メタノール)で精製後、エタノール/酢酸エチルから再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60°C)して表記化合物(0.3g)を得た。

40

(酢酸エチル/エタノール) 融点187-189°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.96(4H, m), 2.02(1H, s), 2.66-2.71(2H, m), 2.91-2.97(2H, m), 3.26-3.34(2H, m), 3.61-3.68(2H, m), 3.86(2H, s), 5.00(2H, d, J=2.3Hz), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.98(1H, dd, J=12.1Hz, 9.1Hz), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1 1 3 4】

実施例41

5-{[1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

マイクロウェーブ反应用チューブに8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(384mg)、1-ブロモ-2,5-ジクロロベンゼン(295 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド(151mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(11.96mg)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)(24.39 mg)及びトルエン(3mL)を加えて封管し、マイクロウェーブを130℃で1時間照射した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、メタノール/酢酸エチルから再結晶し、表記化合物(7.5mg)を得た。

(酢酸エチル/メタノール) 融点191.5℃

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.22-3.24(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.95(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.07(1H, d, J=2.5Hz), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, brs).

【1 1 3 5】

実施例42

5-{[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

アルゴン雰囲気下、8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(355mg)、6-(2,4-ジクロロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(442 mg)及びリン酸三カリウム(72.7 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド:2-プロパノール(1:1)(3.6mL)溶液を70℃で22時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(427mg)を得た。

20

(酢酸エチル) 融点209.1℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.71(2H, m), 1.84-1.89(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.08(4H, m), 3.80(2H, s), 4.74(1H, brs), 6.60(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 7.01(1H, t, J=9.0Hz), 7.21(1H, d, J=8.5Hz), 7.35(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.5Hz), 10.01(1H, brs).

【1 1 3 6】

30

実施例43

5-{[1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.90(2H, m), 1.95-2.01(2H, m), 2.05(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.22-3.25(2H, m), 3.88(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=8.0Hz), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.56(1H, brs).

【1 1 3 7】

実施例44

40

5-{[1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点207.9℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.09(2H, m), 3.13-3.15(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.12(1H, d, J=7.5Hz), 7.21(1H, d, J=9.0Hz), 7.54(1H, brs).

【1 1 3 8】

実施例45

50

5-{{1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点208°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.09(2H, m), 3.13-3.15(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.91-6.97(2H, m), 7.07(1H, dd, J=9.0Hz, 5.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 7.56(1H, brs).

【1 1 3 9】

実施例46

10

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシ-1-フェニルピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点177.0-177.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94(4H, m), 2.05(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.19-3.24(2H, m), 3.49-3.53(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.85-6.89(1H, m), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 6.98-6.99(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.58(1H, brs).

【1 1 4 0】

実施例47

20

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点200.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.93(4H, m), 2.06(1H, brs), 2.65(2H, t, J=8.0Hz), 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.19-3.24(2H, m), 3.46-3.49(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 6.94(2H, d, J=9.0Hz), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, brs).

【1 1 4 1】

実施例48

30

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点216.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.87(4H, m), 2.09(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.29-3.35(2H, m), 3.63-3.66(2H, m), 3.83(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 6.97(2H, d, J=9.0Hz), 7.48(2H, d, J=9.0Hz), 7.56(1H, brs).

【1 1 4 2】

実施例49

40

5-{{1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.92(4H, m), 2.05(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.17-3.22(2H, m), 3.45-3.47(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 7.21(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, brs).

【1 1 4 3】

実施例50

5-{{1-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-

50

ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点169-170°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.91(4H, m), 2.05(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.21-3.27(2H, m), 3.50-3.53(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.90-6.93(2H, m), 7.17(1H, t, J=8.5Hz), 7.56(1H, brs).

【1 1 4 4】

実施例51

8-フルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点178.2-178.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.91(4H, m), 2.11(1H, brs), 2.65(2H, t, J=8.0Hz), 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.24-3.29(2H, m), 3.52-3.56(2H, m), 3.85(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.16-7.18(1H, m), 7.23-7.25(1H, m), 7.56(1H, brs), 8.09-8.10(1H, m), 8.36-8.37(1H, m).

【1 1 4 5】

実施例52

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/ジクロロメタン) 融点190.6-190.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.23-3.26(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.56(1H, brs).

【1 1 4 6】

実施例53

5-{[1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点198.7-198.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.09(2H, m), 3.20-3.22(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.89(1H, d, J=10.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.40(1H, d, J=7.5Hz), 7.52(1H, brs).

【1 1 4 7】

実施例54

5-{[1-(2,3-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点228.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.90(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.20-3.23(2H, m), 3.88(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.01-7.03(1H, m), 7.16-7.17(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1 1 4 8】

実施例55

5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}- 50

8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点225.5-225.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.63-1.65(2H, m), 1.78-1.81(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.92(2H, t, J=7.5Hz), 2.96-2.99(2H, m), 3.35-3.40(2H, m), 3.77(2H, s), 4.81(1H, brs), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.02(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 7.23-7.29(2H, m), 10.03(1H, brs).

【1 1 4 9】

実施例56

5-({1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点211.3-211.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.85(2H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.89-2.91(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.11-3.14(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.37(1H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.56(1H, brs), 7.61(1H, d, J=2.5Hz).

【1 1 5 0】

実施例57

5-{{1-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸-ジメチルスルホキシド) 融点230.9-231.2°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.62(2H, m), 1.77-1.81(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.47-3.68(2H, m), 3.75(2H, s), 4.89(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.96(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.01(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 7.14(1H, d, J=2.5Hz), 7.38(1H, d, J=9.0Hz), 10.02(1H, brs).

【1 1 5 1】

実施例58

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点200.4-200.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.87(2H, m), 1.90-1.95(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.12-3.17(2H, m), 3.37-3.40(2H, m), 3.84(2H, s), 6.25(1H, dd, J=3.0Hz, 1.5Hz), 6.47(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, dd, J=9.0Hz, 1.5Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.24(1H, dd, J=5.0Hz, 3.0Hz), 7.57(1H, brs).

【1 1 5 2】

実施例59

5-{{1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点214-215°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.94(4H, m), 2.02(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.90-2.93(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.07(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.16(1H, d, J=2.5Hz), 7.53(1H, brs).

【1 1 5 3】

実施例60

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点168°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.88(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.15(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.99(1H, dt, J=1.5Hz, 8.0Hz), 7.08(1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.19-7.24(2H, m), 7.55(1H, brs).

【1 1 5 4】

実施例61

10

5-{[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点212-213°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.84(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.09(2H, m), 3.47-3.52(2H, m), 3.88(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.95-6.97(2H, m), 7.16-7.18(1H, m), 7.53(1H, brs).

【1 1 5 5】

実施例62

20

5-{[1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点185.1-185.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.26-3.28(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.79(1H, dd, J=10.5Hz, 7.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.08(1H, dd, J=11.5Hz, 7.0Hz), 7.54(1H, brs).

【1 1 5 6】

実施例63

30

5-{[1-(2-ブromo-4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点204.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.03(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.55(1H, brs), 7.57(1H, d, J=2.5Hz).

【1 1 5 7】

実施例64

40

5-{[1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点222.6-222.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.63(2H, m), 1.79-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.51-3.53(2H, m), 3.75(2H, s), 3.82(3H, s), 4.74(1H, brs), 6.52(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66(1H, d, J=2.5Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.16(1H, d, J=8.5Hz), 10.01(1H, brs).

【1 1 5 8】

50

実施例65

5- {[1-(2,6-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点203.6-203.8℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.02(2H, m), 3.04(2H, t, J=7.5Hz), 3.63-3.68(2H, m), 3.89(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.97(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(1H, brs).

【1 1 5 9】

10

実施例66

5- {[1-(3-エトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点128.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.84(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.19-3.24(2H, m), 3.50-3.52(2H, m), 3.83(2H, s), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 6.41(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.52(1H, t, J=2.0Hz), 6.58(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.92(1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.51(1H, brs).

20

【1 1 6 0】

実施例67

5- {[1-(4-エトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点198.8-199.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.85-1.88(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.14(2H, m), 3.31-3.34(2H, m), 3.85(2H, s), 3.99(2H, q, J=7.0Hz), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 6.96(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(1H, brs).

30

【1 1 6 1】

実施例68

8-フルオロ-5- {[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリクロロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点239.4-239.8℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.83(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.93-2.96(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.61-3.66(2H, m), 3.87(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.26(1H, s), 7.32(1H, s), 7.56(1H, brs).

40

【1 1 6 2】

実施例69

8-フルオロ-5- ({4-ヒドロキシ-1-[3-(プロパン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点131.1-131.3℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25(6H, d, J=7.0Hz), 1.85-1.87(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.86(1H, sep, J=7.0Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.18-3.23(2H, m), 3.48-3.51(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.75(1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz), 6.81(1H, dd, 8.0Hz, 2.0Hz), 6.86(1H, dd, J=2.0Hz

50

, 1.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 7.52(1H, brs).

【1163】

実施例70

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点194.9-195.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(6H, d, J=7.0Hz), 1.84-1.87(2H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(1H, sep, J=7.0Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.14-3.20(2H, m), 3.43-3.47(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 6.93(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(2H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, brs).

10

【1164】

実施例71

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点225.8-225.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.86(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.07(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.23-3.25(2H, m), 3.67-3.72(2H, m), 3.88(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.51(1H, brs), 8.34(2H, s).

20

【1165】

実施例72

4-(4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点216°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.78-1.84(2H, m), 1.86-1.88(2H, m), 2.12(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.35-3.40(2H, m), 3.69-3.72(2H, m), 3.83(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.90(2H, d, J=9.5Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.50(2H, d, J=9.5Hz), 7.57(1H, brs).

30

【1166】

実施例73

3-(4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点175-177°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.88(4H, m), 2.07(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.25-3.30(2H, m), 3.54-3.56(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.08-7.10(1H, m), 7.15-7.17(2H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.55(1H, brs).

40

【1167】

実施例74

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点186.9-187.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.96(4H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.15-3.21(2H, m), 3.41-3.44(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd,

50

J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.95-6.98(6H, m), 7.04(1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.31(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1168】

実施例75

5-({1-[2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点190.4-190.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.91(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.88(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.85(1H, dd, J=8.5Hz, 1.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 6.94(1H, d, J=1.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, brs).

10

【1169】

実施例76

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[2-(プロパン-2-イル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点163.0-163.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=7.0Hz), 1.86-1.95(4H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.86-2.89(2H, m), 3.04(2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.13(2H, m), 3.48(1H, sep, J=7.0Hz), 3.89(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.09-7.12(1H, m), 7.15-7.19(2H, m), 7.26-7.28(1H, m), 7.51(1H, brs).

20

【1170】

実施例77

5-{{1-[2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点204.8-205.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.94(2H, m), 1.95-2.01(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 3.04(2H, t, J=7.5Hz), 3.17-3.23(2H, m), 3.29-3.31(2H, m), 3.89(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.52(1H, d, J=9.0Hz), 7.53(1H, brs), 7.84(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.95(1H, d, J=2.5Hz).

30

【1171】

実施例78

5-{{1-[2-(エチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点178.6-179.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 1.86-1.95(4H, m), 2.05(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.71(2H, q, J=7.5Hz), 2.91-2.93(2H, m), 3.04(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.88(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.05-7.13(1H, m), 7.13-7.18(2H, m), 7.23-7.25(1H, m), 7.61(1H, brs).

40

【1172】

実施例79

8-フルオロ-5-({4-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点159.4-159.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(4H, m), 2.06(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.00(2H, t, J=7.5Hz), 3.25-3.31(2H, m), 3.55-3.58(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd,

50

J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.11(1H, d, J=8.0Hz), 7.16(1H, s), 7.35(1H, t, J=8.0Hz), 7.57(1H, brs).

【1 1 7 3】

実施例80

5-[1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点216.1-216.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.61(2H, m), 1.77-1.83(2H, m), 2.26(3H, s), 2.42(2H, t, J=7.5Hz), 2.83(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.09(2H, m), 3.47-3.49(2H, m), 3.74(2H, s), 4.72(1H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.80(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.94(1H, d, J=2.5Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.17(1H, d, J=9.0Hz), 10.01(1H, brs)

10

【1 1 7 4】

実施例81

2-クロロ-5-(4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)安息香酸エチル

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点148°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.88(4H, m), 2.04(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.21-3.27(2H, m), 3.50-3.52(2H, m), 3.84(2H, s), 4.40(2H, q, J=7.0Hz), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 6.99(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 7.29(1H, d, J=9.0Hz), 7.32(1H, d, J=3.0Hz), 7.53(1H, brs).

20

【1 1 7 5】

実施例82

5-[1-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.09(2H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.01(1H, d, J=8.5Hz), 7.03(1H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.20(1H, d, J=1.5Hz), 7.54(1H, brs).

30

【1 1 7 6】

実施例83

8-フルオロ-5-[4-ヒドロキシ-1-(4-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点181°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.87(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.19(2H, m), 3.42-3.45(2H, m), 3.84(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 6.92(2H, t, J=9.0Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(1H, brs).

40

【1 1 7 7】

実施例84

5-[1-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/ジクロロメタン) 融点188-189°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.86(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H

50

, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.12(2H, m), 3.23-3.28(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.51(1H, brs), 7.80(1H, d, J=2.5Hz).

【1178】

実施例85

5-([1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点196.0-196.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.85(2H, s), 3.98(2H, q, J=7.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.61-6.67(2H, m), 6.91-6.99(2H, m), 7.52(1H, brs).

10

【1179】

実施例86

8-フルオロ-5-([1-(2-フルオロ-4-プロポキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点185.1-185.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.82(2H, m), 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.85(2H, s), 3.85-3.88(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.62-6.67(2H, m), 6.91-6.99(2H, m), 7.52(1H, brs).

20

【1180】

実施例87

5-([1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点204.8-205.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.87-6.95(2H, m), 7.18-7.20(2H, m), 7.57(1H, brs).

30

【1181】

実施例88

5-([1-[2-クロロ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点176.5-176.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23(6H, d, J=6.5Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.84(1H, sep, J=6.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.21(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=8.5Hz), 7.09(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.24(1H, d, J=2.0Hz), 7.51(1H, brs).

40

【1182】

実施例89

5-([1-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点251.6-251.9°C

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.86(3.2H, m), 1.94-2.00(0.8H, m), 2.02(0.6H, brs), 2.15(0.4H, brs), 2.31(1.8H, s), 2.35(1.2H, s), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.72-2.74(1.2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.10(0.8H, m), 3.28-3.33(0.8H, m), 3.75-3.80(1.2H, m), 3.85(1.2H, s), 3.93(0.8H, s), 6.48-6.52(1H, m), 6.91-6.95(1H, m), 7.05(0.4H, d, J=2.5Hz), 7.10(0.6H, d, J=2.5Hz), 7.17(0.6H, d, J=2.5Hz), 7.21(0.4H, d, J=2.5Hz), 7.58(1H, brs).

【 1 1 8 3 】

実施例90

5-{{1-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点197.5-197.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.59-1.64(2H, m), 1.86-1.89(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.01-7.05(2H, m), 7.20(1H, s), 7.57(1H, brs).

【 1 1 8 4 】

実施例91

5-{{1-(2-クロロ-4-エチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点167.8-168.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 1.87-1.89(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.58(2H, q, J=7.5Hz), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.22(1H, d, J=2.0Hz), 7.54(1H, brs).

【 1 1 8 5 】

実施例92

5-{{1-(4-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点193.2-193.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.50(2H, m), 1.72-1.77(2H, m), 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.85(2H, s), 3.90(2H, t, J=6.5Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.61-6.67(2H, m), 6.91-6.98(2H, m), 7.57(1H, brs).

【 1 1 8 6 】

実施例93

8-フルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点191.9-192.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32(6H, d, J=6.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 4.44(1H, sep, J=6.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60-6.66(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.54(1H, brs).

【 1 1 8 7 】

50

実施例94

5-([1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点238.8-239.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.84(2H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.06(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.04(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.45-3.50(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.00(1H, dd, J=11.5Hz, 2.0Hz), 7.20(1H, dd, J=2.0Hz, 0.5Hz), 7.56(1H, brs).

【1 1 8 8】

10

実施例95

5-([1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点239.3-239.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.84(2H, m), 1.88-1.94(2H, m), 2.05(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.01(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.44-3.49(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.75(1H, ddd, J=11.5Hz, 8.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.96(1H, ddd, J=8.5Hz, 5.0Hz, 3.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 1 8 9】

20

実施例96

5-([1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点181.8-181.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.90(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.05(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.19-3.21(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.03-7.13(2H, m), 7.28(1H, s), 7.58(1H, brs).

【1 1 9 0】

30

実施例97

5-([1-[2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点254.8-254.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.71(2H, m), 1.84-1.90(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.92(2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.07(2H, m), 3.12-3.15(2H, m), 3.80(2H, s), 4.76(1H, brs), 6.59(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 7.01(1H, t, J=9.5Hz), 7.26(1H, s), 7.84(1H, s), 10.02(1H, brs).

【1 1 9 1】

40

実施例98

8-フルオロ-5-([1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点174.2-174.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.11-3.16(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.91-7.02(4H, m), 7.53(1H, brs).

【1 1 9 2】

実施例99

50

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点201.3-201.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.18(2H, m), 3.77(3H, s), 3.85(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.62-6.68(2H, m), 6.91-7.00(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1193】

実施例100

10

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.85(2H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.07(1H, brs), 2.66(2H, t, J=8.0Hz), 2.99-3.06(4H, m), 3.42-3.50(2H, m), 3.85(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.59-6.67(2H, m), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.64(1H, brs).

【1194】

実施例101

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点222.9-223.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.05-7.07(2H, m), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1195】

実施例102

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点181.0-181.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.09(2H, m), 3.45-3.49(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.85-6.91(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, brs).

【1196】

実施例103

5-({1-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点193°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.85(2H, s), 5.01(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.69-6.75(2H, m), 6.91-6.99(2H, m), 7.31-7.43(5H, m), 7.54(1H, brs).

【1197】

実施例104

8-フルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点174°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.18(2H, m), 3.45(3H, s), 3.72-3.74(2H, m), 3.85(2H, s), 4.06-4.08(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.65-6.71(2H, m), 6.91-6.98(2H, m), 7.56(1H, brs).

【1198】

実施例105

5-({1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点208°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.97(4H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.12-3.17(2H, m), 3.27-3.29(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.15(1H, d, J=11.5Hz), 7.55(1H, brs).

【1199】

実施例106

5-{{1-[4-(4-エトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点174.1-174.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.88(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.09(2H, m), 3.14-3.19(2H, m), 3.85(2H, s), 4.05(2H, q, J=7.0Hz), 6.48(1H, dd, J=9.5Hz, 3.5Hz), 6.73(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.82(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.56(1H, brs).

【1200】

実施例107

5-{{1-[2-ブromo-5-エトキシ-4-ニトロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.36(3H, t, J=7.0Hz), 1.71-1.73(2H, m), 1.87-1.92(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 3.14-3.18(2H, m), 3.29-3.37(2H, m), 3.82(2H, s), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 4.80(1H, brs), 6.60(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.87(1H, s), 7.01(1H, t, J=9.0Hz), 8.14 (1H, s), 10.02(1H, brs).

【1201】

実施例108

5-{{1-[4-クロロ-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.70(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 2.44-2.50(2H, m), 2.88(2H, t, J=7.2Hz), 2.98-3.22(4H, m), 3.79(2H, s), 4.77(1H, s), 6.75(1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz), 7.07-7.20(2H, m), 7.32(1H, dd, J=12.6Hz, 2.4Hz), 10.31(1H, s).

【1202】

実施例109

5-({1-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点154.2-154.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m),

50

2.06(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.26-3.28(2H, m), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 3.85(2H, s), 4.42(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.99-7.07(3H, m), 7.63(1H, brs).

【1203】

実施例110

5-{{1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点195.7-196.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.01(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45(2H, m), 3.75(3H, s), 3.85(2H, s), 6.40-6.46(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.51(1H, brs).

10

【1204】

実施例111

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/酢酸エチル) 融点231.6-232.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.75(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 1.41(2H, t, J=7.7Hz), 2.87(2H, t, J=7.7Hz), 3.00-3.70(2H, m), 3.08-3.15(2H, m), 3.75(2H, s), 4.06(1H, s), 6.41-6.46(2H, m), 6.84-6.89(1H, m), 6.91-6.99(3H, m), 9.54(1H, s).

20

【1205】

実施例112

7-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/酢酸エチル) 融点207.8-208.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.67(2H, m), 1.79-1.88(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.5Hz), 2.77(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.05(2H, m), 3.09-3.15(2H, m), 3.73(2H, s), 4.73(1H, s), 6.47(1H, d, J=2.5Hz), 6.50(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.16(1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.29(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 10.01(1H, s).

30

【1206】

実施例113

8-フルオロ-5-{{1-[2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-[4-(エトキシメチル)-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(591mg)のテトラヒドロフラン(THF)(12mL)溶液に5規定塩酸(6mL)を加え70°Cで16時間攪拌した。その後、反応液へ水と酢酸エチルを加えて攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(165mg)を得た。

40

(酢酸エチル) 融点202.4-202.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.68(2H, m), 1.84-1.90(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.92(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.03(2H, m), 3.11-3.14(2H, m), 3.78(2H, s), 4.41(2H, d, J=5.5Hz), 4.69(1H, brs), 5.15(1H, t, J=5.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.99-7.04(4H, m), 10.02(1H, brs).

【1207】

実施例114

8-クロロ-5-{{1-(4-エトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点169.0-169.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.88(2H, m), 1.92-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.09(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.87(2H, s), 4.05(2H, q, J=7.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.73(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.82(1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1208】

実施例115

8-クロロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点149.7-149.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.11-3.16(2H, m), 3.25-3.28(2H, m), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.95-7.02(3H, m), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1209】

実施例116

8-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.77(2H, m), 1.77-1.85(2H, m), 2.42-2.52(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.3Hz), 3.00-3.09(2H, m), 3.11-3.19(2H, m), 3.80(2H, s), 5.18(1H, brs), 6.75-6.85(2H, m), 6.85-6.91(1H, m), 7.09(1H, t, J=9.3Hz), 7.16-7.20(1H, m), 7.28-7.35(1H, m), 9.71(1H, brs).

【1210】

実施例117

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点190.3-190.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.26-3.29(2H, m), 3.87(2H, s), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 6.79(1H, dd, J=11.0Hz, 7.5Hz), 7.08(1H, dd, J=12.0Hz, 7.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1211】

実施例118

8-クロロ-5-{{1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点171.1-171.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.02(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45(2H, m), 3.75(3H, s), 3.88(2H, s), 6.43(2H, d, J=11.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, brs).

【1212】

実施例119

6-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/酢酸エチル) 融点219.1-220.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.66(2H, m), 1.81-1.89(2H, m), 2.37-2.42(2H, m), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.05(2H, m), 3.09-3.15(2H, m), 3.74(2H, s), 4.68(1H, s), 6.72-6.78(2H, m), 6.80-6.83(1H, m), 7.07(1H, t, J=9.0Hz), 7.15(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.29(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 9.92(1H, s).

【1 2 1 3】

実施例120

5-[1-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点208.9-209.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.84(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.12(2H, m), 3.49-3.53(2H, m), 3.85(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.54(1H, brs).

【1 2 1 4】

実施例121

8-クロロ-5-[1-(4-エトキシ-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点174.4-174.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.84(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.12(2H, m), 3.49-3.53(2H, m), 3.87(2H, s), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 1 5】

実施例122

5-[1-(4-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点239.8-239.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 1.87-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.86(2H, s), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz), 7.54(1H, brs).

【1 2 1 6】

実施例123

8-フルオロ-5-[(1-{2-フルオロ-4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点128.7-130.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.40(3H, s), 3.57-3.59(2H, m), 3.71-3.72(2H, m), 3.83-3.85(2H, m), 3.85(2H, s), 4.08-4.10(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64-6.70(2H, m), 6.91-6.98(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1 2 1 7】

実施例124

50

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点228.1-229.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.88(2H, s), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.60(1H, d, J=8.0Hz), 7.07(1H, d, J=11.5Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 1 8】

実施例125

10

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(ジクロロメタン) 融点208.6-208.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.31(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=12.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 2 1 9】

実施例126

20

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(ジクロロメタン/メタノール) 融点212.2-213.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 1.98(1H, brs), 2.31(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=12.0), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 2 0】

実施例127

30

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロ-6-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点258.8-259.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.88(4H, m), 2.06(1H, brs), 2.29(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.86-2.87(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.36-3.47(2H, m), 3.88(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.97(1H, d, J=2.5Hz), 7.53(1H, brs).

【1 2 2 1】

実施例128

40

5-{{1-(4-エトキシ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点190.8-191.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.94-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.85(3H, s), 3.86(2H, s), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.65(1H, d, J=7.5Hz), 6.67(1H, d, J=13.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.52(1H, brs).

【1 2 2 2】

50

実施例129

5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{{(8-フルオロ-2-メトキシキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-オール(0.34g)の1規定塩化水素/エタノール(14mL)溶液を9時間還流した。室温に冷却後、溶媒を留去し、残渣へエタノール-水を加え、不溶物を濾取し、得られた固体を酢酸/水で再結晶した。析出物を濾取後、乾燥(60℃送風)して表記化合物(0.27g)を得た。

融点297℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.75(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.95-3.04(2H, m), 3.35-3.44(2H, m), 3.90(2H, s), 4.86(1H, s), 6.54(1H, d, J=9.8Hz), 6.68(1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.33(1H, dd, J=10.8Hz, 9.0Hz), 8.23(1H, dd, J=9.8Hz, 1.5Hz), 11.73(1H, s).

【1 2 2 3】

実施例130

5-{{1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.63-1.67(2H, m), 1.77-1.84(2H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8Hz), 2.96-3.03(2H, m), 3.10-3.14(2H, m), 3.78(2H, s), 4.75(1H, s), 6.75(1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz), 6.99-7.05(1H, m), 7.25-7.29(1H, m), 7.40(1H, m), 10.30(1H, s).

【1 2 2 4】

実施例131

5-{{1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.71(2H, m), 1.78-1.82(2H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.88-2.92(2H, m), 2.96-3.12(4H, m), 3.80(2H, s), 4.78(1H, s), 6.76(1H, dd, J=12.6Hz, 6.3Hz), 7.25(1H, d, J=11.4Hz), 7.71(1H, d, J=6.9Hz), 10.32(1H, s).

【1 2 2 5】

実施例132

5-{{1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.67(2H, m), 1.76-1.83(2H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.84-2.98(6H, m), 3.78(2H, s), 3.96(2H, q, J=7.2Hz), 4.62(1H, s), 6.65-6.77(3H, m), 6.96-7.03(1H, m), 10.21(1H, s).

【1 2 2 6】

実施例133

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-[4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.14 g)及び10% パラジウム-炭素(含水)(1g)のエタノール(100mL)溶液を水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別して、濾液の溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル/メタノールで分散洗浄後、乾燥して表記化合物(590mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.65(2H, m), 1.80-1.86(2H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 2.92-2.94(4H, m), 3.75(2H, s), 4.62(1H, brs), 6.49-6.53(2H, m), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.89-6.93(1H, m), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 9.

36(1H, brs), 10.00(1H, brs).

【1 2 2 7】

実施例134

4-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}キノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.82(2H, m), 1.82-1.92(2H, m), 3.02-3.20(4H, m), 3.96(2H, s), 4.92(1H, brs), 7.08-7.14(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.26-7.30(1H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.93-7.97(1H, m), 11.35(1H, brs).

【1 2 2 8】

10

実施例135

5-{[1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点207.9-208.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.03(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45(2H, m), 3.85(2H, s), 3.95(2H, q, J=7.0Hz), 6.38-6.44(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.52(1H, brs).

【1 2 2 9】

20

実施例136

8-フルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点186.5-186.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.11(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 4.13-4.20(2H, m), 4.68-4.79(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.65-6.71(2H, m), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 2 3 0】

30

実施例137

8-クロロ-5-{[1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点180.6-181.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39(3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.01(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45(2H, m), 3.87(2H, s), 3.95(2H, q, J=7.0Hz), 6.38-6.44(2H, m), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, brs).

【1 2 3 1】

40

実施例138

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}キノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール/酢酸エチル) 融点275.7-277.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.79(2H, m), 1.82-1.91(2H, m), 3.02-3.10(2H, m), 3.13-3.21(2H, m), 3.92(2H, s), 4.87(1H, s), 6.44(1H, d, J=9.5Hz), 6.71(1H, d, J=8.5Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(1H, t, J=8.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 7.39(1H, t, J=8.5Hz), 8.20(1H, d, J=10.0Hz), 11.72(1H, s).

50

【1 2 3 2】

実施例139

8-クロロ-5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点218°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.89(2H, m), 1.89-1.97(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.61-2.67(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.26-3.35(2H, m), 3.61-3.68(2H, m), 3.88(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.9Hz), 7.19(1H, d, J=8.9Hz), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 7.75(1H, brs), 8.13(1H, d, J=2.3Hz).

10

【1 2 3 3】

実施例140

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

実施例129と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点255-256°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.80(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 3.12-3.20(2H, m), 3.91(2H, s), 4.87(1H, s), 6.54(1H, d, J=9.8Hz), 6.67(1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 7.11(1H, t, J=9.1Hz), 7.18(1H, dd, J=8.6Hz, 2.1Hz), 7.29-7.36(2H, m), 8.22(1H, dd, J=1.5Hz, 9.8Hz), 11.73(1H, s).

20

【1 2 3 4】

実施例141

5-{[1-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール/ジクロロメタン) 融点209.5-210.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.91(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.27(2H, m), 3.50-3.53(2H, m), 3.86(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.23(1H, d, J=5.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=5.5Hz), 7.54(1H, brs), 7.74(1H, d, J=8.5Hz).

30

【1 2 3 5】

実施例142

5-{[1-(1-ベンゾチオフェン-5-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ジクロロメタン) 融点193.8-194.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.91(2H, m), 1.95-2.00(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.27(2H, m), 3.51-3.53(2H, m), 3.88(2H, s), 6.54(1H, d, J=9.0Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.24(1H, d, J=5.5Hz), 7.36(1H, d, J=2.5Hz), 7.41(1H, d, J=5.5Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, brs).

40

【1 2 3 6】

実施例143

8-フルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.86(2H, s), 4.28-4.33(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66-6.69(1H, m), 6.73(1H,

50

dd, J=13.0Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 7.51(1H, brs).

【1 2 3 7】

実施例144

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(キノキサリン-6-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.94(4H, m), 2.13(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.01(2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.47(2H, m), 3.79-3.81(2H, m), 3.86(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.0Hz), 7.34(1H, d, J=2.5Hz), 7.53(1H, brs), 7.57(1H, dd, J=9.5Hz, 2.5Hz), 7.94(1H, d, J=9.5Hz), 8.60(1H, d, J=2.0Hz), 8.69(1H, d, J=2.0Hz).

10

【1 2 3 8】

実施例145

7-アミノ-5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

7-アミノ-8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(310mg)、6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(764mg)及び水酸化ナトリウム(63.2mg)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(4mL)溶液を70℃-80℃で30分間攪拌した。室温に冷却後、水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。得られた固体をエタノール/6規定塩酸に溶解し、活性炭処理し、不溶物を濾別した後、溶媒

20

を留去した。残渣をエタノールで洗浄し、減圧乾燥して表記化合物(120mg)を得た。
¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.66(2H, m), 1.82-1.91(2H, m), 2.39(2H, t, J=6.9Hz), 2.78(2H, t, J=6.9Hz), 2.99-3.16(4H, m), 3.67(2H, s), 4.16-4.22(4H, brs), 6.19(1H, d, J=6.3Hz), 7.06-7.18(2H, m), 7.30(1H, dd, J=12.6Hz, 2.4Hz), 9.84(1H, s).

【1 2 3 9】

実施例146

5-{{1-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ジクロロメタン) 融点215.7-216.0℃

30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.68(2H, m), 1.85-1.91(2H, m), 2.42(2H, t, J=7.5Hz), 2.87(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.08(2H, m), 3.37-3.39(2H, m), 3.77(2H, s), 4.69(1H, brs), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.82(1H, d, J=2.0Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.03(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.15(1H, d, J=2.0Hz), 7.42(1H, d, J=9.0Hz), 7.87(1H, d, J=2.0Hz), 10.01(1H, brs).

【1 2 4 0】

実施例147

5-{{1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

40

(酢酸エチル/ジクロロメタン) 融点201.6-202.0℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.93-1.98(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.22-3.25(2H, m), 3.86(2H, s), 6.45(1H, t, J=73.8Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.86-6.90(2H, m), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 7.51(1H, brs).

【1 2 4 1】

実施例148

5-[(1-{4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシ

50

ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (182 mg)、炭酸カリウム(124mg)及び臭化 4-クロロベンジル(120mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.7mL)懸濁液を室温で3時間、60℃で1.5時間攪拌した。反応液へ水と酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶した。析出物を濾取し、乾燥して表記化合物(126mg)を得た。

(酢酸エチル) 融点200.0-200.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 4.98(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66-6.69(1H, m), 6.71(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 7.33-7.37(4H, m), 7.49(1H, brs).

10

【1 2 4 2】

実施例149

8-クロロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点175.6-176.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.00-3.04(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.44-3.48(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.60-6.66(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, brs).

20

【1 2 4 3】

実施例150

8-フルオロ-5-[(1-{2-フルオロ-4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.10(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 4.97(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.67-6.70(1H, m), 6.72(1H, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 6.97(1H, t, J=9.5Hz), 7.07(2H, t, J=8.5Hz), 7.39(2H, dd, J=8.5Hz, 5.5Hz), 7.52(1H, brs).

30

【1 2 4 4】

実施例151

8-クロロ-5-({1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点193.0-194.7℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.72(2H, m), 1.80-1.88(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.5Hz), 2.88(2H, t, J=7.5Hz), 3.27-3.34(2H, m), 3.78-3.90(2H, m), 3.82(2H, s), 4.85(1H, s), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.22(1H, d, J=9.0Hz), 8.15(1H, d, J=2.0Hz), 8.43-8.46(1H, m), 9.36(1H, s).

40

【1 2 4 5】

実施例152

8-フルオロ-5-{[1-(2-フルオロ-4-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点199.9-200.5℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 5.01(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68-6.70(1H, m), 6.73(1H, dd,

50

J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 7.24(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, brs).

【1 2 4 6】

実施例153

8-クロロ-5-{{[1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点174.4-175.8°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.67(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.31(2H, m), 3.73-3.82(2H, m), 3.78(2H, s), 4.82(1H, s), 6.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.21(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 8.07(1H, d, J=2.0Hz), 9.35(1H, s).

10

【1 2 4 7】

実施例154

8-フルオロ-5-{{[1-(2-フルオロ-4-{{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点207.4-210.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.11(2H, m), 3.16-3.18(2H, m), 3.85(2H, s), 5.08(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.67-6.70(1H, m), 6.73(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 7.53(1H, brs), 7.53(2H, d, J=8.0Hz), 7.65(2H, d, J=8.0Hz).

20

【1 2 4 8】

実施例155

5-[(1-{4-[(2,4-ジクロロベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点175.9-177.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.16-3.19(2H, m), 3.85(2H, s), 5.07(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68-6.70(1H, m), 6.74(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 7.28(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.47(1H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, brs).

30

【1 2 4 9】

実施例156

8-フルオロ-5-{{[4-ヒドロキシ-1-(キノリン-6-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.99(4H, m), 2.05(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.31-3.36(2H, m), 3.67-3.69(2H, m), 3.87(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.09(1H, d, J=2.5Hz), 7.31(1H, dd, J=8.5Hz, 4.5Hz), 7.52-7.54(2H, m), 7.97-8.00(2H, m), 8.71-8.72(1H, m).

40

【1 2 5 0】

実施例157

5-{{[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点201.7-201.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H

50

, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.96-7.01(1H, m), 7.57(1H, brs).

【1 2 5 1】

実施例158

8-クロロ-5-{[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点200.0-200.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.69(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.03(2H, m), 3.06-3.08(2H, m), 3.81(2H, s), 4.73(1H, brs), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 6.98-7.00(1H, m), 7.09-7.19(2H, m), 7.23(1H, d, J=9.0Hz), 9.36(1H, brs).

10

【1 2 5 2】

実施例159

5-({1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点172.5-172.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.71(2H, m), 1.80-1.99(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.86(2H, t, J=7.5Hz), 3.25-3.34(2H, m), 3.78(2H, s), 3.80-3.87(2H, m), 4.00(1H, s), 6.57(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.9Hz), 8.15(1H, d, J=2.5Hz), 8.54(1H, d, J=1.0Hz), 10.01(1H, s).

20

【1 2 5 3】

実施例160

5-({1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.68(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.78(2H, s), 4.30-4.38(2H, m), 4.68-4.80(2H, m), 4.74(1H, brs), 6.58(1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, t, J=9.5Hz), 7.31(1H, d, J=12.5Hz), 10.02(1H, brs).

30

【1 2 5 4】

実施例161

8-クロロ-5-({1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点223.0-223.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.69(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.82(2H, s), 4.30-4.38(2H, m), 4.68-4.80(2H, m), 4.76(1H, brs), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=9.0Hz), 7.31(1H, d, J=12.0Hz), 9.36(1H, brs).

40

【1 2 5 5】

実施例162

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-7-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.72(2H, m), 1.78-1.93(2H, m), 2.19(3H, d, J=1.8Hz), 2.43(2H, t, J=7.6Hz), 2.86(2H, t, J=7.6Hz), 2.97-3.20(4H, m), 3.76(2H, s), 4.66(1H, s), 6.50(1H, d, J=5.7Hz), 7.06-7.18(2H, m), 7.26-7.31(1H, m), 9.89(1H, s).

50

【1 2 5 6】

実施例163

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-エトキシ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.32(3H, t, J=7.0Hz), 1.61-1.73(2H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.39-2.47(2H, m), 2.79-2.88(2H, m), 2.98-3.20(4H, m), 3.80(2H, s), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.67(1H, s), 6.42(1H, d, J=6.6Hz), 7.06-7.18(2H, m), 7.27-7.32(1H, m), 9.93(1H, s).

【1 2 5 7】

実施例164

5-([1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点216.7-217.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.36(6H, d, J=6.0Hz), 1.87-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.85(2H, s), 4.43(1H, sep, J=6.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz), 7.53(1H, brs).

【1 2 5 8】

実施例165

5-([1-{4-クロロ-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点205.1-205.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.88(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.20-3.22(2H, m), 3.84(2H, s), 5.06(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.09(1H, d, J=11.5Hz), 7.36(2H, d, J=8.5Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.52(1H, brs).

【1 2 5 9】

実施例166

8-クロロ-5-([1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点173.3-173.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.36(6H, d, J=6.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.13(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.88(2H, s), 4.43(1H, sep, J=6.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, d, J=12.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 6 0】

実施例167

5-([1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点200.6-201.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.15(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.85(2H, s), 4.34-4.39(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 6.93

(1H, t, J=9.0Hz), 7.09(1H, d, J=12.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 2 6 1】

実施例168

7-クロロ-5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.90(4H, m), 2.41-2.55(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.7Hz), 2.98-3.20(4H, m), 3.82(2H, s), 4.70(1H, s), 6.80(1H, d, J=5.7Hz), 7.05-7.20(2H, m), 7.29(1H, dd, J=12.6Hz, 2.4Hz), 10.19(1H, s).

【1 2 6 2】

10

実施例169

5-{[1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66(1H, m), 1.75-1.85(1H, m), 2.43(2H, t, J=7.8Hz), 2.85(2H, t, J=7.8Hz), 3.23-3.31(2H, m), 3.34(2H, s), 3.73-3.81(4H, m), 4.80(1H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.5Hz), 6.99(1H, t, J=9.6Hz), 7.76-7.81(1H, m), 8.05-8.08(1H, m), 10.01(1H, brs).

【1 2 6 3】

20

実施例170

5-{[1-(3,5-ジクロロ-1-オキシドピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(403mg)のクロロホルム (30mL)溶液へm-クロロ過安息香酸(75%)(660mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液へ炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をジクロロメタン/メタノールで再結晶し、析出物を濾取後、減圧乾燥して表記化合物(120mg)を得た。

融点141.0-141.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.79(2H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.40-2.57(2H, m), 2.83-2.95(2H, m), 3.05-3.20(3H, m), 3.74(2H, s), 4.82(2H, s), 6.50-6.63(1H, m), 6.92-7.01(1H, m), 8.16(1H, s), 8.22(1H, s), 10.01(1H, s).

30

【1 2 6 4】

実施例171

5-({1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点170.6-170.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.27(2H, m), 3.47(3H, s), 3.76-3.78(2H, m), 3.85(2H, s), 4.13-4.14(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68(1H, d, J=7.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.06(1H, d, J=12.0Hz), 7.54(1H, brs).

40

【1 2 6 5】

実施例172

5-[(1-{4-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-フルオロフェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点162.9-164.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.37(6H

50

, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.77(2H, t, J=6.0Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.27(2H, m), 3.85(2H, s), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz), 7.51(1H, brs).

【1 2 6 6】

実施例173

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロポキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点200.7-201.4℃

10

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.07(3H, t, J=7.0Hz), 1.81-1.89(4H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.86(2H, s), 3.95(2H, t, J=6.5Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.07(1H, d, J=12.0Hz), 7.56(1H, brs).

【1 2 6 7】

実施例174

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

20

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点159.2-160.0℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.85(2H, s), 4.30-4.36(4H, m), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.70(1H, d, J=8.0Hz), 6.90-6.95(3H, m), 6.97-7.01(2H, m), 7.08(1H, d, J=11.5Hz), 7.53(1H, brs).

【1 2 6 8】

実施例175

8-クロロ-5-([1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

30

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点143.5-145.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 1.98(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.25-3.27(2H, m), 3.48(3H, s), 3.76-3.78(2H, m), 3.87(2H, s), 4.13-4.15(2H, m), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.68(1H, d, J=7.5Hz), 7.06(1H, d, J=11.5Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 6 9】

実施例176

8-フルオロ-5-([1-(2-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、8-フルオロ-5-([1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(185mg)、炭酸カリウム(126mg)、1-(2-ブromoエトキシ)-4-フルオロベンゼン(110mg)及びヨウ化ナトリウム(75mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.9mL)懸濁液を室温で3時間、60℃で10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとメタノールで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、得られた物質を酢酸エチルから再結晶し、析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(99mg)を得た。

40

融点199.3-199.5℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.16-3.19(2H, m), 3.86(2H

50

, s), 4.26(4H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.67-6.69(1H, m), 6.72(1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.88-6.90(2H, m), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.96-7.00(3H, m), 7.49(1H, brs).

【1270】

実施例177

5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.69(2H, m), 1.78-1.82(2H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.84-2.89(2H, m), 3.05-3.11(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 3.79(2H, s), 4.75(1H, s), 6.74(1H, dd, J=12.6Hz, 6.3Hz), 7.11(1H, dd, J=11.1Hz, 7.5Hz), 7.46(1H, dd, J=12Hz, 6.9Hz), 10.24(1H, s).

10

【1271】

実施例178

5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.65(2H, m), 1.72-1.78(2H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.85-2.90(2H, m), 2.94-2.99(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.78(2H, s), 4.70(1H, s), 6.74(1H, dd, J=12.6Hz, 6.3Hz), 7.25(2H, dd, J=15Hz, 5.4Hz), 10.24(1H, s).

20

【1272】

実施例179

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点196.5-196.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.58-1.66(2H, m), 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.61-2.67(4H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.23-3.25(2H, m), 3.85(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.83(1H, d, J=9.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=11.5Hz), 7.50(1H, brs).

30

【1273】

実施例180

5-([1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(プロパン-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール/ジクロロメタン) 融点225.3-225.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22(6H, d, J=7.0Hz), 1.87-1.90(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.04(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.10-3.16(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.33(1H, sep, J=7.0Hz), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, d, J=9.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=12.0Hz), 7.55(1H, brs).

40

【1274】

実施例181

5-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点172.6-172.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.84(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.07(2H, m), 3.45-3.50(2H, m), 3.85(2H, s), 6.45(1H, t, J=73.0Hz), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66-6.72(2H, m), 6.9

50

3(1H, t, J=9.0Hz), 7.52(1H, brs).

【1 2 7 5】

実施例182

5-{[1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.22(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.10(2H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.85(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.76(1H, dd, J=12.0Hz, 9.5Hz), 6.82(1H, t, J=9.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.54(1H, brs).

10

【1 2 7 6】

実施例183

8-クロロ-5-{[1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点195.0-195.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.98(1H, brs), 2.22(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.76(1H, dd, J=12.0Hz, 9.5Hz), 6.82(1H, t, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

20

【1 2 7 7】

実施例184

8-クロロ-5-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点143.6-143.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.84(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.07(2H, m), 3.45-3.49(2H, m), 3.87(2H, s), 6.45(1H, t, J=7.3Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.66-6.72(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

30

【1 2 7 8】

実施例185

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点232.4-232.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.11-3.16(2H, m), 3.26-3.29(2H, m), 3.86(2H, s), 3.88(3H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60(1H, d, J=7.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.08(1H, d, J=11.5Hz), 7.54(1H, brs).

40

【1 2 7 9】

実施例186

5-{[1-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点197.9-199.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.60(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.08(3H, s), 2.25(3H, s), 2.38(2H, t, J=7.5Hz), 2.79(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.15(2H, m), 3.72(2H, s), 3.92-4.00(2H, m), 4.70(1H, s), 6.51-6.57(2H, m), 6.96(1H, t, J=9.8Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz), 9.99(1H, s).

50

【1280】

実施例187

8-クロロ-5-{[1-(5,6-ジメチルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点169.6-171.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.60(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.08(3H, s), 2.25(3H, s), 2.40(2H, t, J=7.5Hz), 2.81(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.16(2H, m), 3.76(2H, s), 3.92-3.98(2H, m), 4.73(1H, s), 6.55(1H, d, J=8.5Hz), 6.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.19(1H, d, J=8.5Hz), 7.22(1H, d, J=8.5Hz), 9.34(1H, s).

10

【1281】

実施例188

8-クロロ-5-{[1-(3-クロロ-5-エトキシピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点169.0-170.4°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.68(2H, m), 1.77-1.86(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.13(2H, m), 3.23-3.37(2H, m), 3.80(2H, s), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 4.69(1H, s), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.21(1H, d, J=9.0Hz), 7.51(1H, d, J=2.5Hz), 7.96(1H, d, J=2.5Hz), 9.34(1H, s).

20

【1282】

実施例189

5-{[1-(4-クロロ-5-エチル-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ジクロロメタン) 融点201.3-202.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.64-2.71(4H, m), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=12.0Hz), 7.56(1H, brs).

30

【1283】

実施例190

8-クロロ-5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点228.7-228.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.70(2H, m), 1.83-1.89(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.18-3.21(2H, m), 3.82(2H, s), 3.85(3H, s), 4.76(1H, brs), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 6.75(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=9.0Hz), 7.20(1H, d, J=12.0Hz), 9.36(1H, brs).

40

【1284】

実施例191

5-{[1-(3-クロロ-5-エトキシピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点187.9-190.2°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.68(2H, m), 1.80-1.88(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.14(2H, m), 3.25-3.33(2H, m), 3.77(2H, s), 4.04(2H, q, J=7.0Hz), 4.67(1H, s), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.5Hz), 7.98(1H, d, J=2.5Hz), 10.01(1H, s).

50

【1285】

実施例192

5-{[1-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点197.4-203.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.73(2H, m), 1.82-1.90(2H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11(2H, m), 3.13-3.20(2H, m), 3.80(2H, s), 4.77(1H, s), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.5Hz), 7.78(1H, d, J=2.0Hz), 8.16(1H, d, J=2.0Hz), 10.02(1H, s).

10

【1286】

実施例193

5-{[1-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点231.2-233.5°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.74(2H, m), 1.81-1.90(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.5Hz), 2.92(2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11(2H, m), 3.15-3.21(2H, m), 3.84(2H, s), 4.79(1H, s), 6.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, d, J=9.0Hz), 7.77(1H, d, J=2.2Hz), 8.16(1H, d, J=2.2Hz), 9.37(1H, s).

20

【1287】

実施例194

5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.74(2H, m), 1.75-1.92(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.7Hz), 2.82(2H, t, J=7.7Hz), 2.96-3.20(4H, m), 3.81(2H, s), 4.74(1H, s), 6.29(1H, dd, J=9.9Hz, 2.1Hz), 6.52(1H, dd, J=9.9Hz, 2.1Hz), 7.05-7.19(2H, m), 7.31(1H, dd, J=12.6Hz, 2.1Hz), 10.11(1H, s).

30

【1288】

実施例195

8-クロロ-5-{[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.89(4H, m), 2.42-2.53(2H, m), 2.89(2H, t, J=7.4Hz), 2.96-3.20(4H, m), 3.84(2H, s), 4.78(1H, s), 6.84(1H, d, J=11.4Hz), 7.04-7.20(2H, m), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.3Hz), 9.68(1H, brs).

【1289】

実施例196

5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.87(4H, m), 2.43(2H, t, J=7.9Hz), 2.83(2H, t, J=7.9Hz), 2.92-3.03(2H, m), 3.28-3.46(2H, m), 3.80(2H, s), 4.73(1H, s), 6.29(1H, dd, J=9.9Hz, 2.4Hz), 6.52(1H, dd, J=9.9Hz, 2.4Hz), 7.20-7.33(2H, m), 10.11(1H, brs).

40

【1290】

実施例197

8-クロロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点213.4-213.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.12(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.5Hz), 6.83(1H, d, J=7.0Hz), 6.86(1H, d, J=10.0Hz), 7.20(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 9 1】

実施例198

5-{{1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点192.0-192.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.55-1.62(2H, m), 1.65-1.74(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.5Hz), 2.80(2H, t, J=7.5Hz), 3.17-3.27(2H, m), 3.74(2H, s), 4.00-4.07(2H, m), 4.80(1H, s), 6.54(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, t, J=9.8Hz), 7.55(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 8.09(1H, d, J=3.0Hz), 10.01(1H, s).

【1 2 9 2】

実施例199

8-クロロ-5-{{1-[2-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点160.7-160.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.46(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.89(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.03(1H, d, J=8.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.30(1H, d, J=2.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 2 9 3】

実施例200

5-{{1-(5-クロロ-1-オキシドピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

5-{{1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(183mg)のクロロホルム (33mL)溶液へm-クロロ過安息香酸(75%)(156mg)を加え室温で20時間攪拌した。その後、反応液へ炭酸ナトリウム水溶液を加え、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、析出物を濾取後、減圧乾燥して表記化合物(55mg)を得た。

融点189.0-189.5°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.67(2H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.57-2.67(2H, m), 2.73-2.84(2H, m), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 3.84(2H, s), 4.20-4.30(2H, m), 5.01(1H, s), 6.56-6.66(1H, m), 6.97-7.06(1H, m), 8.16-8.25(1H, m), 8.51-8.59(1H, m), 8.61(1H, s), 10.04(1H, s).

40

【1 2 9 4】

実施例201

8-クロロ-5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.85(4H, m), 2.42-2.54(2H, m), 2.82-3.04(4H, m), 3.28-3.42(2H, m), 3.83(2H, s), 4.76(1H, s), 6.84(1H, d, J=11.7Hz), 7.20-7.33(2H, m), 9.67(1H, brs).

【1 2 9 5】

実施例202

50

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点226.6-226.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.12(2H, m), 3.15-3.17(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.84(1H, d, J=7.0Hz), 6.86(1H, d, J=10.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 2 9 6】

実施例203

10

5-({1-[2-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点207.4-207.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.46(3H, s), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.87(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.04(1H, d, J=8.5Hz), 7.15(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.30(1H, d, J=2.5Hz), 7.52(1H, brs).

【1 2 9 7】

実施例204

20

8-クロロ-5-{{1-(5-エトキシ-2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点182.1-182.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.12(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.88(2H, s), 4.08(2H, q, 7.0Hz), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.68(1H, t, J=8.5Hz), 6.85(1H, t, J=11.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, brs).

【1 2 9 8】

実施例205

30

8-クロロ-5-{{1-(2,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点191.4-191.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13(2H, m), 3.19-3.22(2H, m), 3.87(3H, s), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.68(1H, t, J=8.5Hz), 6.86(1H, t, J=11.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, brs).

【1 2 9 9】

実施例206

40

5-{{1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.72(2H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.03(3H, s), 2.40(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.96-3.11(4H, m), 3.79(2H, s), 4.72(1H, s), 6.54(1H, d, J=12.0Hz), 7.23(1H, d, J=11.4Hz), 7.68(1H, d, J=7.8Hz), 9.54(1H, s).

【1 3 0 0】

実施例207

5-{{1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.63-1.71(2H, m), 1.75-1.86(2H, m), 2.03(3H, s), 2.39(2H, t, J=7.2 Hz), 2.81(2H, t, J=7.2Hz), 3.01-3.20(4H, m), 3.77(2H, s), 4.70(1H, s), 6.54(1H, d, J=12.0Hz), 6.99-7.05(1H, m), 7.25-7.29(1H, m), 7.36-7.41(1H, m), 9.53(1H, s).

【1301】

実施例208

5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.72(2H, m), 1.74-1.81(2H, m), 1.99(3H, s), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.90-2.98(2H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.77(2H, s), 4.69(1H, s), 6.54(1H, d, J=12.0Hz), 7.25(2H, d, J=9.0Hz), 9.54(1H, s).

【1302】

実施例209

5-([1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.65(2H, m), 1.71-1.79(2H, m), 2.42-2.48(2H, m), 2.84-2.93(4H, m), 3.30-3.38(2H, m), 3.77(2H, s), 4.70(1H, s), 6.74(1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz), 6.95-7.05(2H, m), 7.22(1H, s), 10.27(1H, s).

20

【1303】

実施例210

5-([1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.59-1.64(2H, m), 1.72-1.79(2H, m), 2.44-2.48(2H, m), 2.79-2.91(4H, m), 3.32-3.36(2H, m), 3.78(2H, s), 3.98(2H, q, J=7.2Hz), 4.66(1H, s), 6.65(2H, d, J=11.4Hz), 6.75(1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz), 10.28(1H, s).

30

【1304】

実施例211

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.73(2H, m), 1.74-1.89(2H, m), 2.41-2.53(2H, m), 2.82-2.94(2H, m), 2.97-3.12(2H, m), 3.13-3.27(2H, m), 3.84(2H, s), 4.80(1H, s), 6.83(1H, d, J=11.4Hz), 7.12(1H, dd, J=11.4Hz, 7.8Hz), 7.48(1H, dd, J=12.0Hz, 7.2Hz), 9.66(1H, brs).

40

【1305】

実施例212

8-クロロ-5-([1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.63-1.90(4H, m), 2.42-2.53(2H, m), 2.83-2.95(2H, m), 2.96-3.18(4H, m), 3.86(2H, s), 4.79(1H, s), 6.84(1H, d, J=11.7Hz), 7.25(1H, d, J=13.8Hz), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 9.66(1H, brs).

【1306】

実施例213

5-([1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-ク

50

ロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.90(4H, m), 2.41-2.58(2H, m), 2.83-2.94(2H, m), 2.97-3.21(4H, m), 3.84(2H, s), 4.77(1H, s), 6.84(1H, d, J=11.4Hz), 6.99-7.10(1H, m), 7.25-7.34(1H, m), 7.35-7.46(1H, m), 9.65(1H, brs).

【1307】

実施例214

8-クロロ-7-フルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.84(4H, m), 2.43-2.54(2H, m), 2.82-2.98(4H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.83(2H, s), 4.73(1H, s), 6.84(1H, d, J=11.7Hz), 7.03-7.20(2H, m), 9.66(1H, brs).

【1308】

実施例215

7,8-ジフルオロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.69 (2H, m), 1.79-1.83(2H, m), 2.42-2.48(2H, m), 2.85-2.91(2H, m), 2.96-3.02(4H, m), 3.79(2H, s), 4.66-4.76(3H, m), 6.72-6.84(2H, m), 6.94-7.19(2H, m), 10.28(1H, s).

20

【1309】

実施例216

5-{{1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(135mg)のN,N-ジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン(1:1)(2mL)溶液へ水素化ナトリウム(60%油性)(15mg)を加えて室温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.024mL)を加えて室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル;ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(44mg)を得た。

30

¹HNMR (Methanol-d₄) δ ppm: 1.76-1.81(2H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.52-2.57(2H, m), 2.89-2.94(2H, m), 3.04-3.12(2H, m), 3.17-3.22(3H, m), 3.39(3H, s), 4.07(2H, s), 6.77(1H, dd, J=12.3Hz, 6.3Hz), 7.01-7.11(3H, m).

【1310】

実施例217

8-クロロ-5-({1-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

40

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点148.6-148.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.98(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.88(2H, s), 4.28-4.33(2H, m), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.66-6.69(1H, m), 6.73(1H, dd, J=13.0Hz, 3.0Hz), 6.99(1H, t, J=9.0Hz), 7.20(1H, t, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1311】

実施例218

5-{{1-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

50

(酢酸エチル/メタノール) 融点223.1-223.2°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.67(2H, m), 1.81-1.86(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.04(2H, m), 3.12-3.14(2H, m), 3.79(2H, s), 4.76(1H, brs), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.03(1H, t, J=8.5Hz), 7.22(1H, d, J=9.0Hz), 7.27(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.39(1H, dd, J=12.0Hz, 2.0Hz), 9.35(1H, brs).

【1 3 1 2】

実施例219

5-[[1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

10

(酢酸エチル/メタノール) 融点217.7-217.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.83(2H, m), 1.85-1.91(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10(2H, m), 3.45-3.49(2H, m), 3.85(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.00-7.05(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1 3 1 3】

実施例220

5-[[1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

20

(酢酸エチル/メタノール) 融点195.3-195.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.83(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 2.00(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10(2H, m), 3.45-3.49(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.05(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 3 1 4】

実施例221

5-[(1-{4-クロロ-2-フルオロ-5-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]フェニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

30

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点156.0-156.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.88(2H, m), 1.91-1.97(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.15(4H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.85(2H, s), 4.11-4.14(2H, m), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.81-6.83(2H, m), 6.91-6.97(4H, m), 7.08(1H, d, J=12.0Hz), 7.52(1H, brs).

【1 3 1 5】

実施例222

5-[[1-(5-エチル-2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

40

(酢酸エチル) 融点186.7-186.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.87-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.61(2H, q, J=7.5Hz), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.76(1H, dd, J=12.0Hz, 9.5Hz), 6.84(1H, dd, J=9.0Hz, 8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.54(1H, brs).

【1 3 1 6】

実施例223

5-[[1-(2,4-ジフルオロ-5-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点184.7-184.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.56-1.64(2H, m), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.02(1H, brs), 2.55(2H, t, J=7.5Hz), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.12(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 3.86(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.76(1H, dd, J=12.0Hz, 9.5Hz), 6.82(1H, dd, J=9.5Hz, 8.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.55(1H, brs).

【1 3 1 7】

実施例224

8-クロロ-5-{{1-(2,4-ジフルオロ-5-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点156.9-157.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.94(3H, t, J=7.0Hz), 1.54-1.64(2H, m), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.98(1H, brs), 2.55(2H, t, J=7.5Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.12(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.76(1H, dd, J=11.5Hz, 9.5Hz), 6.81(1H, dd, J=9.5Hz, 8.0Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 3 1 8】

実施例225

8-クロロ-5-{{1-(5-エチル-2,4-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点178.8-178.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.61(2H, q, J=7.5Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12(2H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.76(1H, dd, J=11.5Hz, 9.5Hz), 6.84(1H, dd, J=9.0Hz, 8.0Hz), 7.20(1H, t, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 3 1 9】

実施例226

8-クロロ-5-({1-[4-(エチルスルファニル)-2,6-ジフルオロフェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点157.4-157.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 1.80-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, q, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10(2H, m), 3.44-3.49(2H, m), 3.87(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.78-6.84(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

【1 3 2 0】

実施例227

8-フルオロ-5-{{1-(2-フルオロ-4-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メトキシ}フェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

実施例148と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点194.9-195.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.93-1.99(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.03(2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.11(2H, m), 3.16-3.19(2H, m), 3.85(2H, s), 5.22(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68-6.71(1H, m), 6.76(1H, dd, J=13.5Hz, 2.5Hz), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 6.98(1H, t, J=9.0Hz), 7.53(1H, d, J=2.0H 50

z), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.96(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 8.86(1H, brs).

【1 3 2 1】

実施例228

5-(1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点189.8-189.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.87-1.92(2H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.02(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.42-3.47(2H, m), 3.85(2H, s), 4.26-4.31(2H, m), 6.46-6.52(3H, m), 6.93(1H, t, J=9.0Hz), 7.52(1H, brs).

10

【1 3 2 2】

実施例229

8-クロロ-5-(1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点178.6-178.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.83(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 2.01(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.02(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.42-3.47(2H, m), 3.87(2H, s), 4.26-4.31(2H, m), 6.46-6.52(2H, m), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

20

【1 3 2 3】

実施例230

8-クロロ-5-(1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-メトキシエチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 1.99(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.95(2H, t, J=7.0Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14(2H, m), 3.24-3.26(2H, m), 3.37(3H, s), 3.58(2H, t, J=7.0Hz), 3.88(2H, s), 6.55(1H, d, J=9.0Hz), 6.90(1H, d, J=9.0Hz), 7.05(1H, d, J=11.5Hz), 7.20(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

30

【1 3 2 4】

実施例231

8-クロロ-7-フルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点249.4-250.5°C(分解)

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.70(2H, m), 1.80-1.86(2H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.08(4H, m), 3.84(2H, s), 4.83(1H, brs), 6.84(1H, d, J=11.5Hz), 7.28(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=10.5Hz), 9.67(1H, brs).

【1 3 2 5】

40

実施例232

7,8-ジフルオロ-5-{[4-ヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

白色粉末 (酢酸/水)(5:2) 融点258.9-259.0°C(分解)

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.69(2H, m), 1.80-1.86(2H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.88(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.07(4H, m), 3.80(2H, s), 4.81(1H, brs), 6.74(1H, d, J=12.5Hz, 6.0Hz), 7.27(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=11.0Hz), 10.30(1H, brs).

【1 3 2 6】

50

実施例233

5-([1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点200.5-200.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.82(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 1.94(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10(2H, m), 3.44-3.49(2H, m), 3.85(2H, s), 6.46(1H, d, J=10.5Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.76(1H, brs).

【1 3 2 7】

実施例234

10

5-([1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点233.1-233.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.82(2H, m), 1.85-1.91(2H, m), 1.96(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10(2H, m), 3.44-3.49(2H, m), 3.81(2H, s), 6.41(1H, dd, J=12.0Hz, 6.5Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.58(1H, brs).

【1 3 2 8】

実施例235

20

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.72(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 2.04(3H, d, J=1.5Hz), 2.43(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.98-3.06(2H, m), 3.11-3.20(2H, m), 3.77(2H, s), 4.72(1H, s), 6.54(1H, d, J=12.0Hz), 7.05-7.18(2H, m), 7.30(1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 9.56 (1H, s).

【1 3 2 9】

実施例236

30

5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-8-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.74(2H, m), 1.78-1.83(2H, m), 2.04(3H, d, J=2.9Hz), 2.40(2H, t, J=7.2Hz), 2.82(2H, t, J=7.2Hz), 3.04-3.08(2H, m), 3.17-3.23(2H, m), 3.77(2H, s), 4.71(1H, s), 6.54(1H, d, J=12.0Hz), 7.12(1H, dd, J=9.0Hz, 7.8Hz), 7.48(1H, dd, J=12.0Hz, 7.2Hz), 9.56(1H, s).

【1 3 3 0】

実施例237

40

5-([1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.79-1.82(2H, m), 1.86-1.92(2H, m), 1.96(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 2.99-3.02(2H, m), 3.42-3.46(2H, m), 3.81(2H, s), 4.26-4.31(2H, m), 6.41(1H, dd, J=11.5Hz, 6.0Hz), 6.47-6.52(2H, m), 7.56(1H, brs).

【1 3 3 1】

実施例238

8-クロロ-5-([1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.80-1.82(2H, m), 1.87-1.93(2H, m), 1.96(1H, brs), 2.64(2H

50

, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 3.00-3.02(2H, m), 3.42-3.46(2H, m), 3.85(2H, s), 4.26-4.31(2H, m), 6.47(1H, d, J=10.5Hz), 6.47-6.52(2H, m), 7.77(1H, brs).

【1 3 3 2】

実施例239

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.98(3H, t, J=7.5Hz), 1.66(2H, m), 1.79-1.88(2H, m), 2.37-2.43(2H, m), 2.59-2.62(2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.06(2H, m), 3.11-3.13(2H, m), 3.77(2H, s), 4.71(2H, s), 6.53(1H, d, J=12Hz), 7.08-7.15(2H, m), 7.29(1H, dd, J=12Hz, 2.4Hz), 9.58(1H, s).

10

【1 3 3 3】

実施例240

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(350mg)とアニソール(0.12mL)の混合物にトリフルオロ酢酸 (10 mL)を加え、60℃で30分間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣に水を加え、析出物を濾取し、メタノールで結晶化させ、得られた結晶を濾取後、送風乾燥(60℃)して表記化合物 (160mg)を得た。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.70 (2H, m), 1.80-1.87(2H, m), 2.41(2H, t, J=6.9Hz), 2.82(2H, t, J=7.8Hz), 2.98-3.05(2H, m), 3.10-3.15(2H, m), 3.72(2H, s), 4.68(1H, s), 6.53(1H, d, J=12.0Hz), 7.05-7.18(2H, m), 7.30(1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 9.69(10H, brs), 9.89 (1H, s).

【1 3 3 4】

実施例241

8-ブromo-5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(400mg)の酢酸(10mL)懸濁液へ臭素(0.049mL)を加え、50℃で40分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ジクロロメタン)で精製した後、アセトニトリルで洗浄し、表記化合物(237mg)を得た。

30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.83(4H, m), 2.42-2.56(2H, m), 2.83-3.03(4H, m), 3.27-3.42(2H, m), 3.84(2H, m), 4.76(1H, brs), 6.84(1H, d, J=11.1Hz), 7.20-7.32(2H, m), 9.24(1H, brs).

【1 3 3 5】

実施例242

5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-8-ヨード-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0g)の酢酸(25mL)懸濁液へN-ヨードコハク酸イミド(0.536g)を加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル/ジクロロメタン)で精製した後、アセトニトリルで洗浄し、表記化合物(382mg)を得た。

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.83(4H, m), 2.42-2.53(2H, m), 2.83-3.03(4H, m), 3.25-3.41(2H, m), 3.84(2H, s), 4.76(1H, s), 6.78(1H, d, J=10.5Hz), 7.20-7.32(2H, m), 8.58(1H, brs).

【1 3 3 6】

50

実施例243

5-{{1-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点198.4-198.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.93(4H, m), 2.03(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.5Hz), 3.02(2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.19(2H, m), 3.34-3.37(2H, m), 3.84(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.63(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.75(1H, d, J=2.5Hz), 6.91-6.95(2H, m), 7.54(1H, brs).

【1337】

10

実施例244

5-{{1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(290mg)、炭酸カリウム (300mg)及び20%水酸化パラジウム-炭素(300mg)の2-プロパノール(9mL)懸濁液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、不溶物を濾別して溶媒を留去した。残渣へ6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(377mg)、水酸化ナトリウム(156mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1) (10mL)を加え、70°Cで7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ヘキサン/酢酸エチル→酢酸エチル)で精製し、5-{{1-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(110mg)を得た。これをトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解させ、室温で3分間攪拌した後、反応液を濃縮した。水を加え、析出物濾取し、エタノールで洗浄して表記化合物(80mg)を得た。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.68(2H, m), 1.79-1.86(2H, m), 2.41(2H, m), 2.82(2H, m), 2.97-3.16(4H, m), 3.71(2H, s), 6.53(1H, d, J=12Hz), 7.05-7.18(2H, m), 7.30(1H, dd, J=12Hz, 2.4Hz), 9.11(2H, s).

【1338】

30

実施例245

8-フルオロ-5-{{4-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.25g)、2-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(0.156g)及びトリエチルアミン(0.355mL)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(0.3mL)溶液を95°Cで48時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール)で精製し、エタノール/水で再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60°C)して表記化合物(0.14g)を得た。

(エタノール/水) 融点229-230°C

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.6Hz), 2.91(2H, t, J=7.6Hz), 3.24-3.36(2H, m), 3.37-3.45(2H, m), 3.60(3H, s), 3.80(2H, s), 4.80(1H, s), 6.60(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.05-7.11(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 10.02(1H, s).

【1339】

実施例246

5-{{1-[(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-[(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.25g)、2-クロロベンゾオキサゾール(0.107mL)及び炭酸カリウム(0.141g)のN,

50

N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を室温で24時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、エタノール/水で再結晶した。析出物を濾取後、減圧乾燥(100℃)して表記化合物(0.22g)を得た。

(エタノール/水) 融点207-208℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.73(2H, m), 1.74-1.84(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.6Hz), 2.86(2H, t, J=7.6Hz), 3.41-3.50(2H, m), 3.78(2H, s), 3.97-4.04(2H, m), 4.93(1H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.97-7.04(2H, m), 7.14(1H, dt, J=1.1Hz, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.1Hz), 7.39(1H, d, J=7.8Hz), 10.01(1H, s).

【1 3 4 0】

10

実施例247

5-{{1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例246と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点249-250℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.74(2H, m), 1.74-1.83(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.6Hz), 2.87(2H, t, J=7.6Hz), 3.41-3.51(2H, m), 3.78(2H, s), 3.95-4.04(2H, m), 4.94(1H, s), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.19(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.26(1H, d, J=8.3Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 10.01(1H, s).

【1 3 4 1】

20

実施例248

5-{{1-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.63(2H, d, J=12.4Hz), 1.82-1.88(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.88-2.95(4H, m), 3.38(2H, t, J=11.7Hz), 3.77(2H, s), 4.71(1H, s), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.0Hz), 7.01(1H, t, J=11.1Hz), 7.48(1H, dd, J=11.9Hz, 2.4Hz), 7.61(1H, m), 10.02(1H, s).

【1 3 4 2】

実施例249

30

5-{{[(3S*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

(2-プロパノール) 融点202.6-204.8℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.75(1H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.44(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.90(2H, m), 2.93-3.05(1H, m), 3.07-3.16(1H, m), 3.53-3.64(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.76-3.84(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.55(1H, brs), 4.92(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.4Hz), 8.02(1H, d, J=2.4Hz), 8.26(1H, d, J=2.4Hz), 10.00(1H, brs).

【1 3 4 3】

40

実施例250

5-{{[(3S*,4S*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{[(3S*,4S*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(40mg)とアニソール(0.05mL)の混合物ヘトリフルオロ酢酸(5mL)を加え、60℃で3時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、メタノールを留去して不溶物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル → ジクロロメタン/メタノール)で精製し、得られた物質をジクロロメタン/ヘキサンで洗浄して表記化合物(14mg)を得た。

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.79(1H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.78-2.85(1H, m), 2.86-2.95(2H, m), 2.95-3.04(2H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.71(1H, d, J=8.9Hz), 3.77-3.85(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.9Hz), 4.52(1H, brs), 4.91(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.6Hz), 7.18(1H, d, J=8.6Hz), 7.35(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.54(1H, d, J=2.4Hz), 10.01(1H, brs).

【1 3 4 4】

実施例251

5-[(3R,4R)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.73(1H, m), 1.90-1.97(1H, m), 2.44(2H, t, J=7.7Hz), 2.80-2.87(2H, m), 2.97(1H, t, J=11.3Hz), 3.11(1H, dt, J=2.3Hz, 12.6Hz), 3.55-3.62(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.82(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.9Hz), 4.57(1H, s), 4.94(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.3Hz), 10.02(1H, s).

【1 3 4 5】

実施例252

5-[(3S,4S)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.73(1H, m), 1.90-1.97(1H, m), 2.44(2H, t, J=7.7Hz), 2.80-2.87(2H, m), 2.97(1H, t, J=11.3Hz), 3.11(1H, dt, J=2.3Hz, 12.6Hz), 3.55-3.62(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.82(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.9Hz), 4.57(1H, s), 4.94(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.3Hz), 10.02(1H, s).

【1 3 4 6】

実施例253

5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例250と同様にして合成した。

30

(2-プロパノール) 融点191.9-193.5°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78(1H, m), 1.88-2.00(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.80-2.92(3H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.05-3.21(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.74-3.84(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.55(1H, brs), 4.90-4.95(1H, m), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 7.08(1H, t, J=9.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, d, J=12.5Hz, 2.4Hz), 10.01(1H, brs).

【1 3 4 7】

実施例254

2-[(3R,4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-ヨードピリジン-3-カルボニトリル

実施例6と同様にして合成した。

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.01(2H, m), 2.63(2H, t, J=7.8Hz), 2.74(1H, s), 2.79(1H, d, J=7.8Hz), 2.91-3.00(2H, m), 3.30(1H, dd, J=12.9Hz, 10.2Hz), 3.43-3.49(1H, m), 3.96-4.02(3H, m), 4.17-4.30(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.56(1H, brs), 7.98(1H, d, J=2.3Hz), 8.47(1H, d, J=2.3Hz).

【1 3 4 8】

実施例255

2-[(3S,4S)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]-5-ヨードピリジン-3-カルボニトリル

実施例6と同様にして合成した。

50

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.01(2H, m), 2.63(2H, t, J=7.8Hz), 2.74(1H, s), 2.79(1H, d, J=7.8Hz), 2.91-3.00(2H, m), 3.30(1H, dd, J=12.9Hz, 10.2Hz), 3.43-3.49(1H, m), 3.96-4.02(3H, m), 4.17-4.30(2H, m), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.56(1H, brs), 7.98(1H, d, J=2.3Hz), 8.47(1H, d, J=2.3Hz).

【1 3 4 9】

実施例256

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(285mg)の アセトン-水(3:1)(3mL)溶液に窒素雰囲気下、4% 四酸化オスミウム(428mg)の水溶液及び4.8M N-メチルモルホリンN-オキシド(NMO)の水溶液(0.28mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン(THF)(2mL)を加え、50℃で1時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(157mg)を得た。

(酢酸エチル) 融点199-201℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=13.0Hz), 1.91(1H, dt, J=4.3Hz, 13.0Hz), 2.45-2.50(2H, m), 2.84-2.98(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.8Hz), 3.30-3.35(1H, m), 3.68(1H, d, 8.8Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.55(1H, s), 4.88(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.25-7.30(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 3 5 0】

実施例257

8-クロロ-5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-クロロ-5-[[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(415mg)の テトラヒドロフラン(8mL)/水(2mL)溶液に酸化オスミウム固定化触媒I(含量:7%)(172mg)及び4.8M N-メチルモルホリン-N-オキシド(NMO)の水溶液(0.394mL)を加え室温で16時間、50℃で1時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(145mg)を得た。

融点195-198℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70(1H, d, J=13.0Hz), 1.90(1H, dt, J=4.5Hz, 13.0Hz), 2.47-2.51(2H, m), 2.87-2.98(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.8Hz), 3.29-3.35(1H, m), 3.70-3.75(2H, m), 4.05(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, s), 4.89(1H, d, J=6.4Hz), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.25(1H, d, J=9.0Hz), 7.27-7.30(2H, m), 9.38(1H, s).

【1 3 5 1】

実施例258

5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点215-217℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=12.9Hz), 1.87(1H, dt, J=4.7Hz, 12.9Hz), 2.45-2.50(2H, m), 2.80-2.90(3H, m), 2.96(1H, dd, J=10.8Hz, 4.7Hz), 3.20(1H, t, J=10.8Hz), 3.30-3.34(1H, m), 3.68-3.73(2H, m), 4.02(1H, d, J=9.5Hz), 4.56(1H, s), 4.89(1H, d, J=6.4Hz), 6.74(1H, dd, J=12.7Hz, 6.2Hz), 7.25-7.31(2H, m), 10.31(1H, s).

【1 3 5 2】

実施例259

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (1.0g)、アニソール(0.1mL)のトリフルオロ酢酸(10mL)溶液を60℃で4時間攪拌した後、メタノール(10mL)を加えて60℃で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン → ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、エタノールで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物 (417mg, >99%ee)を得た。

10

(エタノール) 融点184-185℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78(1H, m), 1.88-2.00(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.80-2.92(3H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.05-3.21(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.84(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.56(1H, brs), 4.90-4.96(1H, m), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 7.08(1H, t, J=9.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, d, J=12.8Hz, 2.4Hz), 10.01(1H, brs).

【1 3 5 3】

実施例260

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

ビス(ジヒドロキニジニル)フタラジン((DHQD)₂PHAL)(44.2mg)及びオスミウム(VI)酸カリウム二水和物(5.23mg)のアセトン-水(2:1)(24mL)溶液を室温で15分間攪拌した後、氷冷下、4.8M N-メチルモルホリン-N-オキシド (0.296mL)水溶液及び5-{[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(400mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後、残渣を酢酸/水で再結晶した。析出物を濾取後、減圧乾燥(60℃)して表記化合物(210mg, >99%ee)を得た。

融点193-195℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=13.1Hz), 1.91(1H, dt, J=4.7Hz, 13.1Hz), 2.45-2.51(2H, m), 2.86-2.91(3H, m), 2.96(1H, dd, J=10.7Hz, 5.9Hz), 3.21(1H, t, J=10.7Hz), 3.30-3.34(1H, m), 3.67(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, s), 4.88(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.2Hz), 7.25-7.30(2H, m), 10.03(1H, s).

30

【1 3 5 4】

実施例261

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

(DHQD)₂PHALの代わりに(DHQ)₂PHALを用いて実施例260と同様の操作を行い、表記化合物を合成した。

40

(酢酸) 融点190-193℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.1Hz), 1.90(1H, dt, J=4.8Hz, 13.1Hz), 2.45-2.50(2H, m), 2.84-2.91(3H, m), 2.96(1H, dd, J=10.9Hz, 5.8Hz), 3.21(1H, t, J=10.9Hz), 3.30-3.34(1H, m), 3.67(1H, d, 8.8Hz), 3.72-3.74(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.55(1H, s), 4.88(1H, d, J=5.6Hz), 6.57(1H, dd, J=9.4Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.4Hz), 7.25-7.31(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 3 5 5】

実施例262

5-{[(3R*,4R*)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール) 融点197.4-197.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.04(2H, m), 2.53(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.65(1H, brs), 2.91(1H, t, J=10.0Hz), 2.99-3.10(4H, m), 3.26-3.30(1H, m), 3.99(1H, d, J=9.0Hz), 4.03-4.07(1H, m), 4.04(1H, d, J=9.0Hz), 6.52(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.82(1H, d, J=7.0Hz), 6.87(1H, d, J=10.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.0Hz), 7.56(1H, brs).

【1 3 5 6】

実施例263

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸) 融点197-199°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70(1H, d, J=13.0Hz), 1.90(1H, dt, J=4.8Hz, 13.0Hz), 2.47-2.52(2H, m), 2.88-2.98(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.7Hz), 3.31-3.35(1H, m), 3.70-3.76(2H, m), 4.05(1H, d, J=8.9Hz), 4.58(1H, s), 4.90(1H, d, J=6.0Hz), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.24-7.29(3H, m), 9.38(1H, s).

【1 3 5 7】

実施例264

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点199-201°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=12.8Hz), 1.87(1H, dt, J=4.8Hz, 12.8Hz), 2.46-2.51(2H, m), 2.82-2.90(3H, m), 2.96(1H, dd, J=10.6Hz, 5.0Hz), 3.20(1H, t, J=10.6Hz), 3.29-3.34(1H, m), 3.68-3.73(2H, m), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.57(1H, s), 4.89(1H, d, J=6.4Hz), 6.73(1H, dd, J=12.6Hz, 6.1Hz), 7.25-7.30(2H, m), 10.31(1H, s).

【1 3 5 8】

実施例265

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 30

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.77(1H, m), 1.89-2.00(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.80-2.92(3H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.05-3.21(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.84(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, brs), 4.88-4.95(1H, m), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 7.08(1H, t, J=9.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, d, J=12.8Hz, 2.4Hz), 10.00(1H, brs).

【1 3 5 9】

実施例266

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

実施例257と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73(1H, d, J=13.1Hz), 1.95(1H, dt, J=5.2Hz, 13.1Hz), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-2.92(3H, m), 2.97(1H, t, J=11.0Hz), 3.09-3.19(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.79(1H, brs), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, brs), 4.94(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00-7.05(2H, m), 7.29(1H, dd, J=8.7Hz, 1.6Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.03(1H, s).

【1 3 6 0】

実施例267

50

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

ビス(ジヒドロキニジニル)フタラジン((DHQD)₂PHAL)(30.3mg)、オスミウム(VI)酸カリウムニ水和物(5.74mg)及びメタンスルホンアミド(111mg)のアセトン-水(1:1)(10mL)溶液を室温で15分攪拌した後、氷冷下、4.8M N-メチルモルホリン N-オキシド(43.4mg)水溶液及び5-{[(1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(350mg)を加え、室温で10日間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液をシリカゲルで濾過し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸及び水を加えた後、析出物を濾別し、濾液に水を加えて析出物を濾取した。得られた析出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(35mg, 97%ee)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73(1H, d, J=13.1Hz), 1.95(1H, dt, J=4.4Hz, 13.1Hz), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-3.00(4H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.17(1H, dd, J=10.8Hz, 4.5Hz), 3.68(1H, d, J=8.7Hz), 3.77-3.82(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.7Hz), 4.57(1H, s), 4.94(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 3.7Hz), 7.00-7.05(2H, m), 7.29(1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.03(1H, s).

【1361】

実施例268

5-{[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2,2,6-トリフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.98-2.01(2H, m), 2.53-2.54(1H, m), 2.63-2.66(3H, m), 2.89-3.29(5H, m), 3.26-3.29(1H, m), 3.99(1H, d, J=9.1Hz), 4.03-4.08(2H, m), 6.52(1H, dd, J=3.9Hz, 9.1Hz), 6.82(1H, t, J=7.0Hz), 6.87(1H, d, J=10.3Hz), 6.94(1H, t, J=9.4Hz), 7.55(1H, brs),

【1362】

実施例269

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点190-192°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74(1H, d, J=13.1Hz), 1.94(1H, dt, J=4.9Hz, 13.1Hz), 2.45-2.50(2H, m), 2.81-3.00(4H, m), 3.10(1H, d, J=9.6Hz), 3.17(1H, dd, J=10.7Hz, 4.9Hz), 3.73(1H, d, J=8.9Hz), 3.78-3.80(1H, m), 4.05(1H, d, J=8.9Hz), 4.60(1H, s), 4.96(1H, brs), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.02(1H, t, J=9.0Hz), 7.25(1H, d, J=9.0Hz), 7.29(1H, dd, J=8.6Hz, 1.6Hz), 7.42(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 9.37(1H, s).

【1363】

実施例270

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点214-216°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73(1H, d, J=12.9Hz), 1.91(1H, dt, J=4.4Hz, 12.9Hz), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-3.00(4H, m), 3.10(1H, d, J=11.6Hz), 3.17(1H, dd, J=10.6Hz, 4.5Hz), 3.73(1H, d, J=9.0Hz), 3.74-3.79(1H, m), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.59(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.1Hz), 6.73(1H, dd, J=12.7Hz, 6.2Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.29(1H, dd, J=8.6Hz, 1.6Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.31(1H, s).

【1364】

実施例271

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点183-184°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74(1H, d, J=13.2Hz), 1.94(1H, dt, J=4.6Hz, 13.2Hz), 2.45-2.49(2H, m), 2.82-3.00(4H, m), 3.10(1H, d, J=10.1Hz), 3.17(1H, dd, J=11.0Hz, 4.4Hz), 3.73(1H, d, J=8.9Hz), 3.78(1H, brs), 4.05(1H, d, J=8.9Hz), 4.60(1H, brs), 4.96(1H, brs), 6.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.29(1H, dd, J=8.6Hz, 1.5Hz), 7.42(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 9.37(1H, s).

【1 3 6 5】

10

実施例272

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.78-2.89(3H, m), 2.94-3.00(1H, m), 3.09-3.11(1H, m), 3.16-3.19(1H, m), 3.72(1H, d, J=9.0Hz), 3.75-3.79(1H, m), 4.02(1H, d, J=9.0Hz), 4.59(1H, brs), 4.95(1H, d, J=6.5Hz), 6.73(1H, dd, J=12.5Hz, 5.5Hz), 7.02(1H, t, J=9.0Hz), 7.28-7.30(1H, m), 7.42(1H, dd, J=12.0Hz, 2.5Hz), 10.31(1H, brs).

【1 3 6 6】

20

実施例273

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.91-1.97(1H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.81(1H, t, J=10.5Hz), 2.85-2.96(4H, m), 3.04(1H, dd, J=10.4Hz, 4.8Hz), 3.76(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.54(1H, s), 4.91(1H, d, J=6.4Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.26(3H, m), 7.40(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 9.37(1H, s).

【1 3 6 7】

30

実施例274

8-クロロ-5-{[(3S,4S)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.91-1.97(1H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.81(1H, t, J=10.5Hz), 2.85-2.96(4H, m), 3.04(1H, dd, J=10.4Hz, 4.8Hz), 3.76(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.54(1H, s), 4.91(1H, d, J=6.4Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.26(3H, m), 7.40(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 9.37(1H, s).

【1 3 6 8】

40

実施例275

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点175.7-177.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.07(2H, m), 2.61-2.64(3H, m), 2.70(1H, s), 2.93-3.07(5H, m), 3.23-3.26(1H, m), 4.02(2H, s), 4.03-4.08(1H, m), 6.51(1H, d, J=10.6Hz), 6.94-6.98(1H, m), 7.06(1H, dd, J=8.9Hz, 5.4Hz), 7.15(1H, dd, J=8.2Hz, 2.9Hz), 7.79(1H, brs).

【1 3 6 9】

50

実施例276

8-クロロ-5-{[(3R*,4R*)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.07(2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.61-2.64(3H,m), 2.93-3.07(5H, m), 3.23-3.26(1H, m), 4.02(2H, s), 4.03-4.08(1H, m), 6.51(1H, d, J=10.6Hz), 6.94-6.98(1H, m), 7.06(1H, dd, J=8.9Hz, 5.4Hz), 7.15(1H, dd, J=8.2Hz, 2.9Hz), 7.76(1H, brs).

【1 3 7 0】

実施例277

8-クロロ-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点201-204°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70(1H, d, J=13.0Hz), 1.83-1.91(1H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.80-2.96(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.8Hz), 3.29-3.34(1H, m), 3.68-3.73(1H, m), 3.76(1H, d, J=9.0Hz), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.59(1H, s), 4.90(1H, d, J=6.4Hz), 6.81(1H, d, J=11.5Hz), 7.24-7.31(2H, m), 9.70(1H, s).

【1 3 7 1】

実施例278

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点192-194°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70(1H, d, J=13.5Hz), 1.83-1.91(1H, m), 2.47-2.51(2H, m), 2.81-2.98(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.7Hz), 3.30-3.36(1H, m), 3.68-3.73(1H, m), 3.76(1H, d, J=9.0Hz), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.60(1H, s), 4.91(1H, d, J=6.2Hz), 6.81(1H, d, J=11.4Hz), 7.24-7.31(2H, m), 9.69(1H, s).

【1 3 7 2】

実施例279

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール) 融点199.0-199.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.74(1H, m), 1.91-1.99(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-2.92(3H, m), 2.98-3.03(1H, m), 3.13-3.16(1H, m), 3.22-3.25(1H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.76-3.81(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.59(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.11(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50(1H, dd, J=12.2Hz, 7.1Hz), 10.02(1H, s).

【1 3 7 3】

実施例280

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.79-3.11(6H, m), 3.71(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.92(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.54(1H, d, J=2.5Hz), 10.03(1H, s).

【1 3 7 4】

実施例281

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.80-3.05(5H, m), 3.15-3.18(1H, m), 3.71(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.56(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.24(1H, d, J=11.2Hz), 7.71(1H, d, J=7.8Hz), 10.03(1H, s).

【1 3 7 5】

10

実施例282

5-{[(3R,4R)-1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点216.0-216.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.75(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.80-3.09(6H, m), 3.71(1H, d, J=8.8Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, s), 4.93(1H, d, J=6.3Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.66(1H, d, J=9.1Hz), 10.03(1H, s).

【1 3 7 6】

20

実施例283

5-{[(3R,4R)-1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.70-1.72(1H, m), 1.91-1.97(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-3.05(6H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.77-3.81(1H, m), 3.97(2H, q, J=7.0Hz), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.47(1H, s), 4.86(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.68(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.77(1H, dd, J=14.1Hz, 2.8Hz), 6.98-7.04(2H, m), 10.02(1H, s).

【1 3 7 7】

30

実施例284

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74(1H, d, J=13.6Hz), 1.87-1.95(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.82-3.00(4H, m), 3.10(1H, d, J=11.1Hz), 3.17(1H, dd, J=11.1Hz, 3.9Hz), 3.75-3.78(2H, m), 4.07(1H, d, J=9.0Hz), 4.60(1H, brs), 4.95(1H, brs), 6.80(1H, d, J=11.4Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.29(1H, dd, J=7.4Hz, 1.2Hz), 7.42(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 9.66(1H, s).

【1 3 7 8】

40

実施例285

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点194°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74(1H, d, J=13.6Hz), 1.87-1.95(1H, m), 2.46-2.49(2H, m), 2.82-3.00(4H, m), 3.08-3.12(1H, m), 3.17(1H, dd, J=11.1Hz, 4.5Hz), 3.74-3.78(2H, m), 4.06(1H, d, J=9.1Hz), 4.60(1H, s), 4.95(1H, d, J=6.2Hz), 6.80(1H, d, J=11.4Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.29(1H, dd, J=8.6Hz, 1.6Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 9.66(1H, s).

50

【1379】

実施例286

5-[(3R,4R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点192.2-193.2℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.89-1.95(1H, m), 2.46-2.49(2H, m), 2.78-3.05(6H, m), 3.74-3.81(2H, m), 4.02(1H, d, J=9.1Hz), 4.53(1H, s), 4.91(1H, d, J= 6.4Hz), 6.76(1H, dd, J=12.6Hz, 6.2Hz), 7.15-7.23(2H, m), 7.40(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.03(1H, s).

10

【1380】

実施例287

5-[(3R*,4R*)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.89-1.95(1H, m), 2.46-2.49(2H, m), 2.78-3.05(6H, m), 3.74-3.81(2H, m), 4.02(1H, d, J=9.1Hz), 4.53(1H, s), 4.91(1H, d, J= 6.4Hz), 6.76(1H, dd, J=12.6Hz, 6.2Hz), 7.15-7.23(2H, m), 7.40(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.03(1H, s).

20

【1381】

実施例288

5-[(3R,4R)-1-(3-ブromo-6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89-1.96(1H, m), 1.97-2.05(1H, m), 2.63(2H, t, J=7.7Hz), 2.93(1H, brs), 2.94-3.06(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.68-3.75(1H, m), 3.78-4.00(2H, m), 4.04-4.10(2H, m), 4.11-4.16(1H, m), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.8Hz), 7.55(1H, brs), 7.57(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.3Hz), 7.75(1H, d, J=9.0Hz), 8.21(1H, s).

30

【1382】

実施例289

5-[(3R,4R)-1-(6-クロロキノリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.91(1H, m), 1.94-2.00(1H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.81(1H, brs), 2.85-2.91(2H, m), 3.07(1H, brs), 3.34(1H, dd, J=13.0Hz, 10.0Hz), 3.39-3.47(1H, m), 3.93-4.00(3H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.44-4.51(1H, m), 6.46(1H, dd, J=9.2Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, t, J=9.3Hz), 7.05(1H, d, J=9.2Hz), 7.47(1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 7.58(1H, d, J=2.4Hz), 7.59-7.64(2H, m), 7.82(1H, d, J=9.2Hz).

40

【1383】

実施例290

8-クロロ-5-[(3R,4R)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点184.1-185.1℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.75-1.77(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.47-2.49(2H, m), 2.80-3.12(6H, m), 3.76(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.06(1H, d, J=8.9Hz), 4.55(1H, s), 4.93(1H, d, J= 6.4Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.9Hz), 7.36(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.53(1H, d, J=2.5Hz), 9.35(1H, s).

50

【1384】

実施例291

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点237.7-238.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.91-1.97(1H, m), 2.47-2.49(2H, m), 2.80-3.09(6H, m), 3.75(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.06(1H, d, J=8.9Hz), 4.55(1H, s), 4.93(1H, d, J= 6.4Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.25(1H, d, J=8.9Hz), 7.34(1H, d, J=7.4Hz,), 7.66(1H, d, J=9.1Hz), 9.36(1H, s).

10

【1385】

実施例292

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点180.2-180.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77(1H, m), 1.91-1.97(1H, m), 2.47-2.49(2H, m), 2.80-3.18(6H, m), 3.76(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.06(1H, d, J=8.9Hz), 4.57(1H, s), 4.95(1H, d, J= 6.4Hz), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.26(2H, m), 7.71(1H, d, J=7.8Hz), 9.35(1H, s).

20

【1386】

実施例293

5-{[(3R,4R)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.46-2.49(2H, m), 2.79-3.06(6H, m), 3.72(1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.84(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.49(1H, s), 4.88(1H, d, J= 6.4Hz), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.19(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9.0Hz, 5.7Hz), 7.39(1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.01(1H, s).

30

【1387】

実施例294

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 1.90-1.96(1H, m), 2.45-2.48(2H, m), 2.82-3.25(6H, m), 3.73(1H, d, J=8.8Hz), 3.76-3.80(1H, m), 4.05(1H, d, J=8.9Hz), 4.62(1H, s), 4.98(1H, d, J= 6.3Hz), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.25(1H, d, J=8.9Hz), 7.50(1H, dd, J=12.2Hz, 7.1Hz), 9.37(1H, s).

40

【1388】

実施例295

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 1.87-1.93(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-3.25(6H, m), 3.71-3.78(2H, m), 4.02(1H, d, J=9.0Hz), 4.62(1H, s), 4.98(1H, d, J= 6.3Hz), 6.73(1H, dd, J=12.6Hz, 6.1Hz), 7.11(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50(1H, dd, J=12.2Hz, 7.1Hz), 10.31(1H, s).

【1389】

実施例296

50

5-クロロ-2-[(3R,4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.98-2.03(1H, m), 2.04-2.12(1H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.73(1H, brs), 2.79-2.83(1H, m), 2.96-3.07(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.31-3.37(1H, m), 3.46-3.52(1H, m), 3.98-4.04(2H, m), 4.09-4.15(1H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.01(1H, d, J=8.9Hz), 7.46(1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 7.53(1H, d, J=2.3Hz), 7.58(1H, brs).

【1390】

実施例297

10

5-[(3R,4R)-1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.94(2H, m), 2.60-2.67(2H, m), 2.73(1H, brs), 2.77-2.80(1H, m), 2.89-3.00(2H, m), 3.19-3.27(1H, m), 3.30-3.37(1H, m), 3.79-3.85(1H, m), 3.95-4.03(4H, m), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.29(1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 7.57(1H, brs), 7.97(1H, dd, J=2.2Hz, 0.5Hz).

【1391】

実施例298

3,5-ジフルオロ-2-[(3R,4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

20

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.97-2.03(2H, m), 2.51-2.55(1H, m), 2.61-2.68(3H, m), 2.95-3.04(3H, m), 3.11-3.18(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.42-3.48(1H, m), 3.97-4.08(3H, m), 6.52(1H, dd, J=9.2Hz, 3.9Hz), 6.84-6.88(1H, m), 6.89-6.97(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1392】

実施例299

4-クロロ-5-フルオロ-2-[(3R,4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

30

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.98-2.12(2H, m), 2.62-2.67(2H, m), 2.69-2.73(2H, m), 2.94-3.06(3H, m), 3.18(1H, dt, J=11.6Hz, 3.1Hz), 3.26-3.32(1H, m), 3.41-3.47(1H, m), 4.09-4.15(3H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.12(1H, d, J=6.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.1Hz), 7.55(1H, brs).

【1393】

実施例300

5-[(3R,4R)-1-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.70(1H, m), 1.87-1.93(1H, m), 2.39-2.42(2H, m), 2.70-2.99(4H, m), 3.47-3.50(2H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.75(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, s), 4.89(1H, d, J=6.6Hz), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.93-6.97(2H, m), 6.98-7.03(1H, m), 7.20-7.23(2H, m), 10.01(1H, s).

【1394】

実施例301

5-[(3R*,4R*)-1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点191-193℃

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=13.4Hz), 1.87-1.94(1H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.84-2.99(4H, m), 3.20(1H, t, J=10.7Hz), 3.30-3.35(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.87(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.35-7.40(2H, m), 10.02(1H, s).

【1395】

実施例302

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

10

(酢酸/水) 融点197-198°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=13.4Hz), 1.87-1.94(1H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.82-2.99(4H, m), 3.20(1H, t, J=10.9Hz), 3.28-3.33(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.7Hz), 3.70-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.7Hz), 4.53(1H, s), 4.87(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.35-7.40(2H, m), 10.01(1H, s).

【1396】

実施例303

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点215-218°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.3Hz), 1.91-1.99(1H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.75-2.95(4H, m), 3.20-3.37(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.9Hz), 3.74-3.79(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.9Hz), 4.49(1H, s), 4.82(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.26-7.36(2H, m), 10.02(1H, s).

【1397】

実施例304

5-{[(3R,4R)-1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点188-189°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.3Hz), 1.90-1.99(1H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.75-2.95(4H, m), 3.21-3.37(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.74-3.80(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.49(1H, s), 4.82(1H, d, J=6.5Hz), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.26-7.35(2H, m), 10.01(1H, s).

【1398】

実施例305

5-{[(3R*,4R*)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点198-199°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72(1H, m), 1.86-1.96(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.97(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.6Hz), 3.28-3.38(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.78(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, s), 4.84(1H, d, J=6.6Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.08-7.18(2H, m), 10.03(1H, s).

【1399】

実施例306

5-{[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メ

50

トキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点191-192°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72(1H, m), 1.86-1.96(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.97(4H, m), 3.21(1H, t, J=10.6Hz), 3.28-3.38(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.78(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, s), 4.84(1H, d, J=6.6Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.08-7.18(2H, m), 10.03(1H, s)

【1400】

実施例307

10

3,5-ジクロロ-2-[(3R,4R)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル]ベンゾニトリル

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.94-2.01(1H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.56-2.60(1H, m), 2.61-2.69(3H, m), 2.95-3.13(3H, m), 3.28-3.34(1H, m), 3.47-3.54(1H, m), 3.63-3.69(1H, m), 3.99-4.05(2H, m), 4.07-4.14(1H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.3Hz), 7.47(1H, d, J=2.5Hz), 7.52(1H, brs), 7.56(1H, d, J=2.5Hz).

【1401】

実施例308

20

8-フルオロ-5-[(3R,4R)-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点161.6-161.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 1.92-1.98(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.7Hz), 2.82-3.21(6H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.81(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, s), 4.95(1H, d, J=5.9Hz), 6.58(1H, dd, J=9.2Hz, 3.7Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.18(2H, m), 7.31-7.33(1H, m), 10.03(1H, s).

【1402】

実施例309

30

8-フルオロ-5-[(3R,4R)-1-(2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール) 融点177.7-178.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.82-3.20(6H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.79-3.83(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.52(1H, s), 4.91(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.93-7.14(5H, m), 10.03(1H, s).

【1403】

実施例310

40

5-[(3R*,4R*)-1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) 融点201-202°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.6Hz), 1.86-1.94(1H, m), 2.46-2.51(2H, m), 2.76-2.95(4H, m), 3.18-3.34(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.75(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.47(1H, s), 4.73-4.81(3H, m), 6.58(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.84-6.91(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 10.01(1H, s).

【1404】

実施例311

50

5-[(3R,4R)-1-[2,6-ジフルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒド

ロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点187°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.6Hz), 1.86-1.94(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.76-2.93(4H, m), 3.18-3.32(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.75(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.47(1H, s), 4.73-4.81(3H, m), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.85-6.91(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.8Hz), 10.01(1H, s).

【1405】

実施例312

5-[(3R*,4R*)-1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例257と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.5Hz), 1.91-1.98(1H, m), 2.44-2.50(2H, m), 2.86-2.95(4H, m), 3.23-3.36(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.80(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.86(1H, d, J=6.4Hz), 6.59(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.43-7.47(2H, m), 10.03(1H, s).

【1406】

実施例313

5-[(3R,4R)-1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例260と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.3Hz), 1.91-1.99(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.82-2.95(4H, m), 3.20-3.36(2H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.80(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.87(1H, d, J=6.4Hz), 6.59(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.43-7.47(2H, m), 10.03(1H, s).

【1407】

実施例314

5-((3R*,4R*)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) 融点167-169°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.3Hz), 1.87-1.95(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.83-2.93(4H, m), 3.18-3.35(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, s), 4.84(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.24(1H, t, J=73.5Hz), 10.02(1H, s).

【1408】

実施例315

5-((3R,4R)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点166°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(1H, d, J=13.5Hz), 1.87-1.95(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.83-2.93(4H, m), 3.19-3.35(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, s), 4.85(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.24(1H, t, J=73.5Hz), 10.02(1H, s).

【1409】

実施例316

5-[(3R*,4R*)-1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

50

(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) 融点199-202℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 1.67(1H, d, J=13.5Hz), 1.86-1.93(1H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.72-2.93(4H, m), 3.17-3.32(2H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.69-3.75(1H, m), 3.97-4.04(3H, m), 4.45(1H, s), 4.78(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.64-6.68(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 10.01(1H, s).

【1410】

実施例317

5-[(3R,4R)-1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例260と同様にして合成した。

10

(酢酸/水) 融点176-178℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 1.67(1H, d, J=13.4Hz), 1.86-1.93(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.72-2.93(4H, m), 3.17-3.32(2H, m), 3.67(1H, d, J=8.8Hz), 3.69-3.75(1H, m), 3.97-4.02(3H, m), 4.45(1H, s), 4.78(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.64-6.68(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 10.01(1H, s).

【1411】

実施例318

5-[(3R,4R)-1-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

20

(エタノール/水) 融点161.3-161.4℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.76(1H, m), 1.94-2.00(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.80-3.14(6H, m), 3.72(1H, d, J=8.8Hz), 3.80-3.85(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 4.50(1H, s), 4.89(1H, d, J=6.4Hz), 6.59(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01-7.05(2H, m), 7.18(1H, d, J=7.3Hz), 7.28-7.31(1H, m), 7.40(1H, dd, J=7.9Hz, 0.9Hz), 10.03(1H, s).

【1412】

実施例319

5-[(3R,4R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

30

(エタノール/水) 融点175.2-176.1℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.74(1H, m), 1.92-1.97(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.8Hz), 2.80-3.11(6H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.82(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.91(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.97-7.21(4H, m), 10.03(1H, s).

【1413】

実施例320

5-[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.70(1H, m), 1.89-1.95(1H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.84-2.99(4H, m), 3.21-3.25(1H, m), 3.32-3.38(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.72-3.77(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.51(1H, s), 4.85(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.99-7.08(4H, m), 10.03(1H, s).

【1414】

実施例321

5-[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-フェニルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

50

(エタノール/水) 融点202.8-203.5℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.39-2.42(2H, m), 2.72-2.86(3H, m), 2.92-2.98(1H, m), 3.46-3.51(2H, m), 3.67(1H, d, J=8.8Hz), 3.72-3.77(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.53(1H, s), 4.86(1H, d, J= 6.5Hz), 6.56(1H, d, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.03(1H, m), 7.20(2H, dd, J=7.3Hz, 8.7Hz), 10.01(1H, s).

【1415】

実施例322

5-({(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点196.0-197.1℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.38-2.41(2H, m), 2.71-3.02(4H, m), 3.50-3.53(2H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.75(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.58(1H, s), 4.91(1H, d, J= 6.6Hz), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.99-7.03(3H, m), 7.18(2H, d, J=8.6Hz), 10.02(1H, s).

【1416】

実施例323

5-({(3R,4R)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例259と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点163.1-164.6℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.88-1.95(1H, m), 2.40-2.43(2H, m), 2.75-2.86(3H, m), 2.92-2.97(1H, m), 3.43-3.51(2H, m), 3.66(1H, d, J=8.8Hz), 3.72-3.77(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, s), 4.87(1H, d, J= 6.6Hz), 6.56(1H, d, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.90-7.22(6H, m), 10.01(1H, s).

【1417】

実施例324

5-[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例259と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点192.6-193.4℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.77(1H, m), 1.87-1.95(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.77-2.90(3H, m), 2.93-3.01(1H, m), 3.06-3.13(1H, m), 3.14-3.19(1H, m), 3.71(1H, d, J=9.0Hz), 3.74-3.80(1H, m), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.59(1H, s), 4.95(1H, d, J=6.0Hz), 6.71(1H, dd, J=12.5Hz, 6.0Hz), 7.06(1H, t, J=9.0Hz), 7.16(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 10.31(1H, s).

【1418】

実施例325

5-[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点204.5-204.6℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.70(1H, m), 1.84-1.90(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.80-2.91(3H, m), 2.95-2.98(1H, m), 3.17-3.22(1H, m), 3.30-3.38(1H, m), 3.68-3.72(1H, m), 3.71(1H, d, J=9.0Hz), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.56(1H, brs), 4.89(1H, d, J=5.5Hz), 6.73(1H, dd, J=12.5Hz, 6.0Hz), 7.35-7.40(2H, m), 10.31(1H, brs).

【1419】

実施例326

5-[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イ

50

ル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点203.6-203.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.86-1.92(1H, m), 2.49(2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.92(3H, m), 2.94-2.98(1H, m), 3.18-3.23(1H, m), 3.30-3.38(1H, m), 3.70-3.75(1H, m), 3.72(1H, d, J=9.0Hz), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 4.57(1H, brs), 4.89(1H, d, J=6.5Hz), 6.68(1H, d, J=9.0Hz), 7.25(1H, d, J=9.0Hz), 7.35-7.41(2H, m), 9.37(1H, brs).

【1 4 2 0】

実施例327

10

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.79-3.18(6H, m), 3.75-3.79(2H, m), 4.06(1H, d, J=9.1Hz), 4.61(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.3Hz), 6.81(1H, d, J=11.5Hz), 7.08(1H, t, J=9.2Hz), 7.17(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.32(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 9.69(1H, s).

【1 4 2 1】

実施例328

20

8-クロロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例259と同様にして合成した。

(酢酸エチル/エタノール) 融点185.0-186.4°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.77(1H, m), 1.90-1.98(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.5Hz), 2.81-2.93(3H, m), 2.93-3.02(1H, m), 3.06-3.13(1H, m), 3.14-3.19(1H, m), 3.72(1H, d, J=9.0Hz), 3.74-3.83(1H, m), 4.04(1H, d, J=9.0Hz), 4.59(1H, s), 4.94(1H, d, J=6.0Hz), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.06(1H, t, J=9.0Hz), 7.17(1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.24(1H, d, J=9.0Hz), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 9.37(1H, s).

【1 4 2 2】

実施例329

30

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点199.0-199.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.00(2H, m), 2.37(1H, d, J=7.5Hz), 2.58(1H, brs), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.95-2.98(2H, m), 3.03-3.06(1H, m), 3.23-3.30(2H, m), 3.34-3.39(1H, m), 3.94-3.98(1H, m), 4.00(1H, d, J=9.0Hz), 4.03(1H, d, J=9.0Hz), 6.50(1H, d, J=10.5Hz), 7.02-7.07(2H, m), 7.56(1H, brs).

【1 4 2 3】

実施例330

40

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点220.5-221.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.76(1H, m), 1.86-1.96(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.76-2.90(3H, m), 2.93-3.00(1H, m), 3.05-3.13(1H, m), 3.14-3.19(1H, m), 3.71(1H, d, J=8.9Hz), 3.73-3.79(1H, m), 3.98-4.05(1H, m), 4.59(1H, s), 4.95(1H, d, J=6.0Hz), 6.71(1H, dd, J=12.6Hz, 6.1Hz), 7.06(1H, t, J=9.1Hz), 7.16(1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.31(1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 10.31(1H, s).

【1 4 2 4】

50

実施例331

5-{[(3R,4R)-1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例246と同様にして合成した。

(エタノール/酢酸エチル) 融点190-191°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.82(1H, m), 1.84-1.93(1H, m), 2.36(2H, t, J=7.7Hz), 2.71-2.86(2H, m), 3.19-3.27(1H, m), 3.30-3.41(1H, m), 3.69-3.76(2H, m), 3.93-4.02(2H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.80(1H, s), 5.17(1H, d, J=6.1Hz), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.97-7.04(2H, m), 7.15(1H, dt, J=1.1Hz, 7.7Hz), 7.28(1H, d, J=7.3Hz), 7.40(1H, d, J=7.8Hz), 10.00(1H, s).

10

【1 4 2 5】

実施例332

5-{[(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例245と同様にして合成した。

(エタノール) 融点138-147°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.75(1H, m), 2.01-2.10(1H, m), 2.41(2H, t, J=7.6Hz), 2.79-2.91(2H, m), 3.11(1H, t, J=11.3Hz), 3.20-3.29(1H, m), 3.36-3.44(2H, m), 3.60(3H, s), 3.70(1H, d, J=8.8Hz), 3.92-4.01(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.62(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.05-7.11(2H, m), 7.29-7.35(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 10.02(1H, s).

20

【1 4 2 6】

実施例333

5-{[(3R,4R)-1-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例246と同様にして合成した。

(エタノール) 融点219-220°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.83(1H, m), 1.83-1.93(1H, m), 2.38(2H, t, J=7.7Hz), 2.73-2.88(2H, m), 3.24(1H, t, J=11.5Hz), 3.35-3.43(1H, m), 3.67-3.77(2H, m), 3.91-4.00(2H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.82(1H, s), 5.19(1H, d, J=6.0Hz), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.19(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz), 10.01(1H, s).

30

【1 4 2 7】

実施例334

8-クロロ-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点195.5-195.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.95-2.02(2H, m), 2.42(2H, d, J=7.0Hz), 2.59(1H, s), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 2.91-3.02(3H, m), 3.02-3.09(1H, m), 3.15-3.21(1H, m), 3.99-4.08(3H, m), 6.57(1H, d, J=9.0Hz), 6.90-6.94(1H, m), 7.04-7.08(2H, m), 7.19(1H, d, J=9.0Hz), 7.75(1H, brs).

40

【1 4 2 8】

実施例335

5-{[(3R,4R)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例245と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点279-281°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.77(1H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.31(2H, t, J=7.7Hz), 2.66-2.80(2H, m), 3.08(1H, t, J=11.5Hz), 3.18-3.27(1H, m), 3.69(1H, d, J=8.9Hz)

50

), 3.69-3.76(1H, m), 3.83-3.91(1H, m), 3.97(1H, dd, J=12.3Hz, 4.8Hz), 4.02(1H, d, J=8.9Hz), 4.68(1H, s), 5.05(1H, d, J=6.7Hz), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.88-6.95(2H, m), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.21(2H, m), 9.99(1H, s), 11.46(1H, br s).

【1429】

実施例336

8-フルオロ-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点182.4-182.5°C

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.89-1.96(1H, m), 2.42(2H, t, J=8.0Hz), 2.75-2.84(3H, m), 2.90-2.94(1H, m), 3.37-3.41(2H, m), 3.66(1H, d, J=8.5Hz), 3.73-3.78(1H, m), 4.01(1H, d, J=8.5Hz), 4.53(1H, brs), 4.86(1H, d, J=6.5Hz), 6.56(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.95-7.06(5H, m), 10.02(1H, brs).

【1430】

実施例337

8-フルオロ-5-{[(3R,4R)-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点185.2-185.3°C

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.71(1H, m), 1.89-1.96(1H, m), 2.42(2H, t, J=8.0Hz), 2.75-2.84(3H, m), 2.90-2.94(1H, m), 3.37-3.41(2H, m), 3.66(1H, d, J=9.0Hz), 3.73-3.78(1H, m), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.53(1H, brs), 4.86(1H, d, J=6.5Hz), 6.56(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.95-7.06(5H, m), 10.02(1H, brs).

【1431】

実施例338

8-ブromo-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.78(1H, m), 1.90-1.98(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.7Hz), 2.81-2.94(3H, m), 2.95-3.02(1H, m), 3.07-3.13(1H, m), 3.14-3.21(1H, m), 3.73(1H, d, J=8.8Hz), 3.76-3.83(1H, m), 4.05(1H, d, J=8.8Hz), 4.60(1H, brs), 4.94-4.98(1H, m), 6.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.08(1H, t, J=9.0Hz), 7.17(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.32(1H, dd, J=12.5Hz, 2.2Hz), 7.40(1H, d, J=8.7Hz), 8.95(1H, brs).

30

【1432】

実施例339

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点195-198°C

40

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70(1H, d, J=13.5Hz), 1.86-1.93(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.85-2.99(4H, m), 3.18-3.34(2H, m), 3.70-3.75(2H, m), 4.06(1H, d, J=8.7Hz), 4.56(1H, s), 4.88(1H, d, J=6.4Hz), 6.68(1H, d, J=8.9Hz), 7.25(1H, d, J=8.9Hz), 7.34-7.41(2H, m), 9.36(1H, s).

【1433】

実施例340

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒ

50

ドロキノリン-2(1H)-オン(0.16g)のテトラヒドロフラン(THF)(3.2mL)溶液へ1.0Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)テトラヒドロフラン(THF)溶液(0.304mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取した。得られた結晶をアセトンで洗浄し、結晶を濾取後、減圧乾燥(60℃)して表記化合物(0.11g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68(1H, d, J=13.4Hz), 1.73-1.80(1H, m), 1.87-2.06(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.7Hz), 2.73-2.85(1H, m), 2.85-2.99(2H, m), 3.16-3.28(1H, m), 3.28-3.40(1H, m), 3.68(1H, d, J=8.9Hz), 3.75-3.86(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.51(1H, s), 4.84(1H, d, J=6.6Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=6.3Hz), 7.49(1H, dd, J=11.5Hz, 2.4Hz), 7.59-7.65(1H, m), 10.02(1H, brs).

【1 4 3 4】

10

実施例341

8-ブロモ-5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.74(1H, m), 1.85-1.94(1H, m), 2.49(2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95(4H, m), 3.08-3.15(1H, m), 3.30-3.38(1H, m), 3.69-3.76(2H, m), 4.05(1H, d, J=8.9Hz), 4.58(1H, brs), 4.88-4.92(1H, m), 6.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.40(1H, d, J=9.0Hz), 8.95(1H, brs).

【1 4 3 5】

20

実施例342

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例257と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.77(1H, m), 1.86-1.98(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.7Hz), 2.74-2.94(3H, m), 2.96-3.07(1H, m), 3.09-3.20(1H, m), 3.20-3.26(1H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.74-3.86(1H, m), 4.02(1H, d, J=8.8Hz), 4.59(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.4Hz), 6.57(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.11(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50(1H, dd, J=10.6Hz, 7.1Hz), 10.02(1H, brs).

【1 4 3 6】

30

実施例343

5-{[(3R,4R)-1-(5,6-ジフルオロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例245と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.74(1H, m), 1.98-2.08(1H, m), 2.41(2H, t, J=7.6Hz), 2.79-2.90(2H, m), 3.11(1H, t, J=11.4Hz), 3.19-3.28(1H, m), 3.36-3.44(2H, m), 3.59(3H, s), 3.70(1H, d, J=8.9Hz), 3.90-3.97(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.63(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.4Hz), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.43(1H, dd, J=11.3Hz, 7.5Hz), 7.51(1H, dd, J=10.8Hz, 7.4Hz), 10.01(1H, s).

【1 4 3 7】

40

実施例344

5-({(3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-[1-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例245と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68-1.75(1H, m), 1.99-2.09(1H, m), 2.40(2H, t, J=7.7Hz), 2.79-2.91(2H, m), 3.13(1H, t, J=11.4Hz), 3.23-3.32(1H, m), 3.36(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 3.70(1H, d, J=8.9Hz), 3.89-3.97(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.9Hz), 4.62(1H, s), 4.96(1H, d, J=6.6Hz), 5.33(2H, s), 6.58(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.08-7.15(2H, m), 7.38-7.42(1H, m), 7.43-7.47(1H, m), 10.01(1H, s).

【1 4 3 8】

実施例345

50

8-フルオロ-5-{[(3R,4R)-1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

窒素雰囲気下、5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(707mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (13.4mg)、ジ-tert-ブチル[3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(14.07mg)及び水酸化カリウム(386mg)の1,4-ジオキサン-水(1:1)(1.5mL)溶液を100℃で5時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えた後、析出物を濾取した。得られた固体を水、酢酸エチルで洗浄した後、真空乾燥(100℃)して表記化合物(411mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.77-1.80(1H, m), 2.13-2.18(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.88-2.98(2H, m), 3.10-3.30(4H, m), 3.71(1H, d, J=9.0Hz), 3.98-4.04(1H, m), 4.05(1H, d, J=9.0Hz), 6.59(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.63-6.64(1H, m), 6.67-6.70(1H, m), 7.03(1H, t, J=9.0Hz), 7.27-7.35(1H, m), 10.04(1H, brs).

【1 4 3 9】

実施例346

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.4g)、(3R,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール(0.614g)及び炭酸水素カリウム (0.021mL)のN,N-ジメチルホルムアミド:2-プロパノール(1:4)(3mL)懸濁液を70℃で21時間攪拌した。反応液に水とジイソプロピルエーテルを加え、不溶物を濾取し、得られた固体を酢酸/水で再結晶した。析出物を濾取後、減圧乾燥(70℃)して表記化合物(0.73g, 98%ee)を得た。

融点211-212℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72(1H, m), 1.86-1.98(1H, m), 2.43(2H, t, J=7.8Hz), 2.77-2.94(3H, m), 2.94-3.00(1H, m), 3.21(1H, t, J=10.7Hz), 3.29-3.44(1H, m, overlapping with H₂O signal), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.79(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, s), 4.88(1H, d, J=6.5Hz), 6.49(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.09(1H, t, J=8.1Hz), 7.23-7.32(2H, m), 10.04(1H, s).

【1 4 4 0】

実施例347

5-{[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例346と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点226-227℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78(1H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.42(2H, t, J=7.8Hz), 2.75-2.90(3H, m), 2.94-3.03(1H, m), 3.06-3.14(1H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.85(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, s), 4.95(1H, d, J=6.4Hz), 6.49(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.03(1H, t, J=9.1Hz), 7.08(1H, t, J=8.1Hz), 7.30(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.03(1H, s).

【1 4 4 1】

実施例348

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例345と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.67(1H, m), 1.85-1.92(1H, m), 2.46-2.50(2H, m), 2.66-2.72(1H, m), 2.75-2.79(1H, m), 2.83-2.97(2H, m), 3.16-3.21(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.67(1H, d, J=11.0Hz), 3.68-3.74(1H, m), 4.00(1H, d, J=11.0Hz), 4.43(1H, brs), 4.76(1H, d, J=8.0Hz), 6.37-6.44(2H, m), 6.56(1H, dd, J=11.5Hz, 4.5Hz), 7.0

2(1H, t, J=11.5Hz), 10.00(1H, brs), 10.02(1H, brs).

【1 4 4 2】

実施例349

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例346と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点233°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72(1H, m), 1.86-1.98(1H, m), 2.43(2H, t, J=7.8Hz), 2.77-2.94(3H, m), 2.94-3.00(1H, m), 3.21(1H, t, J=10.7Hz), 3.29-3.44(1H, m, overlapping with H₂O signal), 3.68(1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.79(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.54(1H, s), 4.88(1H, d, J=6.5Hz), 6.49(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.09(1H, t, J=8.1Hz), 7.23-7.32(2H, m), 10.04(1H, s).

10

【1 4 4 3】

実施例350

5-[(3R*,4R*)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例346と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78(1H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.42(2H, t, J=7.8Hz), 2.75-2.90(3H, m), 2.94-3.03(1H, m), 3.06-3.14(1H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.69(1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.85(1H, m), 4.04(1H, d, J=8.8Hz), 4.57(1H, s), 4.95(1H, d, J=6.4Hz), 6.49(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.03(1H, t, J=9.1Hz), 7.08(1H, t, J=8.1Hz), 7.30(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.42(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.03(1H, s).

20

【1 4 4 4】

実施例351

5-[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-6,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

6,8-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(23 mg)、(3R,4R)-6-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-オール(31.8mg)及び炭酸カリウム(3.19mg)の2-プロパノール-水(5:1)(0.5mL)溶液を2時間加熱還流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(38mg)を得た。

30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.95(2H, m), 2.60(1H, d, J=6.5Hz), 2.64(2H, t, J=7.5Hz), 2.81(1H, brs), 3.01-3.05(1H, m), 3.08(2H, t, J=7.5Hz), 3.26(2H, d, J=7.0Hz), 3.33-3.39(1H, m), 3.99(1H, d, J=9.0Hz), 4.00-4.04(1H, m), 4.12(1H, d, J=9.0Hz), 6.85(1H, t, J=10.0Hz), 6.86-6.92(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1 4 4 5】

実施例352

5-[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

5-[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(244mg)及び炭酸カリウム(230mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.4mL)懸濁液にヨウ化メチル(0.313mL)を加え、90-100°Cで8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、高極性フラクションから得られた物質を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(78mg)を得た。

融点167.1-167.3°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.68(1H, m), 1.86-1.92(1H, m), 2.47(2H, t, J=8.0Hz)

50

, 2.72-2.74(1H, m), 2.80-2.83(1H, m), 2.84-2.95(2H, m), 3.18-3.22(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.67(1H, d, J=9.0Hz), 3.70-3.74(1H, m), 3.73(3H, s), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.46(1H, brs), 4.79(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66-6.72(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.0Hz), 10.03(1H, brs).

【1 4 4 6】

実施例353

5-[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例352の低極性フラクションを真空乾燥(100℃)して表記化合物(68mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-1.95(2H, m), 2.56-2.60(2H, m), 2.73(1H, d, J=8.0Hz), 2.74(1H, brs), 2.85-2.99(3H, m), 3.18-3.24(2H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.42(3H, d, J=7.0Hz), 3.75(3H, s), 3.95-3.98(1H, m), 4.00(1H, d, J=9.5Hz), 4.07(1H, d, J=9.5Hz), 6.40-6.46(2H, m), 6.63(1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.95(1H, dd, J=12.5Hz, 9.0Hz).

10

【1 4 4 7】

実施例354

5-[(3R,4R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-プロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点194.8-195.0℃

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.66-1.73(3H, m), 1.86-1.92(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.71-2.74(1H, m), 2.79-2.83(1H, m), 2.84-2.95(2H, m), 3.18-3.22(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.67(1H, d, J=9.0Hz), 3.70-3.74(1H, m), 3.90(2H, t, J=6.5Hz), 4.01(1H, d, J=9.0Hz), 4.46(1H, brs), 4.79(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64-6.70(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.0Hz), 10.03(1H, brs).

【1 4 4 8】

実施例355

5-[(3R,4R)-1-(4-ブトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例148と同様にして合成した。

30

(酢酸エチル/ヘキサン) 融点185.8-186.2℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.92(3H, t, J=7.0Hz), 1.37-1.44(2H, m), 1.63-1.69(3H, m), 1.86-1.91(1H, m), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.71-2.74(1H, m), 2.79-2.82(1H, m), 2.85-2.96(2H, m), 3.18-3.22(1H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.67(1H, d, J=8.5Hz), 3.70-3.74(1H, m), 3.93(2H, t, J=6.5Hz), 4.01(1H, d, J=8.5Hz), 4.46(1H, brs), 4.79(1H, d, J=6.5Hz), 6.58(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.64-6.70(2H, m), 7.02(1H, t, J=9.0Hz), 10.03(1H, brs).

【1 4 4 9】

実施例356

5-[(3R*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

(1S*,6S*)-6-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル(392mg)のトリフルオロ酢酸(10mL)溶液を60℃で3時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣へ2,3,5-トリクロロピリジン(219mg)、炭酸カリウム(691mg)及びN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(5mL)を加えて100℃で5時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して表記化合物(188mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45-1.43(1H, m), 2.03-2.11(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.6Hz)

50

, 2.89-2.99(2H, m), 3.16-3.27(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.60-3.70(3H, m), 3.80(1H, d, J=9.4Hz), 3.94(1H, d, J=9.4Hz), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.99(1H, t, J=9.7Hz), 7.94(1H, d, J=2.3Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz), 9.99(1H, brs).

【1450】

実施例357

5-[(3R*,4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[(3R*,4S*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(360mg)およびアニソール(0.117mL)の混合物にトリフルオロ酢酸(5mL)を加え、60℃で4時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン(THF)(5mL)に溶解させ、0℃でフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)(1Mテトラヒドロフラン(THF)溶液)(1.07mL)を加え、室温で5時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄して表記化合物(65mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.59(1H, m), 1.99-2.07(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.9Hz), 2.94(2H, t, J=8.0Hz), 3.01-3.08(1H, m), 3.09-3.17(2H, m), 3.20-3.26(1H, m), 3.68(1H, brs), 3.85(1H, d, J=9.4Hz), 3.96(1H, d, J=9.4Hz), 4.82(2H, s), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.8Hz), 7.06(1H, t, J=9.3Hz), 7.14(1H, dd, J=8.7Hz, 2.3Hz), 7.29(1H, dd, J=12.6Hz, 2.4Hz), 10.01(1H, brs).

【1451】

実施例358

5-[(3R*,4S*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例357と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.79(1H, m), 2.07-2.05(1H, m), 2.44(1H, brs), 2.65(2H, t, J=7.8Hz), 2.95-3.05(2H, m), 3.06-3.16(2H, m), 3.22-3.27(1H, m), 3.30(1H, d, J=9.9Hz), 3.35-3.39(1H, m), 3.78-3.83(1H, m), 3.89(1H, d, J=8.9Hz), 4.21(1H, d, J=8.9Hz), 6.55(1H, dd, J=9.2Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.40(1H, d, J=2.5Hz), 7.66(1H, brs).

【1452】

実施例359

5-[(3R*,4S*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-[(3R*,4S*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(68mg)、アニソール(0.026mL)のジクロロメタン(0.7mL)溶液へ0℃でトリフルオロ酢酸(0.8mL)を加えて室温で28.5時間攪拌した。反応液に水を加え、5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、ヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、乾燥して表記化合物(19mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52(1H, m), 1.99-2.05(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00(2H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.52-3.54(1H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.83(1H, d, J=9.5Hz), 3.95(1H, d, J=9.5Hz), 4.70(1H, d, J=5.0Hz), 4.82(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28(2H, m), 10.01(1H, brs).

【1453】

実施例360

5-[(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]

ル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例359と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52(1H, m), 1.99-2.05(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00(2H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.52-3.54(1H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.83(1H, d, J=9.5Hz), 3.95(1H, d, J=9.5Hz), 4.69(1H, d, J=5.5Hz), 4.82(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28(2H, m), 10.01(1H, brs).

【1 4 5 4】

実施例361

5-{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例359と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点206.0-206.1°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52(1H, m), 1.99-2.05(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00(2H, m), 3.28-3.35(1H, m), 3.52-3.54(1H, m), 3.60-3.62(1H, m), 3.83(1H, d, J=9.5Hz), 3.95(1H, d, J=9.5Hz), 4.69(1H, d, J=5.5Hz), 4.82(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28(2H, m), 9.99(1H, brs).

【1 4 5 5】

実施例362

20

5-{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例359と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点198.6-198.8°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.57(1H, m), 2.00-2.06(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.06(1H, m), 3.10-3.15(2H, m), 3.22-3.24(1H, m), 3.67-3.70(1H, m), 3.85(1H, d, J=9.5Hz), 3.96(1H, d, J=9.5Hz), 4.82(1H, brs), 4.82(1H, d, J=4.5Hz), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00(1H, t, J=9.0Hz), 7.06(1H, t, J=9.0Hz), 7.13-7.15(1H, m), 7.28(1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 10.01(1H, brs).

【1 4 5 6】

30

実施例363

5-{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点194.7-194.8°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56(1H, m), 2.00-2.06(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.5Hz), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.07(1H, m), 3.10-3.16(2H, m), 3.22-3.24(1H, m), 3.67-3.70(1H, m), 3.84(1H, d, J=9.5Hz), 3.96(1H, d, J=9.5Hz), 4.82(1H, brs), 4.83(1H, d, J=6.0Hz), 6.57(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.98-7.03(2H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.38(1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 10.01(1H, brs).

40

【1 4 5 7】

実施例364

5-{[(3R,4S)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-クロロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点185.8-186.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.57(1H, m), 2.01-2.06(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.5Hz), 2.96(2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.07(1H, m), 3.11-3.17(2H, m), 3.22-3.25(1H, m), 3.68-3.70(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.5Hz), 3.99(1H, d, J=9.5Hz), 4.86(1H, brs), 4.86(1H, brs), 6.67(1H, d, J=9.0Hz), 7.01(1H, t, J=9.5Hz), 7.23(1H, d, J=9.0Hz), 7.23

50

-7.27(1H, m), 7.38(1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 9.35(1H, brs).

【1458】

実施例365

5-[(3R*,4S*)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例357と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点184-185°C

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.49-1.59(1H, m), 1.95-2.06(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.7Hz), 2.94(2H, t, J=7.7Hz), 3.03-3.15(1H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.62-3.70(1H, m), 3.83(1H, d, J=9.3Hz), 3.95(1H, d, J=9.3Hz), 4.85(1H, s), 4.89(1H, d, J=5.4Hz), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.09(1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.45(1H, dd, J=12.3Hz, 7.2Hz), 10.01(1H, s).

10

【1459】

実施例366

5-[(3S*,4R*)-1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例359と同様にして合成した。

(エタノール) 融点209-210°C

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.46-1.54(1H, m), 1.97-2.06(1H, m), 2.45(2H, t, J=7.7Hz), 2.90-2.96(2H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.27-3.35(1H, m), 3.49-3.56(1H, m), 3.59-3.64(1H, m), 3.82(1H, d, J=9.4Hz), 3.95(1H, d, J=9.4Hz), 4.69(1H, d, J=5.5Hz), 4.81(1H, s), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.31-7.38(2H, m), 10.01(1H, s).

20

【1460】

実施例367

5-[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点247.4-247.5°C

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.79-1.82(1H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.92-2.94(1H, m), 2.97-3.00(1H, m), 3.22-3.30(2H, m), 3.74-3.77(1H, m), 3.88(1H, d, J=8.5Hz), 4.12(1H, d, J=8.5Hz), 4.66(1H, brs), 4.91(1H, brs), 6.57(1H, d, J=9.5Hz), 6.67(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.34(1H, t, J=9.0Hz), 8.10(1H, d, J=9.5Hz), 11.74(1H, brs).

30

【1461】

実施例368

8-クロロ-5-[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}キノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点228.8-229.5°C

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.80-1.83(1H, m), 1.87-1.93(1H, m), 2.92-2.94(1H, m), 2.97-3.00(1H, m), 3.22-3.28(2H, m), 3.74-3.75(1H, m), 3.93(1H, d, J=9.0Hz), 4.14(1H, d, J=9.0Hz), 4.70(1H, brs), 4.93(1H, brs), 6.60(1H, d, J=10.0Hz), 6.80(1H, d, J=9.0Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.59(1H, d, J=9.0Hz), 8.15(1H, d, J=10.0Hz), 10.92(1H, brs).

40

【1462】

実施例369

5-[(3R*,4R*)-1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.83-1.86(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.88(1H, t, J=11.0Hz), 3.00(1H, t, J=11.0Hz), 3.12-3.15(1H, m), 3.18-3.21(1H, m), 3.81-3.85(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.0Hz), 4.12(1H, d, J=9.0Hz), 4.73(1H, brs), 5.02(1H, d, J=6.5Hz), 6.55(1H, d, J=10.0Hz), 6.68(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 7.34(1H, t, J=9.0Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.43(1H, dd, J=7.5Hz, 2.0Hz), 8.10(1H, d, J=10.0Hz), 11.76(1H, brs)

【1463】

実施例370

5-[(3R,4R)-1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点224.5°C(分解)

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.83-1.86(1H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.88(1H, t, J=11.0Hz), 3.00(1H, t, J=11.0Hz), 3.12-3.15(1H, m), 3.18-3.21(1H, m), 3.81-3.85(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.0Hz), 4.12(1H, d, J=9.0Hz), 4.73(1H, brs), 5.02(1H, d, J=6.5Hz), 6.55(1H, d, J=10.0Hz), 6.68(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 7.34(1H, t, J=9.0Hz), 7.30-7.37(2H, m), 7.43(1H, dd, J=7.5Hz, 2.0Hz), 8.10(1H, d, J=10.0Hz), 11.76(1H, brs)

【1464】

実施例371

20

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点232°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.77-1.84(1H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.88-2.96(1H, m), 2.96-3.02(1H, m), 3.24(1H, t, J=10.7Hz), 3.30-3.45(1H, m, overlapping with H₂O signal), 3.72-3.79(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.0Hz), 4.11(1H, d, J=9.0Hz), 4.69(1H, s), 4.93(1H, d, J=6.5Hz), 6.57(1H, d, J=9.8Hz), 6.67(1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 7.24-7.32(2H, m), 7.35(1H, dd, J=10.8Hz, 9.0Hz), 8.10(1H, dd, J=9.8Hz, 1.4Hz), 11.76(1H, s).

30

【1465】

実施例372

5-([1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-アミノ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.20g)、6-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(0.432g)の酢酸(4mL)溶液を60°Cで7時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル; ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、表記化合物(55.2mg)を得た。

40

(エタノール) 融点193-194°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71(1H, s), 1.79-1.94(4H, m), 2.68(2H, t, J=7.6Hz), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 3.16(2H, d, J=2.9Hz), 3.21-3.30(2H, m), 3.56-3.64(2H, m), 3.72-3.81(1H, m), 6.33(1H, dd, J=9.0Hz, 4.2Hz), 6.89(1H, t, J=9.4Hz), 7.51(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1466】

実施例373

5-([1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例372と同様にして合成した。

(酢酸エチル/エタノール) 融点226-227°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70(1H, s), 1.81-1.88(2H, m), 1.89-1.98(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.7Hz), 2.82(2H, t, J=7.7Hz), 2.98-3.07(2H, m), 3.12-3.21(4H, m), 3.72-3.79(1H, m), 6.35(1H, dd, J=9.0Hz, 4.3Hz), 6.89(1H, t, J=9.4Hz), 7.01(1H, d, J=8.7Hz), 7.20(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.37(1H, d, J=2.5Hz), 7.52(1H, brs).

【1 4 6 7】

実施例374

5-([1-(2,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例372と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67(1H, s), 1.81-1.88(2H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.7Hz), 2.83(2H, t, J=7.7Hz), 2.97-3.05(2H, m), 3.09-3.15(2H, m), 3.17(2H, brs), 3.75(1H, brs), 6.35(1H, dd, J=9.0Hz, 4.2Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.11(1H, d, J=7.2Hz), 7.21(1H, d, J=8.6Hz), 7.50(1H, brs).

【1 4 6 8】

実施例375

5-([1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例372と同様にして合成した。

(酢酸/酢酸エチル) 融点214-215°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70(1H, s), 1.81-1.87(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.6Hz), 2.83(2H, t, J=7.6Hz), 2.97-3.05(2H, m), 3.08-3.15(2H, m), 3.17(2H, brs), 3.77(1H, brs), 6.35(1H, dd, J=9.0Hz, 4.3Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 6.92-6.98(1H, m), 7.06(1H, dd, J=9.0Hz, 5.5Hz), 7.14(1H, dd, J=8.3Hz, 3.0Hz), 7.51(1H, brs).

【1 4 6 9】

実施例376

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例372と同様にして合成した。

(酢酸/酢酸エチル) 融点225-226°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70(1H, s), 1.81-1.87(2H, m), 1.87-1.97(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.6Hz), 2.82(2H, t, J=7.6Hz), 3.02-3.10(2H, m), 3.15(2H, s), 3.19-3.25(2H, m), 3.78(1H, brs), 6.34(1H, dd, J=9.0Hz, 4.3Hz), 6.86-6.95(2H, m), 7.02-7.08(2H, m), 7.53(1H, brs).

【1 4 7 0】

実施例377

5-([1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}(メチル)アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例6と同様にして合成した。

(エタノール) 融点156-157°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.52-1.59(2H, m), 1.68-1.76(2H, m), 2.61(1H, s), 2.62-2.67(2H, m), 2.73(3H, s), 2.92-3.00(2H, m), 3.04-3.14(6H, m), 6.90(1H, dd, J=8.9Hz, 4.8Hz), 6.95-7.00(2H, m), 7.17(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.34(1H, d, J=2.5Hz), 7.53(1H, brs).

【1 4 7 1】

実施例378

5-([1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

50

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.75(4H, brs), 2.43-2.50(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.8Hz), 2.90-3.10(6H, m), 4.49-4.55(1H, m), 4.70(1H, s), 6.29(1H, dd, J=9.0Hz, 4.2Hz), 6.81-6.92(1H, m), 7.24(1H, d, J=11.4 Hz), 7.70(1H, d, J=7.8 Hz), 9.82(1H, s).

【1 4 7 2】

実施例379

5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.80(4H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 2.87-3.22(6H, m), 4.40-4.60(1H, m), 4.72(1H, brs), 6.28(1H, dd, J=9.4Hz, 3.9Hz), 6.88(1H, t, J=9.4Hz), 7.12(1H, dd, J=11.8Hz, 7.4Hz), 7.49(1H, dd, J=11.8Hz, 7.4Hz), 9.82(1H, s).

【1 4 7 3】

実施例380

5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.57-1.77(4H, m), 2.40-2.57(2H, m), 2.74(2H, t, J=7.8Hz), 2.89-3.08(4H, m), 3.20-3.45(2H, m), 4.40-4.55(1H, m), 4.68 (1H, brs), 6.29(1H, dd, J=9.5Hz, 4.1Hz), 6.88(1H, t, J=9.5Hz), 7.19-7.35(2H, m), 9.82(1H, s).

【1 4 7 4】

実施例381

5-([1-(2,4-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.74(4H, m), 2.41-2.55(2H, m), 2.69-2.79(2H, m), 2.83-2.95(2H, m), 3.03(2H, d, J=5.4Hz), 3.25-3.45(2H, m), 4.42-4.55(1H, m), 4.71(1H, brs), 6.30(1H, dd, J=9.2Hz, 4.1Hz), 6.89(1H, t, J=9.2Hz), 7.38-7.50(2H, m), 9.82(1H, s).

【1 4 7 5】

実施例382

5-([1-(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.72(3H, m), 2.25-2.30(1H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.69-2.78(2H, m), 2.79-2.88(2H, m), 2.97-3.08(2H, m), 3.25-3.40(2H, m), 4.41-4.52(1H, m), 4.66(1H, s), 6.30(1H, dd, J=9.2Hz, 4.1Hz), 6.82-6.95(1H, m), 7.20-7.40(2H, m), 9.82(1H, s).

【1 4 7 6】

実施例383

8-フルオロ-5-([4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57(1H, brs), 1.76-1.82(2H, m), 1.83-1.91(2H, m), 2.68(2H, t, J=8.0Hz), 2.82(2H, t, J=7.9Hz), 3.00-3.06(2H, m), 3.15(2H, s), 3.33-3.41(2H, m), 3.78(1H, brs), 6.34(1H, dd, J=9.1Hz, 4.3Hz), 6.59-6.67(2H, m), 6.89(1H, t, J=9.4Hz), 7.51(1H, brs).

【1 4 7 7】

実施例384

10

20

30

40

50

5-({[1-(2-クロロ-4-プロピルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.55(2H, q, J=7.4Hz), 1.64-1.78(4H, m), 2.41-2.57(2H, m), 2.70-2.79(2H, m), 2.90-3.09(6H, m), 3.30-3.38(2H, m), 4.42-4.52(1H, m), 4.65(1H, s), 6.30(1H, dd, J=9.2Hz, 4.4Hz), 6.81-6.97(1H, m), 7.04-7.28(3H, m), 9.82(1H, s).

【1478】

実施例385

5-({[1-(2-クロロ-4-エチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.14(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.78(4H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.69-2.79(2H, m), 2.90-3.09(6H, m), 3.30-3.38(2H, m), 4.42-4.55(1H, m), 4.65(1H, s), 6.30(1H, dd, J=9.0Hz, 4.2Hz), 6.59(1H, t, J=9.0Hz), 7.05-7.28(3H, m), 9.83(1H, s).

【1479】

実施例386

5-[(1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル)アミノ]-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.75(4H, brs), 2.43-2.50(2H, m), 2.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.90-3.10(6H, m), 4.49-4.55(1H, m), 4.70(1H, s), 6.31(1H, dd, J=8.7Hz, 4.2Hz), 6.85-6.93(1H, m), 7.26-7.35(2H, m), 7.51(1H, s), 9.82(1H, s).

【1480】

実施例387

8-フルオロ-5-[(1-[2-フルオロ-4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.21(6H, d, J=6Hz), 1.65-1.75(4H, brs), 2.43-2.50(2H, m), 2.73(2H, t, J=7.8Hz), 2.90-2.96(4H, m), 3.01(1H, d, J=5.4Hz), 4.46-4.53(2H, m), 4.65(1H, s), 4.69(1H, s), 6.27(1H, dd, J=9.3Hz, 4.2Hz), 6.66(1H, dd, J=11.1Hz, 2.7Hz), 6.75 (1H, dd, J=14.1Hz, 2.7Hz), 6.88 (1H, d, J=9.0Hz), 6.98 (1H, d, J=9.0Hz), 9.84(1H, s).

30

【1481】

実施例388

5-({[1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.28(3H, t, J=6.9Hz), 1.65-1.75(4H, brs), 2.43-2.50(2H, m), 2.73(2H, t, J=7.8Hz), 2.90-2.96(4H, m), 3.11(1H, d, J=5.4Hz), 3.95(2H, t, J=6.9Hz), 4.47-4.50(1H, m), 4.69(1H, s), 6.27(1H, dd, J=9.3Hz, 4.2Hz), 6.66(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 6.75(1H, dd, J=14.1Hz, 2.7Hz), 6.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.00(1H, d, J=9.0Hz), 9.84(1H, s).

40

【1482】

実施例389

8-フルオロ-5-[(1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(100mg)、6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキ

50

サ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(110mg)及びリン酸三カリウム(31.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)溶液を100℃で16時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加えて90℃で3時間攪拌した(反応液1)。別途、N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(100mg)、6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(110mg)及びリン酸三カリウム(31.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(0.8mL)溶液を100℃で18時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加えて90℃で2時間攪拌した(反応液2)。反応液1と2を合わせ、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をエタノール(2mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム(370mg)の水(1.5mL)溶液を加えて、2時間加熱還流した。反応液に水を加えて析出物を濾取し、メタノールで再結晶し、8-フルオロ-5-[(1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル)アミノ]-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを得た。上記物質へアニソール(70mg)とトリフルオロ酢酸(2mL)を加え、2時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣へ水を加え、希水酸化ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄した後、得られた固体をエタノールで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(120mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.06 (3H, t, J=7.1Hz), 1.61-1.72(4H, m), 2.41-2.56(2H, m), 2.68-2.80(2H, m), 2.90-3.16(6H, m), 4.36 (2H, t, J=5.1Hz), 4.42-4.53(1H, m), 4.68(1H, s), 6.29(1H, dd, J=9.4, 4.1Hz), 6.88(1H, t, J=9.4Hz), 7.08-7.21(2H, m), 7.23-7.34(1H, m), 9.78(1H, s).

【1483】

実施例390

N-(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)-N-{[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アセトアミド

N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]アセトアミド(2.0 g)、6-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン(2.13g)及びリン酸三カリウム(0.62g)のN,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1)(20mL)溶液を90℃で16時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム(0.351g)を加えて90℃で3日間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキササン/酢酸エチル)で精製し、N-[8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]-N-{[4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アセトアミド(0.22g)を得た。この化合物を用いて実施例6と同様の反応を行った後、メタノールで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(131mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.46-1.88(7H, m), 2.40-2.54(3H, m), 2.64-2.78(1H, m), 2.79-3.01(2H, m), 3.15-3.42(3H, m), 3.90(1H, d, J=14.1Hz), 4.14(1H, s), 6.80-7.15(4H, m), 9.59(1H, brs). DMSO at 90 deg.

【1484】

実施例391

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.80(4H, m), 2.44-2.54(2H, m), 2.70-2.79(2H, m), 2.95-3.15(6H, m), 4.58(1H, s), 4.70-4.74(1H, m), 6.42(1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.18(3H, m), 7.25(1H, dd, J=12.5Hz, 2.3Hz), 8.81(1H, brs).

【1485】

実施例392

10

20

30

40

50

8-クロロ-5-([1-(2,4-ジクロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.77(4H, m), 2.43-2.54(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 2.92-3.14(6H, m), 4.60(1H, brs), 4.71-4.74(1H, m), 6.43(1H, d, J=8.9Hz), 7.06(1H, d, J=8.9Hz), 7.20(1H, d, J=11.4Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz), 8.82(1H, brs).

【1486】

実施例393

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.76(4H, m), 2.44-2.55(2H, m), 2.70-2.79(2H, m), 2.89-3.00(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 3.23-3.39(2H, m), 4.63(1H, m), 4.73-4.78(1H, m), 6.42(1H, d, J=8.9Hz), 7.06(1H, d, J=8.9Hz), 7.19-7.28(2H, m), 8.95(1H, s).

【1487】

実施例394

8-クロロ-5-([4-ヒドロキシ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.80(4H, m), 2.44-2.54(2H, m), 2.70-2.79(2H, m), 2.95-3.15(6H, m), 4.58(1H, s), 4.70-4.74(1H, m), 6.42(1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.18(3H, m), 7.25(1H, dd, J=12.5Hz, 2.3Hz), 8.81(1H, brs).

20

【1488】

実施例395

8-クロロ-5-([1-(4-エトキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29(3H, t, J=6.9Hz), 1.61-1.79(4H, m), 2.45-2.53(2H, m), 2.70-2.78(2H, m), 2.89-2.99(4H, m), 3.07(2H, d, J=5.4Hz), 3.96(2H, q, J=6.9Hz), 4.59(1H, s), 4.73-4.77(1H, m), 6.41(1H, d, J=9.0Hz), 6.61-6.79(2H, m), 6.95-7.10(2H, m), 8.95(1H, brs).

30

【1489】

実施例396

8-クロロ-5-([1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.78(4H, m), 2.44-2.53(2H, m), 2.69-2.78(2H, m), 2.93-3.22(6H, m), 4.70(1H, s), 4.75-4.82(1H, m), 6.41(1H, d, J=9.0Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.47(1H, dd, J=12.2Hz, 7.1Hz), 9.02(1H, s).

40

【1490】

実施例397

5-([1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.76(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.6Hz), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 2.92(6H, m), 4.54-4.86(2H, m), 6.35(1H, dd, J=15.8Hz, 6.5Hz), 7.07(1H, t, J=9.1Hz), 7.16(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.30(1H, dd, J=12.4Hz, 2.5Hz), 10.05(1H, brs).

【1491】

実施例398

50

5-([1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}アミノ)-7,8-ジフルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.79(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.6Hz), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 2.92-3.15(6H, m), 4.67(1H, s), 4.77(1H, t, J=5.3Hz), 6.35(1H, dd, J=13.9Hz, 6.5Hz), 7.02(1H, t, J=9.1Hz), 7.28(1H, dd, J=8.5Hz, 1.7Hz), 7.40(1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 10.04(1H, s).

【1492】

実施例399

5-[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例33と同様にして合成した。

(エタノール/酢酸エチル) 融点194-195°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.52-1.63(2H, m), 1.89-1.96(2H, m), 1.96-2.08(1H, m), 2.60-2.67(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.82-3.88(4H, m), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.4Hz), 7.51(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1493】

実施例400

8-クロロ-5-[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点190-191°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.53-1.63(2H, m), 1.89-1.96(2H, m), 1.98-2.09(1H, m), 2.58-2.65(2H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.82-3.90(4H, m), 6.52(1H, d, J=8.9Hz), 7.17(1H, d, J=8.9Hz), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 7.73(1H, brs), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1494】

実施例401

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸 30

実施例6と同様にして合成した。

(酢酸) 融点276-277°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.79(2H, m), 2.14-2.23(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.6Hz), 2.80(2H, t, J=7.6Hz), 2.97-3.08(2H, m), 3.52-3.61(2H, m), 4.03(2H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.5Hz), 8.03(1H, d, J=2.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.3Hz), 10.3(1H, s), 12.72(1H, brs).

【1495】

実施例402

5-[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

5-[4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.3g)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(3mL)溶液に、ホルマリン水溶液(37%)(0.5mL)及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.342g)を加え、室温で1.25時間攪拌した。反応液に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル: ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60°C)して表記化合物(0.22g)を得た。

融点202-203°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.91(2H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.44(6H, s), 2.62-2.68 50

(2H, m), 3.00(2H, t, J=7.7Hz), 3.33-3.45(4H, m), 3.95(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1 Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.51(1H, brs), 7.58(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【1496】

実施例403

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点181-182°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.90(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.18-3.26(2H, m), 3.35(3H, s), 3.55-3.62(2H, m), 3.92(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.51(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

10

【1497】

実施例404

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.4g)のジクロロメタン(8mL)懸濁液へ-70°Cでビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄 三フッ化物(0.335mL)を滴下し、0°Cで3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製した後、HPLCで精製した。得られた物質を酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60°C)して表記化合物(0.10g)を得た。

20

融点186-187°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.15(4H, m), 2.61-2.67(2H, m), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.19-3.29(2H, m), 3.68-3.75(2H, m), 4.00(2H, d, J=18.1Hz), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.50(1H, brs), 7.61(1H, d, J=2.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.3Hz).

30

【1498】

実施例405

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.72(1H, t, J=5.6Hz), 1.78-1.84(4H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.99(2H, t, J=7.7Hz), 3.30-3.36(4H, m), 3.78(2H, d, J=5.7Hz), 3.96(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.50(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.4Hz), 8.13(1H, d, J=2.4Hz).

【1499】

40

実施例406

[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-イル]カルバミン酸メチル

実施例6と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点183°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-2.02(2H, m), 2.23-2.32(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.99(2H, t, J=7.7Hz), 3.09-3.18(2H, m), 3.57-3.64(2H, m), 3.64(3H, s), 4.12(2H, s), 4.69(1H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.52(1H, brs), 7.61(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1500】

50

実施例407

5-{{1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-イル]メチルカルバミン酸メチル(0.2g)の酢酸(4mL)溶液へ濃塩酸(3mL)を加え、100℃で6時間攪拌した。溶媒留去後、残渣に水を加え、5規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60℃)して表記化合物(29mg)を得た。

10

融点182-184℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.76(1H, broad signal), 1.76-1.89(4H, m), 2.37(3H, s), 2.62-2.68(2H, m), 3.01(2H, t, J=7.7Hz), 3.32-3.41(2H, m), 3.41-3.49(2H, m), 3.86(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.52(1H, brs), 7.59(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【1501】

実施例408

N-[1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-イル]-N₂,N₂-ジメチルグリシンアミド

5-{{4-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(300mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液へ0℃でトリエチルアミン(0.32mL)、塩化ジメチルアミノアセチル塩酸塩(190mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、得られた物質をヘキサン/酢酸エチルで再結晶し析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(0.28g)を得た。

20

融点188.9-190.8℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.012(2H, m), 2.31(6H, s), 2.39-2.47(2H, m), 2.58-2.64(2H, m), 2.88(2H, s), 2.95-3.00(2H, m), 3.05-3.13(2H, m), 3.63-3.70(2H, m), 4.21(2H, s), 6.47(1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.87(1H, t J=9.5Hz), 7.36(1H, brs), 7.62(1H, d, J=2.0Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 8.18(1H, brs).

30

【1502】

実施例409

N-[1-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}ピペリジン-4-イル]アセトアミド

5-フルオロ-2-(4-{{(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ}メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル(349mg)のアセトニトリル(40mL)/ジクロロメタン(20mL)溶液へ0℃で濃硫酸(2mL)を滴下した後、室温で30分間、50℃で4時間攪拌した。反応液に、氷冷下、3規定水酸化ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、酢酸エチルで再結晶し、析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(88mg)を得た。

40

融点214.0-215.9℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.02(3H, s), 2.02-2.10(2H, m), 2.40-2.46(2H, m), 2.97(2H, t, J=7.8Hz), 2.97(2H, t, J=7.8Hz), 3.00-3.07(2H, m), 3.30-3.36(2H, m), 4.22(2H, s), 5.16(1H, s), 6.48(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.89(1H, t, J=9.5Hz), 7.02(1H, dd, J=9.0Hz, 5.0Hz), 7.20-7.25(1H, m), 7.28(1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz), 7.49(1H, brs).

【1503】

実施例410

50

N-[1-(3-シアノ-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-イル]アセトアミド

実施例409と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点237.8-238.2℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.93(2H, m), 1.99(3H, s), 2.38-2.47(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.5Hz), 2.96(2H, t, J=7.5Hz), 3.30-3.36(2H, m), 3.95-4.03(2H, m), 4.18(2H, s), 6.46(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.81(1H, s), 6.86(1H, t, J=9.8Hz), 7.58(1H, dd, J=7.3Hz, 3.0Hz), 8.25(1H, d, J=3.0Hz), 8.52(1H, brs).

【1504】

実施例411

10

5-{[4-(アミノオキシ)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

白色粉末 (酢酸エチル) 融点147-149℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.88(2H, m), 2.08-2.14(2H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 3.03(2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.20(2H, m), 3.55-3.62(2H, m), 3.99(2H, s), 4.99(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.52(1H, brs), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 8.12(1H, d, J=2.3Hz).

【1505】

実施例412

20

2-[4-(アミノオキシ)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル]-5-フルオロベンゾニトリル

実施例6と同様にして合成した。

(酢酸エチル/エタノール) 融点207-208℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.96(2H, m), 2.16-2.21(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 3.00-3.11(4H, m), 3.24-3.32(2H, m), 4.00(2H, s), 4.99(2H, s), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.03(1H, dd, J=9.1Hz, 4.6Hz), 7.19-7.25(1H, m), 7.28(1H, dd, J=7.8Hz, 3.1Hz), 7.53(1H, brs).

【1506】

実施例413

30

2-[4-(アミノオキシ)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-1-イル]-5-フルオロピリジン-3-カルボニトリル

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.86(2H, m), 2.11-2.18(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.30-3.38(2H, m), 3.94-4.01(2H, m), 3.98(2H, s), 5.01(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91(1H, t, J=9.5Hz), 7.50-7.56(2H, m), 8.24(1H, d, J=3.1Hz).

【1507】

実施例414

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.72(1H, m), 1.91-2.05(2H, m), 2.63(2H, t, J=7.8Hz), 2.65(1H, d, J=4.2Hz), 2.80(1H, dd, J=11.8Hz, 9.1Hz), 2.93(1H, dt, J=11.8Hz, 2.8Hz), 2.94-3.05(2H, m), 3.77-3.83(1H, m), 3.88-3.98(2H, m), 4.07-4.16(2H, m), 6.52(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.3Hz), 7.59(1H, brs), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 8.12(1H, d, J=2.4Hz).

【1508】

実施例415

5-フルオロ-2-[(3S*,4S*)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-

50

5-イル)オキシ]メチル}-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボニトリル

実施例33と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.73(1H, m), 1.95-2.06(2H, m), 2.61(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.91(1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.9Hz), 2.93-3.03(2H, m), 3.07(1H, dt, $J=12.7\text{Hz}$, 2.7Hz), 3.85-3.93(1H, m), 4.07-4.16(2H, m), 4.16-4.22(1H, m), 4.28-4.34(1H, m), 6.51(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.92(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.58(1H, brs), 8.25(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

【1509】

実施例416

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

4-ニトロ安息香酸 (3R*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-3-イル(1.0g)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)溶液へ2規定水酸化リチウム水溶液(20mL)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、ジエチルエーテルで洗浄して表記化合物(0.35g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.70(2H, m), 2.06-2.14(1H, m), 2.63(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.94-3.04(2H, m), 3.05-3.17(2H, m), 3.82-3.89(2H, m), 4.00(1H, dt, $J=13.7\text{Hz}$, 2.5Hz), 4.07-4.14(2H, m), 4.37(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.51(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.90(1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.56(1H, brs), 7.65(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$). 20

【1510】

実施例417

1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例33と同様にして合成した。

(酢酸エチル) 融点218°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.95(2H, m), 2.16-2.24(2H, m), 2.63-2.69(2H, m), 3.07(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.19-3.30(2H, m), 3.83-3.92(2H, m), 4.01(2H, s), 6.44(1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.93(1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.54(1H, brs), 7.63(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$). 30

【1511】

実施例418

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.42g)、4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R*,4R*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル(1.0g)及び炭酸セシウム(0.756g)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(10mL)溶液を100°Cで3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄した後、2-プロパノールで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(0.34g)を得た。

。

(2-プロパノール) 融点222-224°C

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.57-1.76(2H, m), 1.91-1.98(1H, m), 2.38-2.52(3H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.87(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.19-3.27(1H, m), 3.35-3.43(1H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.97-4.06(1H, m), 4.13-4.19(1H, m), 5.07(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02(1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.54(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.01(1H, brs).

【1512】

実施例419

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.12g)のテトラヒドロフラン(THF)(4mL)溶液へ1Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)テトラヒドロフラン(THF)溶液(0.268mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、析出物を濾取した。得られた固体を2-プロパノールで再結晶し、析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(83mg)を得た。

融点177.3-182.9°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.57-1.76(2H, m), 1.88-1.97(1H, m), 2.40-2.51(3H, m), 2.61-2.70(1H, m), 2.86(2H, d, J=7.2Hz), 3.28-3.33(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.54-3.64(1H, m), 3.97-4.05(1H, m), 4.10-4.16(1H, m), 5.07(1H, d, J=5.5Hz), 6.60(1H, d, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.3Hz), 7.05(1H, t, J=9.3Hz), 7.17(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.32(1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 10.00(1H, brs).

【1 5 1 3】

実施例420

5-{[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69(4H, t, J=5.4Hz), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.88(2H, t, J=7.6Hz), 2.96(4H, t, J=5.4Hz), 3.50(2H, d, J=5.3Hz), 3.87(2H, s), 4.68(1H, t, J=5.4Hz), 6.64(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.35(1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.52(1H, d, J=2.5Hz), 10.00(1H, s).

【1 5 1 4】

実施例421

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

(2-プロパノール) 融点168.9-172.7°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.77(2H, m), 1.88-1.97(1H, m), 2.41-2.49(3H, m), 2.64-2.73(1H, m), 2.86(2H, d, J=7.3Hz), 3.33-3.39(1H, m), 3.47-3.63(2H, m), 3.97-4.04(1H, m), 4.09-4.15(1H, m), 5.10(1H, d, J=5.5Hz), 6.60(1H, dd, J=9.2Hz, 4.0Hz), 7.02(1H, t, J=9.6Hz), 7.09(1H, dd, J=11.3Hz, 7.8Hz), 7.50(1H, dd, J=12.1Hz, 7.1Hz), 10.00(1H, brs).

【1 5 1 5】

実施例422

5-{[(3R*,4R*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)ピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.62(2H, m), 1.83-1.93(1H, m), 2.29(3H, s), 2.45(2H, t, J=7.6Hz), 2.55-2.61(1H, m), 2.86-3.03(2H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.52-3.54(2H, m), 3.89(1H, d, J=9.4Hz), 4.04(1H, d, J=9.4Hz), 4.80(1H, brs), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.99(1H, t, J=9.6Hz), 8.03(1H, d, J=2.3Hz), 8.27(1H, d, J=2.3Hz), 9.99(1H, brs).

【1 5 1 6】

実施例423

5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

(エタノール) 融点186-187°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.70(1H, m), 2.19-2.27(1H, m), 2.39(1H, s), 2.66(2H, t, J=7.7Hz), 2.96-3.07(2H, m), 3.31(3H, s), 3.33-3.40(2H, m), 3.46(1H, dd, J=13.7Hz, 2.0Hz), 3.62-3.68(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.1Hz), 3.96(1H, dd, J=13.8Hz, 3.0Hz), 4.15(1H, d, J=9.1Hz), 6.52(1H, dd, J=9.2Hz, 4.0Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.56(1H, brs), 7.58(1H, d, J=2.3Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz).

【1 5 1 7】

実施例424

5-[(3S*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

実施例6と同様にして合成した。

(2-プロパノール) 融点162.8-164.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.88(1H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.45-2.49(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 2.92-3.07(3H, m), 3.16-3.25(1H, m), 3.43(3H, s), 3.63-3.73(2H, m), 3.78(1H, d, J=8.8Hz), 3.93-4.00(1H, m), 4.03(1H, d, J=8.8Hz), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.3Hz), 7.53(1H, brs), 7.62(1H, d, J=2.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.3Hz).

【1 5 1 8】

実施例425

5-[(3S*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

20

実施例33と同様にして合成した。

(エタノール/酢酸) 融点222-223°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.13(3H, d, J=7.1Hz), 1.69-1.77(1H, m), 2.05-2.15(2H, m), 2.22(1H, brs), 2.66(2H, t, J=7.7Hz), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.32-3.42(2H, m), 3.42-3.56(2H, m), 3.88-3.98(2H, m), 6.50(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.4Hz), 7.62(1H, brs), 8.12(1H, d, J=2.4Hz).

【1 5 1 9】

実施例426

5-[(3R*, 4R*)-3-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

30

実施例33と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.72-1.75(1H, m), 2.04-2.10(1H, m), 2.35(1H, s), 2.65(2H, t, J=7.7Hz), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.09(1H, brs), 3.28-3.33(1H, m), 3.49-3.55(3H, m), 3.97(1H, d, J=9.1Hz), 4.23(1H, d, J=9.1Hz), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.56(1H, brs), 7.62(1H, d, J=2.3Hz), 8.14(1H, d, J=2.3Hz).

【1 5 2 0】

実施例427

5-[(3R*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.61-1.69(1H, m), 1.98-2.08(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.6Hz), 2.85-3.03(2H, m), 3.12-3.21(1H, m), 3.35-3.52(1H, m), 3.63-3.71(1H, m), 3.82-3.87(1H, m), 3.88-4.00(2H, m), 4.69(1H, d, J=46.0Hz), 5.37(1H, brs), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.5Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.3Hz), 10.01(1H, brs).

【1 5 2 1】

実施例428

(3R*, 4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-カルボニトリル

50

実施例6と同様にして合成した。

(エタノール/水) 融点206-207°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.81-1.88(1H, m), 2.20-2.28(1H, m), 2.61-2.64(1H, m), 2.64-2.69(2H, m), 2.97-3.08(2H, m), 3.11-3.15(1H, m), 3.26-3.34(1H, m), 3.54(1H, dd, J=13.0Hz, 2.8Hz), 3.66-3.73(1H, m), 3.92-3.99(1H, m), 4.04(1H, d, J=9.4Hz), 4.24(1H, d, J=9.4Hz), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.96(1H, t, J=9.4Hz), 7.63-7.69(2H, m), 8.15(1H, d, J=2.3Hz).

【1522】

実施例429

5-[(3R*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

(1S*,6S*)-6-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-1-メチル-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル(493mg)のアニソール(0.05mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、65°Cで3時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に2,3,5-トリクロロピリジン(1095mg)、炭酸カリウム(553mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を加えて100°Cで9時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(105mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.17(3H, s), 1.69-1.78(1H, m), 2.11-2.21(1H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.84-3.04(2H, m), 3.14-3.23(1H, m), 3.24-3.31(1H, m), 3.35-3.43(1H, m), 3.60-3.70(1H, m), 3.96(1H, d, J=9.6Hz), 4.06(1H, d, J=9.6Hz), 4.48(1H, brs), 4.82(1H, brs), 6.57(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.5Hz), 7.94(1H, d, J=2.3Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz), 9.99(1H, brs). 20

【1523】

実施例430

5-[(3S*,4S*)-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

(2-プロパノール) 融点182.6-187.5°C 30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.25(3H, s), 1.85-1.93(1H, m), 1.98-2.07(1H, m), 2.42-2.49(2H, m), 2.79-2.91(1H, m), 2.92-3.02(1H, m), 3.14-3.33(3H, m), 3.42-3.49(1H, m), 3.88(1H, d, J=9.6Hz), 4.04(1H, d, J=9.6Hz), 4.52(1H, brs), 4.58(1H, brs), 6.62(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 8.01(1H, d, J=2.3Hz), 8.25(1H, d, J=2.3Hz), 10.01(1H, brs).

【1524】

実施例431

5-[(3S*,4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。 40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47(3H, s), 1.91-2.08(2H, m), 2.62-2.69(2H, m), 2.91-3.09(6H, m), 3.10-3.17(2H, m), 3.94(1H, d, J=9.3Hz), 4.22(1H, d, J=9.3Hz), 6.54(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.85-7.00(2H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.56(1H, brs).

【1525】

実施例432

5-[(3S*,4R*)-3-アミノ-1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

カルバミン酸 0-ベンジル(337mg)の1-プロパノール(4mL)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.05mL)及び次亜塩素酸 tert-ブチル(0.480mL)を加え、室温で5分間攪拌した後、ビス(ジヒドロキニジニル)フタラジン((DHQD)₂PHAL)(38.9mg)の1-プロパノール(3.5mL) 50

溶液、4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(497mg)の1-プロパノール(6.5mL)溶液及びオスミウム(VI)酸カリウム二水和物(14.74mg)を加え、室温で3日間攪拌した。氷冷下、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、10分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル;ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、(3R,4S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-([8-フルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]オキシ}メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルを得た。得られた上記物質をエタノール(6mL)に溶解させ、10%パラジウム-炭素(含水)(30mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別した後、溶媒を留去し、残渣へアニソール(0.020mL)とトリフルオロ酢酸(4mL)を加えて60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、2-ブロモ-3,5-ジクロロピリジン(48.8mg)、炭酸カリウム(82mg)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(4mL)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル;ジクロロメタン/メタノール)で精製した後、酢酸エチル-2-プロパノールで洗浄し、不溶物を濾取して光学活性化合物1(27mg, 19%ee)を得た。また、ビス(ジヒドロキニジニル)フタラジン((DHQD)₂PHAL)に代えてビス(ジヒドロキニニル)フタラジン((DHQ)₂PHAL)を用い、上記と同様の反応を行い、逆の光学活性化合物2(38mg, 34%ee)を得た。上記光学活性化合物1(11mg)と光学活性化合物2(6mg)を酢酸エチル/エタノール/ジクロロメタン溶媒に溶解した後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルと2-プロパノールで洗浄した。不溶物を濾取後、減圧乾燥して表記化合物(6mg, < 1%ee)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.13(1H, d, J=6.2Hz), 1.87-1.90(1H, m), 1.96-2.01(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.7Hz), 2.95-3.07(3H, m), 3.23-3.28(1H, m), 3.37(1H, dd, J=9.8Hz, 4.4Hz) 3.43-3.69(3H, m), 3.92(2H, s), 6.50(1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 6.92(1H, t, J=9.5Hz), 7.54(1H, brs), 7.61(1H, s), 8.12(1H, s).

【1526】

実施例433

酢酸 (3S*, 4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

5-{[(3S*, 4S*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100 mg)のピリジン(1mL)溶液へ無水酢酸(0.032mL)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.78mg)を加え、室温で10日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(74mg)を得た。

(酢酸エチル) 融点182-185℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.82(1H, d, J=14.0Hz), 1.98-2.05(4H, m), 2.45(2H, t, J=7.9Hz), 2.81-2.88(2H, m), 3.01-3.27(4H, m), 3.77(1H, d, J=9.2Hz), 3.88(1H, d, J=9.2Hz), 5.01(1H, dd, J=10.4Hz, 4.6Hz), 5.15(1H, s), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.34(1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 10.03(1H, s).

【1527】

実施例434

酢酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

実施例433と同様にして合成した。

(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) 融点163-165℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.79(1H, d, J=13.6Hz), 1.95-2.02(4H, m), 2.46(2H, t, J=7.4Hz), 2.86-3.08(4H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.76(1H, d, J=9.2Hz), 3.87(1H, d, J=9.2Hz), 4.95(1H, dd, J=10.2Hz, 4.8Hz), 5.14(1H, s), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.27-7.33(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 5 2 8】

実施例435

ピラジン-2-カルボン酸(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

10

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (100 mg)、2-ピラジンカルボン酸(97.8mg)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.67mg)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(151.2mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液を、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて析出物を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた物質を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して表記化合物(53mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.88(1H, d, J=13.6Hz), 2.02-2.09(1H, m), 2.43(2H, t, J=7.6Hz), 2.87(2H, t, J=7.6Hz), 3.03(1H, d, J=11.5Hz), 3.26-3.30(1H, m), 3.41-3.54(2H, m), 3.92(1H, d, J=9.5Hz), 4.00(1H, d, J=9.5Hz), 5.28(1H, dd, J=10.1Hz, 4.8Hz), 5.38(1H, s), 6.55(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.93(1H, t, J=9.7Hz), 7.28-7.35(2H, m), 8.82(1H, dd, J=2.4Hz, 1.4Hz), 8.88(1H, d, J=2.4Hz), 9.42(1H, d, J=1.4Hz), 9.99(1H, s).

20

【1 5 2 9】

実施例436

5-{[(4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-オキソピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

ジメチルスルホキシド(0.078mL)のジクロロメタン(3mL)溶液へ-80℃で塩化オキサリル(0.057mL)を加え、同温で10分間攪拌した後、5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100mg)のジクロロメタン/ジメチルスルホキシド(1mL/0.33mL)溶液を加え、同温で20分間攪拌した後、トリエチルアミン(0.183mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層の溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで再結晶した。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(21mg)を得た。

30

融点127-130℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.96-2.06(1H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.43(2H, t, J=7.7Hz), 2.76-2.85(2H, m), 3.28-3.38(2H, m), 3.51-3.55(1H, m), 3.67(1H, d, J=14.7Hz), 3.99(1H, d, J=14.7Hz), 4.05(1H, d, J=9.6Hz), 4.17(1H, d, J=9.6Hz), 6.63(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.26-7.38(2H, m), 10.03(1H, s).

40

【1 5 3 0】

実施例437

酢酸(3R,4R)-1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

実施例433と同様にして合成した。

白色粉末

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.96(1H, m), 2.06-2.10(1H, m), 2.08(3H, s), 2.34-2.36(1H, m), 2.61-2.65(2H, m), 2.91-3.03(2H, m), 3.28(1H, dd, J=12.3Hz, 10.5Hz), 3.35(1H, dt, J=12.5Hz, 2.8Hz), 3.80(1H, d, J=9.1Hz), 3.83-3.89(1H, m), 3.87(1H, d,

50

J=9.1Hz), 3.98-4.04(1H, m), 5.22(1H, dd, J=10.4Hz, 4.9Hz), 6.44(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.90(1H, t, J=9.5Hz), 7.29(1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 7.54(1H, brs), 7.98(1H, d, J=2.1Hz).

【1 5 3 1】

実施例438

5-{1-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

8-フルオロ-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(110mg)、4-メチルベンゼンスルホン酸 1-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル(284mg)及び炭酸カリウム(126mg)のアセトニトリル(2mL)懸濁液を70℃で1時間攪拌した。反応液へ酢酸エチルを加えて析出物を濾別した後、濾液を濃縮し、残渣へリン酸三カリウム(25.8mg)、N,N-ジメチルホルムアミド/2-プロパノール(1:1) (4mL)を加え、70℃で7日間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで結晶化させた。析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(38mg)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.18(3H, d, J=6.0Hz), 1.48(1H, d, J=13.6Hz), 1.70-1.80(3H, m), 2.44(2H, t, J=7.5Hz), 2.79-2.99(4H, m), 3.28-3.39(2H, m), 4.14(1H, q, J=6.0Hz), 4.52(1H, s), 6.62(1H, dd, J=9.2Hz, 3.9Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.23-7.28(2H, m), 9.99(1H, s).

【1 5 3 2】

実施例439

5-{[(3S*, 4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点223-224℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66(1H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.85-3.04(3H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.50-3.65(1H, m), 3.84(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.97(1H, dd, J=9.8Hz, 1.9Hz), 4.62(1H, d, J=46.6Hz), 5.34(1H, d, J=1.0Hz), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.25-7.32(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 5 3 3】

実施例440

5-{[(3R*, 4R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点222-223℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.81(1H, m), 1.89-1.98(1H, m), 2.45-2.52(2H, m), 2.84-2.97(3H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.28-3.38(1H, m), 3.44-3.52(1H, m), 3.81(1H, d, J=9.1Hz), 4.04(1H, d, J=9.1Hz), 4.73(1H, ddd, J=47.4Hz, 10.1Hz, 5.1Hz), 5.30(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.28-7.35(2H, m), 10.04(1H, s).

【1 5 3 4】

実施例441

5-{[(3S*, 4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点190-191℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.71(1H, m), 1.90-1.99(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.86-3.03(2H, m), 3.05-3.14(1H, m), 3.16-3.23(2H, m), 3.51(1H, t, J=13.1Hz), 3.50-3.65(1H, m), 3.84(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.97(1H, dd, J=9.8Hz, 1.9Hz), 4.62(1H, d, J=46.6Hz), 5.34(1H, d, J=1.0Hz), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.25-7.32(2H, m), 10.03(1H, s).

.86(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.97(1H, dd, J=9.8Hz, 1.8Hz), 4.68(1H, d, J=46.1Hz), 5.36(1H, d, J=1.3Hz), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.10(1H, t, J=9.1Hz), 7.17(1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz), 7.32(1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 10.03(1H, s).

【1 5 3 5】

実施例442

5-[(3R*,4R*)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点194-195°C

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.86(1H, m), 1.92-2.02(1H, m), 2.47(2H, t, J=7.9Hz), 2.89(2H, t, J=7.4Hz), 2.96-3.04(1H, m), 3.09-3.21(2H, m), 3.35-3.43(1H, m), 3.82(1H, d, J=9.1Hz), 4.04(1H, d, J=9.1Hz), 4.81(1H, ddd, J=47.1Hz, 10.3Hz, 5.0Hz), 5.31(1H, s), 6.60(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.11-7.22(2H, m), 7.35(1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 10.04(1H, s).

【1 5 3 6】

実施例443

5-[(3S*,4R*)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点204-205°C

20

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.71(1H, m), 1.93-2.02(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.86-3.09(4H, m), 3.16-3.39(2H, m), 3.88(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.99(1H, dd, J=9.8Hz, 1.9Hz), 4.68(1H, d, J=46.4Hz), 5.32(1H, d, J=1.2Hz), 6.62(1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.1Hz, 5.6Hz), 7.40(1H, dd, J=8.6Hz, 3.0Hz), 10.03(1H, s).

【1 5 3 7】

実施例444

5-[(3R*,4R*)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点218-220°C

30

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.79-1.87(1H, m), 1.93-2.02(1H, m), 2.44-2.51(2H, m), 2.85-2.96(2H, m), 2.96-3.02(2H, m), 3.11-3.19(1H, m), 3.23-3.31(1H, m), 3.84(1H, d, J=9.1Hz), 4.06(1H, d, J=9.1Hz), 4.81(1H, ddd, J=47.3Hz, 10.2Hz, 5.0Hz), 5.29(1H, s), 6.62(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.21(1H, m), 7.30(1H, dd, J=9.0Hz, 5.6Hz), 7.42(1H, dd, J=8.6Hz, 3.0Hz), 10.05(1H, s).

【1 5 3 8】

実施例445

5-[(3R*,5R*)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4,5-トリヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸エチル/メタノール) 融点221.5-222.0°C

40

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.43(1H, d, J=9.0Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 2.79(1H, brs), 2.92-3.08(4H, m), 3.18-3.21(1H, m), 3.26-3.30(1H, m), 3.73(1H, d, J = 12.5Hz), 3.92-3.94(1H, m), 4.00-4.05(1H, m), 4.32-4.36(2H, m), 6.60(1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93-6.96(3H, m), 7.53(1H, brs).

【1 5 3 9】

実施例446

5-[(3R,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン

50

ン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(エタノール) 融点224-225°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66(1H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.85-3.04(3H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.50-3.65(1H, m), 3.84(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.97(1H, dd, J=9.8Hz, 1.9Hz), 4.62(1H, d, J=46.6Hz), 5.34(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.25-7.32(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 5 4 0】

実施例447

5-{[(3S,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 10

実施例42と同様にして合成した。

(エタノール) 融点224-225°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66(1H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.8Hz), 2.85-3.04(3H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.50-3.65(1H, m), 3.84(1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 3.97(1H, dd, J=9.8Hz, 1.9Hz), 4.62(1H, d, J=46.6Hz), 5.34(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.25-7.32(2H, m), 10.03(1H, s).

【1 5 4 1】

実施例448

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 20

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点207-209°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.81(1H, m), 1.89-1.98(1H, m), 2.45-2.52(2H, m), 2.84-2.97(3H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.28-3.38(1H, m), 3.44-3.52(1H, m), 3.81(1H, d, J=9.1Hz), 4.04(1H, d, J=9.1Hz), 4.73(1H, ddd, J=47.4Hz, 10.1Hz, 5.1Hz), 5.30(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.28-7.35(2H, m), 10.05(1H, s).

【1 5 4 2】

実施例449

5-{[(3S,4S)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 30

実施例42と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点209-210°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.81(1H, m), 1.89-1.98(1H, m), 2.45-2.52(2H, m), 2.84-2.97(3H, m), 3.20-3.28(1H, m), 3.28-3.38(1H, m), 3.44-3.52(1H, m), 3.81(1H, d, J=9.1Hz), 4.04(1H, d, J=9.1Hz), 4.73(1H, ddd, J=47.4Hz, 10.1Hz, 5.1Hz), 5.29(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.7Hz), 7.28-7.35(2H, m), 10.05(1H, s).

【1 5 4 3】

実施例450

炭酸エチル (3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(200mg)のジクロロメタン(4mL)懸濁液へピリジン(0.053mL)を加えた後、0 °Cでクロロギ酸エチル(0.063mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表記化合物(122mg)を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.90(1H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.40(1H, d, J=2.0Hz), 2.63-2.68(2H, m), 3.00-3.06(3H, m), 3.30-3.36(1H, m), 3.43-3.53(2H, m), 3.87-3.94(2H, m), 4.07-4.21(2H, m), 5.04(1H, dd, J=10.2Hz, 5.2Hz), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.86-6.95(3H, m), 7.56(1H, brs).

【1 5 4 4】

実施例451

4-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)オキシ]-4-オキソブタン酸

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(300mg)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(16.1mg)及び無水コハク酸(99mg)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(2mL)溶液を100℃で2時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え、析出物を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製した後、酢酸エチル/ジエチルエーテルで洗浄して表記化合物(203mg)を得た。

10

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.84(1H, m), 1.93-2.01(1H, m), 2.43-2.50(5H, m), 2.82-2.95(3H, m), 3.01-3.07(1H, m), 3.30-3.42(3H, m), 3.75-3.89(2H, m), 4.93-4.98(1H, m), 5.11(1H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.2Hz, 3.6Hz), 7.00(1H, t, J=9.6Hz), 7.26-7.33(2H, m), 10.03(1H, brs), 12.30(1H, brs).

【1 5 4 5】

20

実施例452

エチルカルバミン酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(200mg)、ジメチルアミノピリジン(10.7mg)及びイソシアン酸エチル(0.052mL)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液を3日間加熱還流した。3日後、反応液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた物質を酢酸エチル/ジエチルエーテルで再結晶し、析出物を濾取後、乾燥して表記化合物(177mg)を得た。

30

融点167-169℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.10(3H, t, J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.37(1H, brs), 2.61-2.68(2H, m), 2.96-3.09(3H, m), 3.14-3.24(2H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.39-3.47(2H, m), 3.84-3.96(2H, m), 4.72-4.78(1H, m), 5.03-5.09(1H, m), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.85-6.94(3H, m), 7.64(1H, brs).

【1 5 4 6】

実施例453

炭酸エチル (3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

実施例450と同様にして合成した。

40

(酢酸エチル/ジエチルエーテル) 融点171-172℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.89-1.95(1H, m), 2.08-2.16(1H, m), 2.54(1H, d, J=2.0Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.94-3.07(2H, m), 3.10-3.18(2H, m), 3.23-3.29(1H, m), 3.47-3.53(1H, m), 3.88-3.94(2H, m), 4.09-4.22(2H, m), 5.12(1H, dd, J=10.4Hz, 5.0Hz), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.84(1H, brs).

【1 5 4 7】

実施例454

酢酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

50

実施例433と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-1.98(1H, m), 2.09(3H, s), 2.09-2.16(1H, m), 2.32-2.34(1H, m), 2.64(2H, d, J=7.6Hz), 2.95-3.07(2H, m), 3.09(1H, t, J=10.6Hz), 3.15(1H, dd, J=12.1Hz, 2.6Hz), 3.24-3.30(1H, m), 3.38-3.43(1H, m), 3.82(1H, d, J=9.0Hz), 3.89(1H, d, J=9.0Hz), 5.28(1H, dd, J=10.3Hz, 5.0Hz), 6.45(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.88-6.95(2H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.61(1H, brs).

【1 5 4 8】

実施例455

二酢酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-3,4-ジイル

10

実施例433と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.03(3H, s), 2.14-2.22(1H, m), 2.17(3H, s), 2.61-2.68(2H, m), 2.75-2.81(1H, m), 2.86-2.93(1H, m), 2.93-3.04(2H, m), 3.16(1H, t, J=10.5Hz), 3.29-3.36(1H, m), 3.37-3.43(1H, m), 4.15(1H, d, J=9.0Hz), 4.68(1H, d, J=9.0Hz), 5.43(1H, dd, J=10.1Hz, 4.6Hz), 6.45(1H, dd, J=9.2Hz, 3.9Hz), 6.87-6.95(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.63(1H, brs).

【1 5 4 9】

実施例456

エチルカルバミン酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

20

実施例452と同様にして合成した。

(酢酸エチル/ジエチルエーテル) 融点156-157°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.11(3H, t, J=7.3Hz), 1.98-2.01(1H, m), 2.04-2.13(1H, m), 2.46(1H, brs), 2.58-2.68(2H, m), 2.94-3.06(2H, m), 3.07-3.30(5H, m), 3.41-3.47(1H, m), 3.86(1H, d, J=9.0Hz), 3.93(1H, d, J=9.0Hz), 4.77-4.84(1H, m), 5.11-5.17(1H, m), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.84(1H, brs).

【1 5 5 0】

実施例457

30

ホスホン酸水素 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル

亜リン酸ジフェニル(1.309mL)のピリジン(6mL)溶液に、0°Cで5-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-4-イル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0g)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、抽出した。水層を1日静置し、析出した結晶を濾取した後、乾燥して表記化合物(0.85g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.83(1H, m), 1.96-2.05(1H, m), 2.46(2H, t, J=7.9Hz), 2.89(2H, t, J=7.9Hz), 3.00-3.07(1H, m), 3.11-3.18(2H, m), 3.34-3.40(1H, m), 3.70-3.85(2H, m), 3.96(1H, d, J=9.0Hz), 4.48-4.56(1H, m), 5.99(0.5H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03(1H, t, J=9.5Hz), 7.14(1H, t, J=9.1Hz), 7.19(1H, dd, J=8.8Hz, 2.3Hz), 7.33(0.5H, s), 7.35(1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.04(1H, brs).

40

【1 5 5 1】

実施例458

4-{[(3R,4R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル]オキシ}-4-オキソブタン酸

実施例451と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.81-1.88(1H, m), 1.95-2.04(1H, m), 2.41-2.52(6H, m), 2.80-2.92(2H, m), 2.98-3.11(2H, m), 3.14-3.20(1H, m), 3.21-3.27(1H, m), 3.79(1H, d

50

, J=9.2Hz), 3.87(1H, d, J=9.2Hz), 5.02(1H, dd, J=10.4Hz, 4.6Hz), 5.14(1H, brs), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.5Hz), 7.00(1H, t, J=9.9Hz), 7.12(1H, t, J=9.2Hz), 7.18(1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.34(1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 10.02(1H, brs), 12.20(1H, brs).

【1 5 5 2】

実施例459

二酢酸 (3R,4R)-1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}ピペリジン-3,4-ジイル

実施例433と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.02(3H, s), 2.12-2.19(1H, m), 2.18(3H, s), 2.62-2.67(2H, m), 2.70-2.76(1H, m), 2.93-3.05(2H, m), 3.06-3.12(1H, m), 3.15-3.29(2H, m), 3.44-3.51(1H, m), 4.17(1H, d, J=9.0Hz), 4.68(1H, d, J=9.0Hz), 5.35(1H, dd, J=9.7Hz, 4.6Hz), 6.45(1H, dd, J=9.2Hz, 3.9Hz), 6.85-6.95(3H, m), 7.63(1H, brs).

10

【1 5 5 3】

実施例460

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

(酢酸/水) 融点171-172°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.88(4H, m), 2.04(1H, s), 2.64-2.71(2H, m), 2.99-3.08(2H, m), 3.06(2H, s), 3.14-3.23(4H, m), 6.87-6.92(1H, m), 6.97(1H, t, J=9.3Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.15(1H, dd, J=8.8Hz, 5.1Hz), 7.62(1H, brs).

20

【1 5 5 4】

実施例461

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルフィニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルファニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.22g)及びm-クロロ過安息香酸(75%)(0.144g)のクロロホルム(10mL)懸濁液を、室温で7.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、不溶物を濾取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製した後、エタノールで再結晶した。析出物を濾取、乾燥して表記化合物(86mg)を得た。

30

融点241°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.74(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 1.85-2.00(2H, m), 2.47-2.61(2H, m), 2.82-3.13(8H, m), 5.15(1H, s), 7.08(1H, t, J=9.1Hz), 7.16(1H, dd, J=8.6Hz, 1.9Hz), 7.30(1H, dd, J=12.4Hz, 2.5Hz), 7.38(1H, t, J=9.5Hz), 7.45(1H, dd, J=8.8Hz, 5.0Hz), 10.34(1H, s).

【1 5 5 5】

実施例462

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]メチル}スルホニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

40

5-({[1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキシドピペリジン-4-イル]メチル}スルホニル)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.1g)のメタノール(3mL)懸濁液へ二硫化炭素(3mL)を加え、3時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣へメタノール/クロロホルム(1:1)(4mL)と二硫化炭素(8mL)を加え、6時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製した後、酢酸エチル/エタノールで再結晶した。析出物を濾取後、送風乾燥(60°C)して表記化合物(54 mg)を得た。

融点236-238°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.02(2H, m), 2.04-2.11(2H, m), 2.69-2.76(2H, m), 3.08

50

-3.15(2H, m), 3.15-3.21(2H, m), 3.31(2H, s), 3.48-3.54(2H, m), 3.59(1H, s), 6.90(1H, t, J=8.8Hz), 7.02-7.07(2H, m), 7.21(1H, t, J=9.1Hz), 7.72(1H, brs), 7.76(1H, dd, J=8.9Hz, 5.3Hz).

【1 5 5 6】

実施例463

5-{2-[1-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.62(6H, m), 2.45-2.49(2H, m), 2.60-2.64(2H, m), 2.88-2.94(4H, m), 3.29-3.34(2H, m), 4.35(1H, s), 6.80(1H, dd, J=8.6Hz, 5.2Hz), 6.96-7.00(1H, m), 7.22-7.29(2H, m), 9.96(1H, s). 10

【1 5 5 7】

実施例464

5-({trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49(2H, d, J=12.4Hz), 1.97-2.25(6H, m), 2.31(2H, t, J=8.8Hz), 2.75(2H, t, J=7.6Hz), 3.70(2H, s), 3.74(3H, s), 4.02(2H, s), 4.62(1H, s), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.87-6.93(2H, m), 6.99(1H, t, J=9.7Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.33(1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.42(1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 7.50(1H, t, J=8.6Hz), 10.00(1H, brs). 20

【1 5 5 8】

実施例465

5-{{trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

5-({trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(0.30g)のジクロロメタン(6mL)溶液へ水(3mL)と2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(0.146g)を加え、室温で激しく30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥(40℃)して表記化合物(87mg)を得た。 30

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71-1.83(4H, m), 1.89-1.97(2H, m), 1.97-2.09(2H, m), 2.39-2.53(2H, m), 2.60-2.70(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.85(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93(1H, t, J=9.5Hz), 7.10(1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 7.15(1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.49(1H, t, J=8.7Hz), 7.56(1H, brs).

【1 5 5 9】

実施例466

5-({cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]シクロヘキシル}メトキシ)-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 40

実施例42と同様にして合成した。(イソプロピルアルコール) 融点171.4-173.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.88(2H, m), 1.98-2.19(4H, m), 2.22-2.33(3H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.98(2H, t, J=7.7Hz), 3.80(3H, s), 3.95(2H, s), 4.17(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.83-6.96(3H, m), 7.06-7.17(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.39(1H, t, J=22Hz), 7.56(1H, brs).

【1 5 6 0】

実施例467

5-{{cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例465と同様にして合成した。

50

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.68(2H, m), 1.69-1.78(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 1.96-2.09(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.7Hz), 2.85(2H, t, J=7.6Hz), 3.90(2H, s), 4.67(1H, s), 5.21(1H, s), 6.61(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.23-7.33(2H, m), 7.63(1H, t, J=8.7Hz), 10.00(1H, s).

【1 5 6 1】

実施例468

5-{{trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。(イソプロピルアルコール) 融点166.2-168.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.48-1.65(2H, m), 1.68-1.81(2H, m), 1.83-1.98(2H, m), 2.09-2.21(2H, m), 2.38(1H, s), 2.61-2.70(2H, m), 2.83-2.97(1H, m), 3.02(2H, t, J=7.7 Hz), 4.04(2H, s), 6.53(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.94(1H, t, J=9.4Hz), 7.02-7.08(2H, m), 7.08-7.17(1H, m), 7.55(1H, brs).

10

【1 5 6 2】

実施例469

5-{{cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシシクロヘキシル}メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.70(2H, m), 1.70-1.81(2H, m), 1.85-2.25(5H, m), 2.56-2.73(2H, m), 2.78-2.95(1H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.81(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92(1H, t, J=9.4Hz), 7.05(1H, dd, J=10.1Hz, 2.1Hz), 7.10(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.2Hz), 7.59(1H, brs).

20

【1 5 6 3】

実施例470

5-{{[(1R*, 2R*, 4S*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.53-1.68(1H, m), 1.80-1.94(3H, m), 2.00-2.18(2H, m), 2.57-2.72(4H, m), 3.00(2H, t, J=7.7Hz), 3.30-3.45(1H, m), 4.05-4.15(3H, m), 6.51(1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.95(1H, t, J=9.4Hz), 7.02-7.10(2H, m), 7.13(1H, t, J=7.7Hz), 7.54(1H, brs).

30

【1 5 6 4】

実施例471

5-{{[(1R*, 2R*, 4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例6と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.44-1.56(2H, m), 1.61-1.96(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.8Hz), 2.77-3.00(3H, m), 3.64(1H, d, J=8.6Hz), 3.68-3.76(1H, m), 4.02(1H, d, J=5.2Hz), 4.40(1H, s), 4.64(1H, d, J=6.5Hz), 6.56(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.26(1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 7.32-7.42(2H, m), 10.01(1H, brs).

40

【1 5 6 5】

実施例472

酢酸 (1R*, 2R*, 5S*)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-{{[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-2,5-ジヒドロキシシクロヘキシル

実施例465と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.37-1.51(1H, m), 1.57-1.76(2H, m), 1.93(3H, s), 2.10-2.27(1H, m), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.56(2H, m), 2.90(2H, t, J=7.6Hz), 3.69(1H, d, J=9.1Hz), 3.83(1H, d, J=9.1Hz), 4.91(1H, s), 5.35(1H, dd, J=11.2Hz, 4.8Hz), 5.44(1H, s), 6.54(1H, dd, J=9.2Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.33(1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 7.63(1H, t, J=8.7Hz), 10.03(1H, s).

50

【1566】

実施例473

5-[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

酢酸 (1R*,2R*,5S*)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-2,5-ジヒドロキシシクロヘキシル(0.30g)のN,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(5:3)(8mL)溶液へ炭酸カリウム(0.167g)を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣へ水を加えて析出物を濾取し、乾燥して表記化合物(0.25g)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.36-1.46(1H, m), 1.47-1.61(1H, m), 1.61-1.74(1H, m), 2.06-2.20(1H, m), 2.22-2.38(2H, m), 2.38-2.58(2H, m), 2.81-3.03(2H, m), 3.63(1H, d, J=8.7Hz), 3.97-4.11(2H, m), 4.39(2H, brs), 5.22(1H, brs), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01(1H, t, J=9.7Hz), 7.28(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.31(1H, dd, J=11.6Hz, 2.1Hz), 7.63(1H, t, J=8.6Hz), 10.03(1H, brs).

【1567】

実施例474

酢酸 (1R*,2R*,5R*)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-2,5-ジヒドロキシシクロヘキシル
実施例465と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.37-1.58(1H, m), 1.63-1.76(1H, m), 1.87-2.03(4H, m), 2.07(1H, t, J=12.2Hz), 2.21-2.37(3H, m), 2.37-2.60(3H, m), 3.61(1H, d, J=9.2Hz), 3.77(1H, d, J=9.2Hz), 4.77(1H, dd, J=11.6Hz, 3.9Hz), 5.02(1H, s), 5.38(1H, s), 6.46(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.95(1H, t, J=9.7Hz), 7.32(1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.40(1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.68(1H, t, J=8.7Hz), 9.98(1H, s).

【1568】

実施例475

5-[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,4-トリヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例473と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45-1.60(1H, m), 1.63-1.77(1H, m), 1.79-1.90(1H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.16-2.27(1H, m), 2.28-2.37(2H, m), 2.37-2.57(3H, m), 3.48-3.61(2H, m), 3.93(1H, d, J=9.0Hz), 4.49(1H, brs), 4.84(1H, brs), 5.42(1H, brs), 6.67(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.97(1H, t, J=9.8Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.37(1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.54(1H, t, J=8.7Hz), 9.99(1H, brs).

【1569】

実施例476

trans-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(8-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル)オキシ]メチル}-4-ヒドロキシシクロヘキサカルボニトリル

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.87(2H, m), 1.92-2.05(2H, m), 2.05-2.17(2H, m), 2.17-2.31(2H, m), 2.37-2.48(2H, m), 2.95(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(2H, s), 4.86(1H, s), 6.60(1H, dd, J=9.1Hz), 7.02(1H, t, J=9.7Hz), 7.40(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.52-7.66(2H, m), 10.03(1H, brs).

【1570】

実施例477

5-[(trans-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45-1.57(2H, m), 1.77-1.90(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.06-2.20(2H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.92(2H, t, J=7.6Hz), 2.96(3H, s), 3.72(2H, s)

, 4.56(1H, s), 6.58(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00(1H, t, J=9.7Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.38(1H, dd, J=11.9Hz, 2.1Hz), 7.44(1H, t, J=8.6Hz), 10.0(1H, brs).

【1571】

実施例478

5- $\{[trans-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ\}$ -8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(メタノール) 融点213.0-213.4℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.66-1.79(2H, m), 1.93(1H, s), 1.99-2.12(4H, m), 2.45-2.58 (3H, m), 2.61-2.70(2H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.82(2H, s), 6.48(1H, dd, J=9.1 Hz, 4.0Hz), 6.86-7.00(3H, m), 7.54(1H, brs). 10

【1572】

実施例479

5- $\{[cis-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-4-メトキシシクロヘキシル]メトキシ\}$ -8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

(2-プロパノール) 融点155.4-158.8℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.73-1.87(2H, m), 1.91-2.20(6H, m), 2.30(1H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 2.98(2H, t, J=7.7Hz), 3.11(3H, s), 3.95(2H, s), 6.49(1H, dd, J=9.1Hz, 4 .0Hz), 6.91(1H, t, J=9.4Hz), 7.07(1H, dd, J=11.2Hz, 2.1Hz), 7.13(1H, dd, J=8.5Hz , 2.1Hz), 7.33(1H, t, J=8.5Hz), 7.65(1H, s). 20

【1573】

実施例480

5- $\{[cis-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロキシシクロヘキシル]メトキシ\}$ -8-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

実施例42と同様にして合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.54-1.70(2H, m), 1.71-1.82(2H, m), 1.88-2.02(2H, m), 2. 10-2.25(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.6Hz), 2.71(2H, t, J=7.6Hz), 3.77(2H, s), 4.63(1H , s), 5.33(1H, s), 6.55(1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.98(1H, t, J=9.7Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 9.99(1H, s). 30

【1574】

試験例1

抗菌試験（寒天平板希釈法）

実施例259で得られた縮合複素環化合物について、結核菌属（*M. tuberculosis* H37Rv）に対する最小発育阻止濃度を、7H11培地（BBL社製）を用いて求めた。上記菌株は、予め7H9培地（BBL社製）で培養し、 -80°C で凍結保存し、生菌数を算出した。上記の保存した菌液を使用し、最終生菌数が約10の6乗CFU/mLの菌液を調製した。この菌液約5 μL を試験化合物含有の7H11寒天培地に接種し、 37°C で14日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定した。 40

【1575】

M. tuberculosis H37Rvに対する最小発育阻止濃度は、 $<0.39 \mu\text{g/mL}$ であった。

【1576】

試験例2

抗菌試験（寒天希釈法）

下記の表に示す供試化合物について、結核菌属（*M. tuberculosis* Kurono）に対する最小発育阻止濃度を、7H11培地（BBL社製）を用いて求めた。上記菌株は予め7H9培地（BBL社製）で培養し、 -80°C で凍結保存し、生菌数を算出した。上記の保存した菌懸濁液を使用し、最終生菌数が約10の6乗CFU/mL 50

の菌懸濁液を調製した。このように調製した菌懸濁液約 5 μ L を試験化合物含有の 7 H 1 1 寒天培地に接種し、37℃ で 14 日間培養した後、最小発育阻止濃度を測定した。

【1577】

結果を以下の表に示す。

【1578】

【表 1-1】

供試化合物	最小発育阻止濃度 (MIC) kurono (μ g/mL)
実施例 1 の化合物	< 0.39
実施例 14 の化合物	< 0.39
実施例 17 の化合物	< 0.39
実施例 49 の化合物	< 0.39
実施例 52 の化合物	< 0.39
実施例 85 の化合物	< 0.39
実施例 102 の化合物	< 0.39
実施例 130 の化合物	< 0.39
実施例 138 の化合物	< 0.39
実施例 139 の化合物	< 0.39
実施例 152 の化合物	< 0.39
実施例 175 の化合物	< 0.39
実施例 194 の化合物	< 0.39
実施例 206 の化合物	< 0.39
実施例 214 の化合物	< 0.39
実施例 251 の化合物	< 0.39
実施例 252 の化合物	< 0.39
実施例 259 の化合物	< 0.39
実施例 260 の化合物	< 0.39
実施例 265 の化合物	< 0.39
実施例 288 の化合物	< 0.39
実施例 347 の化合物	< 0.39
実施例 361 の化合物	< 0.39
実施例 364 の化合物	< 0.39
実施例 369 の化合物	< 0.39
実施例 372 の化合物	< 0.39
実施例 399 の化合物	< 0.39
実施例 404 の化合物	< 0.39
実施例 419 の化合物	< 0.39
実施例 446 の化合物	< 0.39
実施例 447 の化合物	< 0.39
実施例 448 の化合物	< 0.39
実施例 449 の化合物	< 0.39

10

20

30

40

50

【表 1－2】

実施例 4 5 0 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 5 4 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 6 0 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 6 3 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 6 5 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 6 9 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 7 1 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 7 3 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 7 6 の化合物	< 0. 3 9
実施例 4 7 7 の化合物	< 0. 3 9

10

【産業上の利用可能性】

【1 5 7 9】

本発明によれば、結核菌、多剤耐性結核菌及び／又は非結核性抗酸菌に対して優れた抗菌作用を有する化合物を含む医薬組成物を提供することができる。

フロントページの続き

- (72)発明者 石川 俊平
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 植松 幸崇
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 篠原 俊夫
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 糸谷 元宏
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 原口 佳和
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 竹村 勲
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 兼重 篤謹
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 中井 雄野
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 播口 徳充
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 林 陽平
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 松本 真
大阪府大阪市中央区大手通 3-2-27 大塚製薬株式会社内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表2011-527334 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61P 31/06