



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I687409 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：104128109

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D215/22 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4704(2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P31/06 (2006.01)

(30)優先權：2014/08/28 日本

2014-174528

(71)申請人：日商大塚製藥股份有限公司(日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：清水洋 SHIMIZU, HIROSHI (JP)；川野芳和 KAWANO, YOSHIKAZU (JP)；石川
俊平 ISHIKAWA, SHUNPEI (JP)；植松幸崇 UEMATSU, YUKITAKA (JP)；篠原
俊夫 SHINOHARA, TOSHIO (JP)；糸谷元宏 ITOTANI, MOTOHIRO (JP)；原口佳
和 HARAGUCHI, YOSHIKAZU (JP)；竹村勲 TAKEMURA, ISAO (JP)；兼重篤
謹 KANESHIGE, ATSUNORI (JP)；中井雄野 NAKAI, YUYA (JP)；播口徳充
HARIGUCHI, NORIMITSU (JP)；林陽平 HAYASHI, YOHEI (JP)；松本真
MATSUMOTO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2005042542A1

WO 2010004347A1

審查人員：唐韶璞

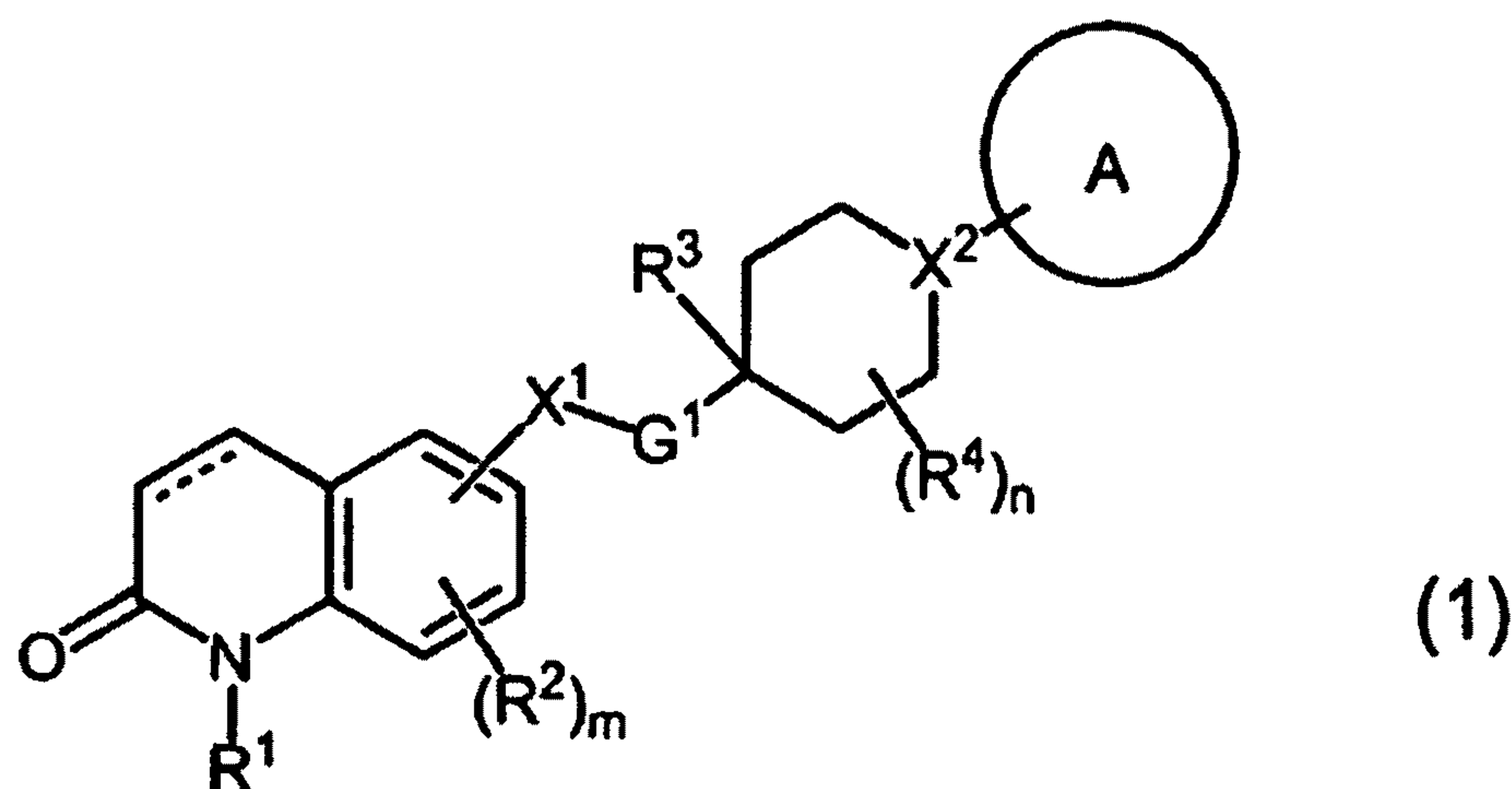
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 794 頁

(54)名稱

稠合雜環化合物

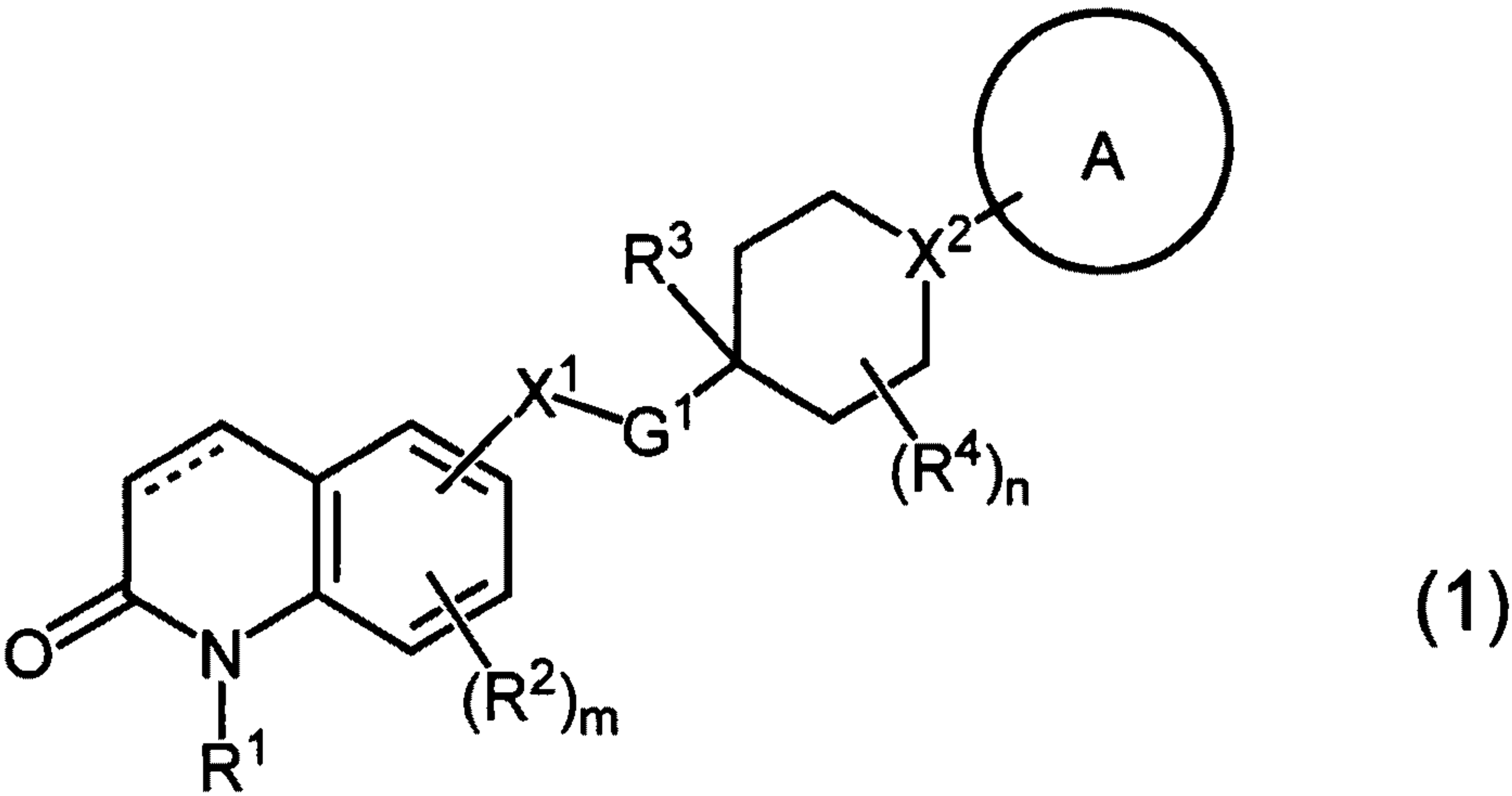
(57)摘要

本發明的目的係提供一種化合物，其具有對抗結核病菌、多重抗藥性結核病菌及/或非結核分枝桿菌之優異殺菌活性。本發明揭示一種通式(1)之化合物或其鹽：

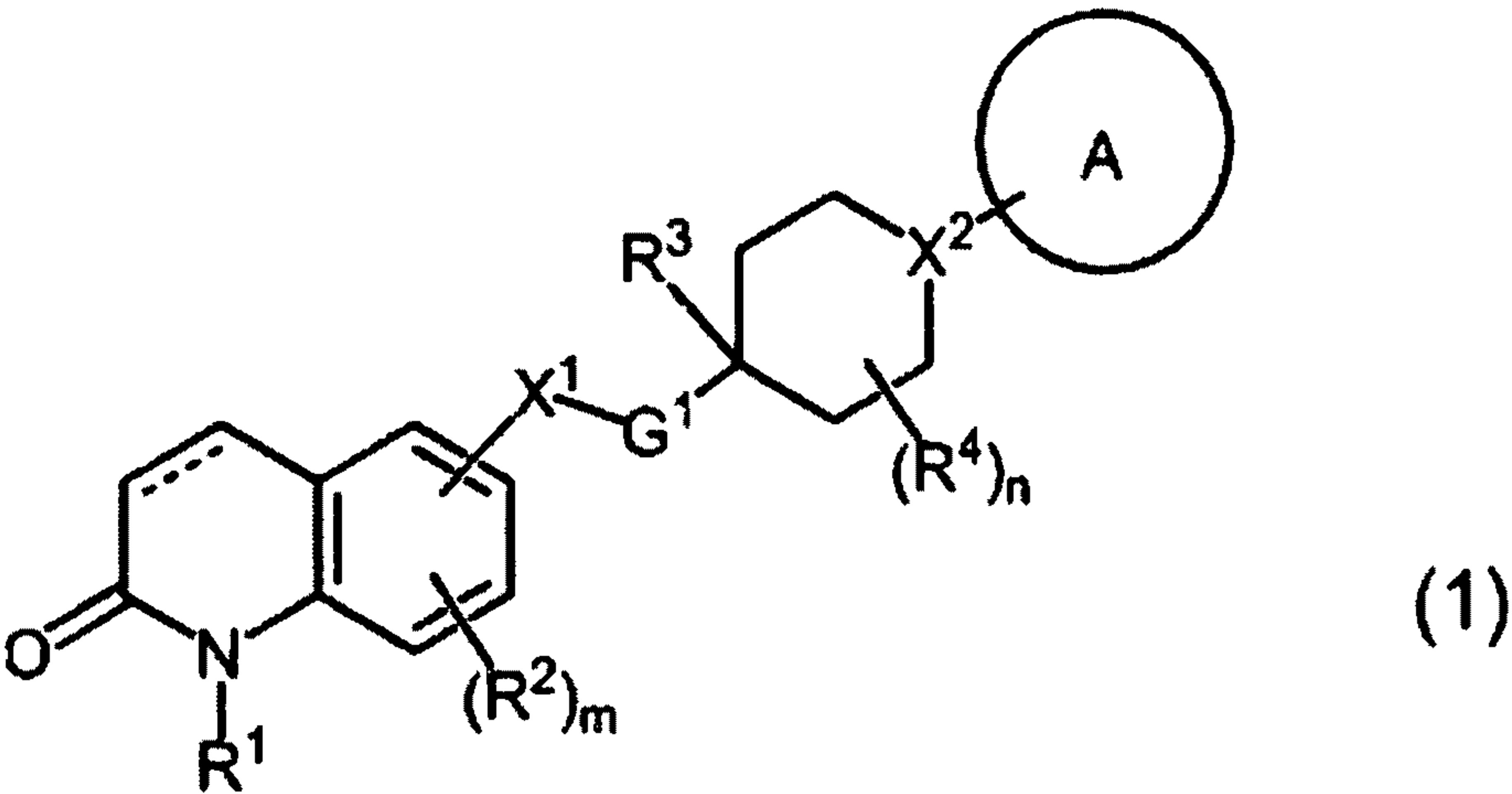


其中各符號之定義如說明書所述。

It is an object of the present invention to provide a compound having an excellent antibacterial activity against tuberculosis bacteria, multidrug-resistant tuberculosis bacteria and/or non-tuberculous mycobacteria. Disclosed is a compound of the general formula (1):



wherein each symbol is defined as described in the attached specification, or a salt thereof.
特徵化學式：



I687409

發明摘要

※申請案號：104128109

※申請日：104年8月27日

※IPC分類

C07D 215/22 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/4704 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01)
 A61P 31/06 (2006.01)

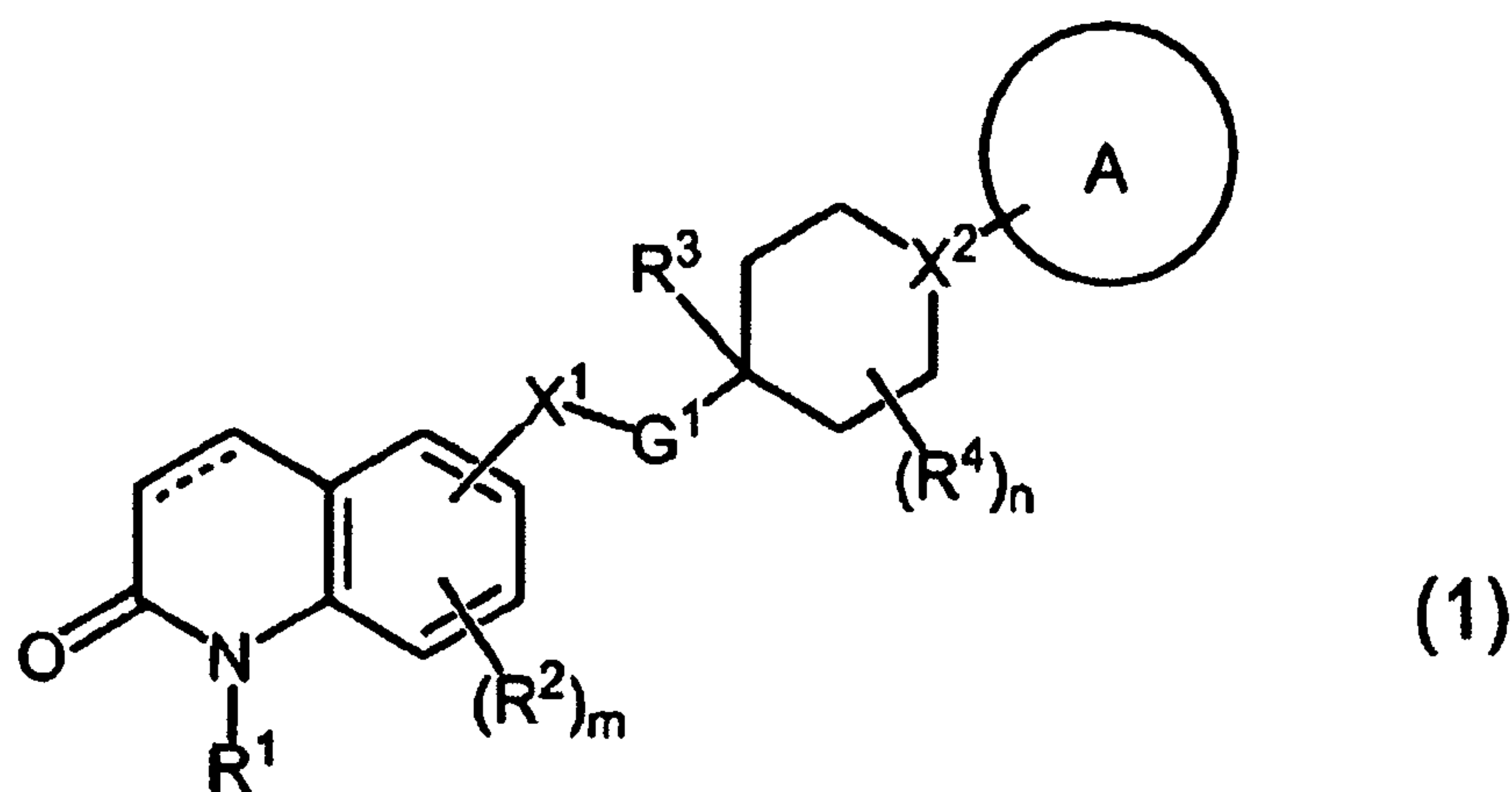
【發明名稱】(中文/英文)

稠合雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【中文】

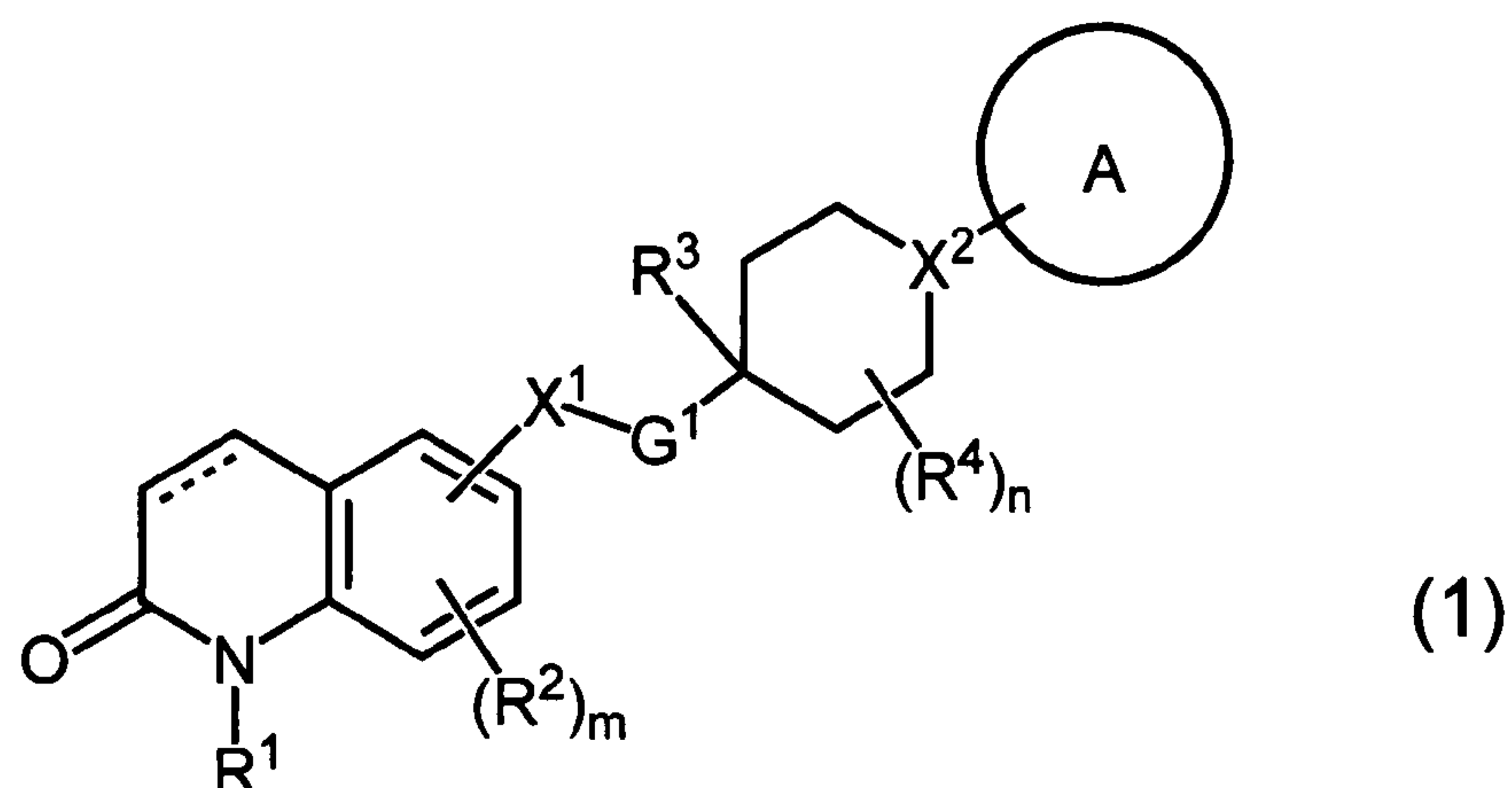
本發明的目的係提供一種化合物，其具有對抗結核病菌、多重抗藥性結核病菌及/或非結核分枝桿菌之優異殺菌活性。本發明揭示一種通式(1)之化合物或其鹽：



其中各符號之定義如說明書所述。

【英文】

It is an object of the present invention to provide a compound having an excellent antibacterial activity against tuberculosis bacteria, multidrug-resistant tuberculosis bacteria and/or non-tuberculous mycobacteria. Disclosed is a compound of the general formula (1):



wherein each symbol is defined as described in the attached specification, or a salt thereof.

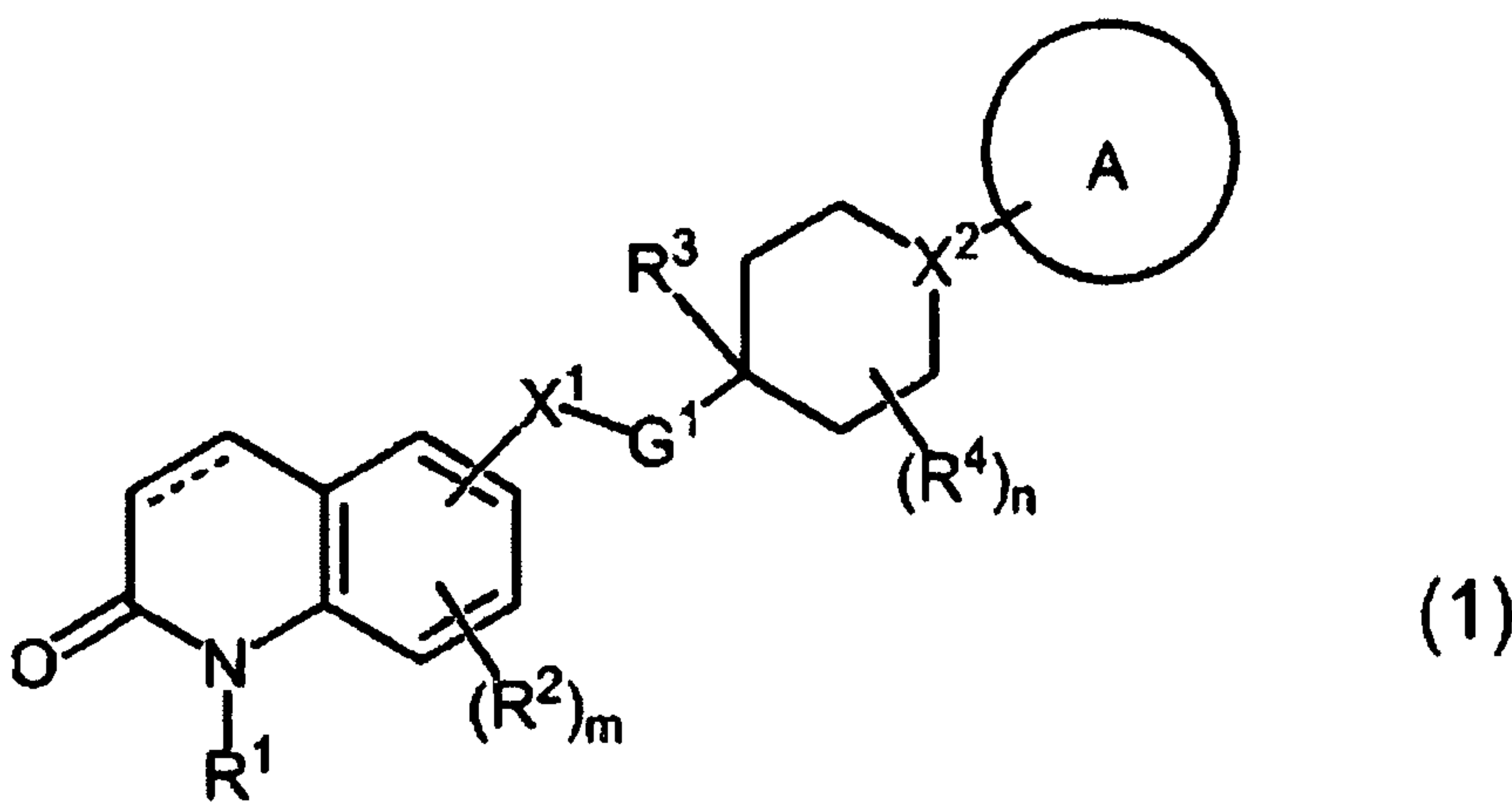
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

稠合雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】本發明涉及稠合雜環化合物。

【先前技術】

【0002】分枝桿菌中之人結核病菌(結核分枝桿菌，*Mycobacterium tuberculosis*)為眾所周知，並認為三分之一的人類受其感染。已知非洲分枝桿菌(*Mycobacterium africanum*)、牛分枝桿菌(*Mycobacterium bovis*)、山羊分枝桿菌(*Mycobacterium caprae*)、海獅分枝桿菌(*Mycobacterium pinnipedii*)及田鼠分枝桿菌(*Mycobacterium microti*)屬於類似人結核病菌之結核病菌群，並且稱為對人具有致病性之分枝桿菌。

【0003】6個月的多種藥物化學療法經建議為該等結核病菌之治療。典型療法包括在最初2個月用利福平(rifampicin)、異煙肼(isoniazid)、吡嗪醯胺(pyrazinamide)及乙胺丁醇(ethambutol)(或鏈黴素)4種藥劑之治療；及剩下來4個月用利福平及異煙肼2種藥劑之治療。

【0004】然而，經指出該療法由於在結核病治療上需極為長期治療及所使用藥物之副作用，使其服藥順從性差，經常造成治療中斷。

【0005】已報告該等藥物的副作用(非專利文獻 1 及 2)，例如，利福平具有肝臟疾病、流感樣綜合症(flu syndrome)、藥物過敏及由 P450 有關酵素造成之與其他藥物組合使用之禁忌；異煙肼具有周邊神經病變(peripheral neuropathy)及與利福平組合使用而引起之嚴重肝臟疾病；乙胺丁醇具有因視神經障礙而造成的視力喪失；鏈黴素具有牽連第八腦神經而造成之聽力喪失；吡嗪酰胺具有肝臟疾病、尿酸濃度相關之痛風發作及嘔吐。上述作為第一線藥物使用之 5 種藥劑的副作用中，特別地，通常由利福平、異煙肼及吡嗪酰胺造成之肝臟毒性為最常見的副作用。

【0006】事實上已報告，在所有的病例中(總共調查 228 住院患者案例)之藥物給藥中斷案例係有 70%(佔總病例約 23%，52 案例)由於副作用而無法進行標準化學療法(非專利文獻 3)。

【0007】對於抗結核藥劑具抗性之結核病菌，例如多重抗藥性結核病菌，近來一直增加，而造成結核病的治療更加困難。

【0008】世界衛生組織(WHO)報告受對強效利福平及異煙肼具抗性之多重抗藥性結核病菌(MDR-TB)感染者，每年新出現 450,000 人及死亡 170,000 人，且目前世界上多重抗藥性結核病患者預估達到 1,500,000 人。已確認對許多藥物具抗性的廣泛抗藥性結核病(XDR-TB)，該結核病已成為世界公共衛生的威脅(非專利文獻 4)。

【0009】三分之一受 HIV 感染者被懷疑合併感染結核

病，即使其未發展成開放性結核病(active tuberculosis)(非專利文獻 5)。合併感染 HIV 及結核病是致命的，其中一種疾病可加速另一種疾病的發展而結核病可容易地發展成開放性結核病。於 2012 年，約 320,000 人死於 HIV 相關的結核病，意指約 25%感染 HIV 而死亡者是由結核病所造成。亦有報告同時感染 HIV 及結核病的患者比一般高 20 至 37 倍結核病發展的風險(非專利文獻 6)。

【0010】美國胸腔科醫學會及美國疾病管制與預防中心近來報告即使未發展成結核病，結核病菌的帶菌狀態本身是潛在疾病的觀念，並為有高風險發展疾病的患者建立積極治療之有效性。

【0011】有鑒於目前環境，抗結核藥劑之所需概況包含(1)對多重抗藥性結核病菌有效者、(2)可為短期化療者、(3)較少副作用者、(4)對潛伏結核病感染(LTBI)有效者。

【0012】已知對人類有致病性之細菌包括：鳥型分枝桿菌 (*Mycobacterium avium*) 及細胞內分枝桿菌 (*Mycobacterium intracellulare*)，此等為造成近來 MAC 症狀(鳥型-細胞內分枝桿菌複合體症狀)增加的病菌；以及其他非結核分枝桿菌(non-tuberculous mycobacteria)例如康查分枝桿菌 (*Mycobacterium kansasii*)、海洋分枝桿菌 (*Mycobacterium marinum*)、猿猴分枝桿菌 (*Mycobacterium simiae*)、瘰癧分枝桿菌 (*Mycobacterium scrofulaceum*)、斯氏分枝桿菌 (*Mycobacterium szulgai*)、異型分枝桿菌 (*Mycobacterium xenopi*)、馬爾蒙分枝桿菌 (*Mycobacterium*

malmoense)、嗜血分枝桿菌(*Mycobacterium haemophilum*)、潰瘍分枝桿菌(*Mycobacterium ulcerans*)、西默戴分枝桿菌(*Mycobacterium shimoidei*)、偶然分枝桿菌(*Mycobacterium fortuitum*)、龜型分枝桿菌(*Mycobacterium chelonae*)、包皮垢分枝桿菌(*Mycobacterium smegmatis*)及金色分枝桿菌(*Mycobacterium aurum*)。

【0013】肺部 MAC 症狀的典型化療為以利福平、乙胺丁醇及克拉黴素(*clarithromycin*)3 種藥物為基礎，及依需要，組合使用鏈黴素或康黴素(*kanamycin*)。另一對非結核分枝桿菌症狀的治療目前包含組合使用抗結核藥劑例如利福平、異煙肼、乙胺丁醇、鏈黴素、康黴素；普通細菌感染用的治療藥劑例如新喹諾酮類(*newquinolone*)藥劑、巨環內酯類抗菌劑、胺基糖苷類抗菌藥劑及四環黴素類抗菌劑。

【0014】然而已報告對非結核分枝桿菌的治療與普通細菌感染相比需要較長期的藥物治療，且該治療容易變成難治性(*refractory*)，及有些導致死亡。為了解決此種境況，需要研發具較強效的藥物。

【0015】例如，專利文獻 1 揭露 6-硝基-1,2,3,4-四氫[2,1-b]咪唑并吡喃化合物具有對抗結核病菌(H37Rv 菌株)與多重抗藥性結核病菌之體外殺菌活性及對結核病-感染動物模型之口服給藥的治療效果，因此其作為抗結核藥劑是有效的。

【0016】專利文獻 2 及 3 揭露 2,3-二氫咪唑并[2,1-b]

噁唑化合物具有對抗結核病菌、多重抗藥性結核病菌及非典型分枝桿菌之殺菌活性。

【0017】 專利文獻 4 揭露硝基咪唑并噁吡及硝基咪唑并噁唑化合物可使用作為對抗人結核病菌(*Mycobacterium tuberculosis*)之藥物。

【0018】 專利文獻 5 揭露 6,7-二氫咪唑并[2,1-b][1,3]噁吡化合物具有對抗結核病菌及多重抗藥性結核病菌之優異殺菌活性。

● 【0019】 然而上述參考文獻揭露的化合物與本發明化合物結構上不同且不類似。

● 【0020】

[專利文獻 1] WO 97/01562 (JP-A-11-508270)

[專利文獻 2] JP-A-2004-149527

[專利文獻 3] JP-A-2005-320316

[專利文獻 4] WO 2011/014776

● [專利文獻 5] WO 2012/141338

【0021】

[非專利文獻 1] A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, printed in the USA, ISBN 0-7817-1749-3

[非專利文獻 2] Kekkaku 2nd edition, Fumiyuki Kuze, Takahide Izumi, Igaku-shoin 1992

[非專利文獻 3] Kekkaku Vol.74: 77-82, 1999

[非專利文獻 4] Global tuberculosis report 2013

[非專利文獻 5] The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008: Volume 10 Number 1

[非專利文獻 6] The Global Plan To Stop TB 2011-2015

【發明內容】

【0022】

(發明欲解決的問題)

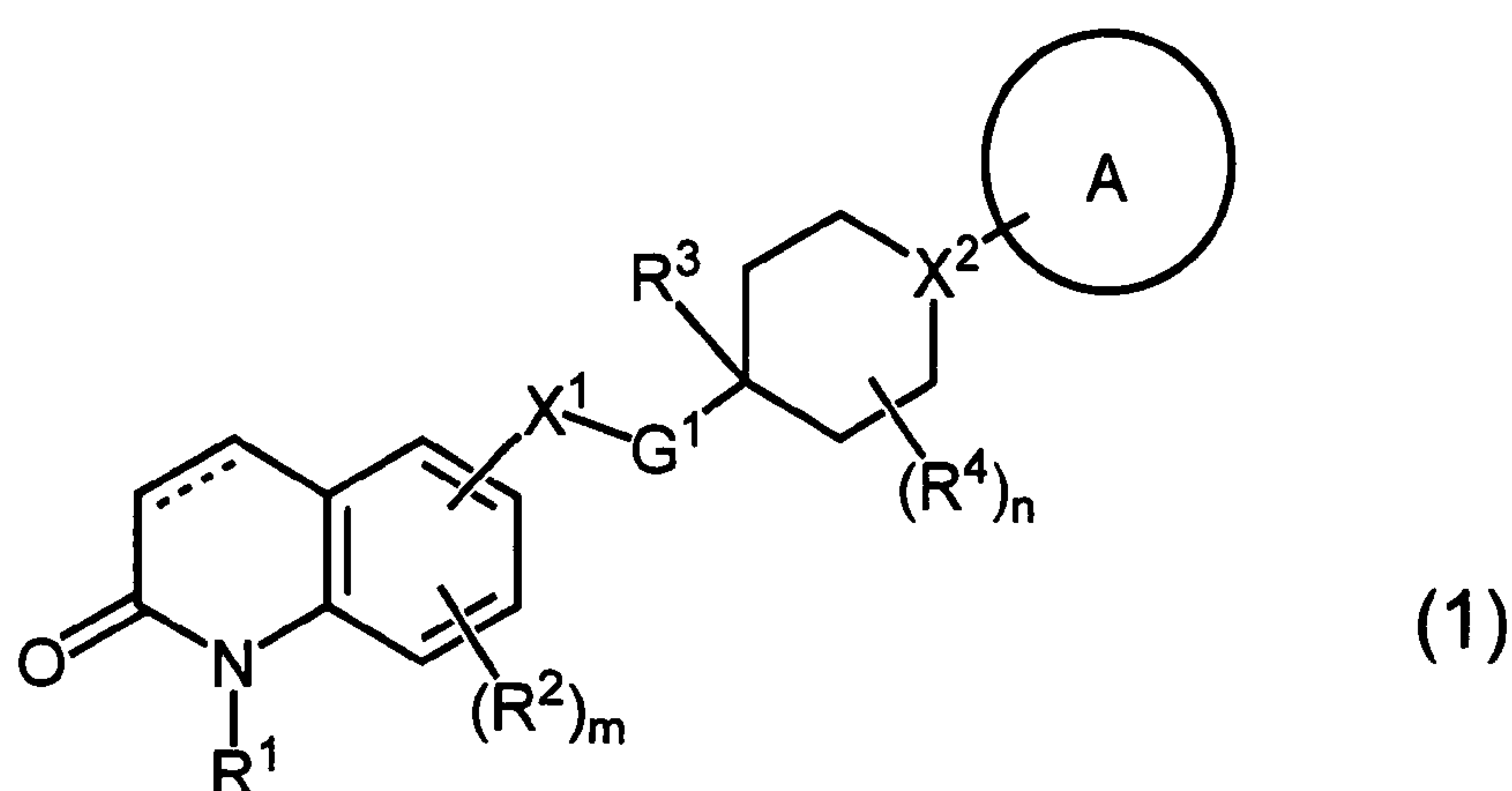
本發明的目的為提供具有對抗結核病菌及多重抗藥性結核病菌之優異殺菌活性的化合物。本發明的另 1 個目的為提供具有對抗非結核分枝桿菌之優異殺菌活性的化合物。

【0023】

(解決問題的方法)

本發明者等人經深入研究結果達到合成出對抗結核病菌、多重抗藥性結核病菌及非結核分枝桿菌之具有優異殺菌活性的新穎稠合雜環化合物而解決問題。並且以此發現為基礎而完成本發明。

【0024】 在一方面，本發明包含通式(1)之化合物或其鹽：



其中 R^1 為

- (1) 氫、
- (2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基或
- (3) 低碳烷基；

R^2 為

- (1) 鹵素、
- (2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、
- (3) 低碳烷基、
- (4) 低碳烷氧基或
- (5) 羥基；

m 為 0 至 3 的整數；

限制條件為當 m 為 2 或 3 時， R^2 可彼此不相同；

X^1 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；

R^5 為

- (1) 氫、
- (2) 低碳烷基或
- (3) 低碳烷醯基；

G^1 為低碳伸烷基；

R^3 為

- (1) 氫、
- (2) 羧基、
- (3) 鹵素、
- (4) 可具有 1 個或多個羥基的低碳烷基、
- (5) 氰基、

(6) 可具有獨立選自下列之 1 個或 2 個取代基的胺基

(a) 低碳烷基及

(b) $-C(=O)-R^6$ 或

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

R^6 為

(1) 低碳烷氧基或

(2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同胺基的低碳烷基而該胺基可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基 ;

R^7 為

(1) 氫、

(2) 胺基、

(3) 低碳烷醯基或

(4) 低碳烷基 ;

R^4 為

(1) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、

(2) 鹵素、

(3) 氰基、

(4) 低碳烷基、

(5) 側氧基、

(6) $-O-R^8$ 或

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 為

(1) 氫、

(2) 低碳烷基、

- (3) -PH(=O)OH 或
- (4) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的苄基；

R^9 為

- (1) 低碳烷基、
- (2) -G²-COOH、
- (3) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、
- (4) 低碳烷氧基或
- (5) 吡咩基；

G^2 為低碳伸烷基；

n 為 0 至 8 的整數；

限制條件為當 n 為 2 或更多時，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可在相同碳原子上經取代；

X^2 為 N 或 CH；

限制條件為當 X^2 為 CH 時，基團之 H 可經如上述定義之 R^4 取代或可與其他的 R^4 不同；

環 A 為

- (1) 可具有 1 個或多個取代基的芳基，或
- (2) 可具有 1 個或多個取代基的雜環基；

式：



之部分表示單鍵或雙鍵；該化合物以下稱為化合物(1)。

【0025】

(發明之功效)

本發明化合物(1)特別地具有對抗分枝桿菌(例如結核

病菌屬及非結核分枝桿菌屬)之特異活性，且亦具有對抗多重抗藥性結核病菌之優異活性。

【0026】本發明中化合物(1)於口服給藥時由於所投予之化合物順利地分布於最先受分枝桿菌感染性疾病感染之器官的肺組織，所以不僅在體外亦在體內顯示活性。

【0027】本發明中化合物(1)不會如用於常見細菌例如革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌之已知寬譜抗菌劑誘發下痢，因此可成為能夠長期給藥之藥用物質。

【0028】本發明中化合物(1)對細胞內寄生菌有效，例如寄生於巨噬細胞之人起源結核病菌，在殺菌力試驗中即使低濃度仍具有比傳統抗結核藥劑較強的殺菌活性。因此預期將降低結核病的復發率，而最終能夠用於短期化療。

【0029】本發明中化合物(1)顯示對藥物代謝酵素之低抑制活性、誘發 CYP3A 酵素之低可能性及藥物交互作用之低顧慮。因此可望該化合物與傳統藥物或 HIV 藥物之組合用途。

此外，化合物(1)比傳統藥物具有較低毒性，因此亦可望該化合物長期使用於潛伏結核病之治療上。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0030】詳細說明本文中使用的短語及術語如下。

【0031】"低碳烷基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，及特別地包含，例如，甲基、乙基、

丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基及 3-甲基戊基。

【0032】 "低碳烯基"的實例包含具有 2 至 6 個碳原子及 1 至 3 個雙鍵之直鏈或支鏈烯基，及包含，例如，乙烯基(vinyl)(乙烯基(ethenyl))、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

● 【0033】 "低碳炔基"的實例包含具有 2 至 6 個碳原子及 1 至 3 個參鍵之直鏈或支鏈炔基，及包含，例如，1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及 5-己炔基。

● 【0034】 "低碳烷氧基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，及包含，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、異己氧基及 3-甲基戊氧基。

● 【0035】 "低碳烯氧基"的實例包含具有 2 至 6 個碳原子及 1 至 3 個雙鍵之直鏈或支鏈烯氧基，及包含，例如，乙烯氧基(vinyloxy)(乙烯氧基(ethenyloxy))、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、1-戊烯氧基、2-戊烯氧基、3-戊烯氧基、4-戊烯氧基、4-甲基-3-戊烯氧基、

1-己烯氧基、3-己烯氧基及 5-己烯氧基。

【0036】 "低碳炔氧基"的實例包含具有 2 至 6 個碳原子及 1 至 3 個參鍵之直鏈或支鏈炔氧基，及包含，例如，乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、1-丁炔氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、1-戊炔氧基、2-戊炔氧基、3-戊炔氧基、4-戊炔氧基、1-己炔氧基、2-己炔氧基、3-己炔氧基、4-己炔氧基及 5-己炔氧基。

【0037】 "低碳烷醯基"的實例包含具有 1 至 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷醯基，及包含，例如，甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、第三丁基羰基及己醯基。

【0038】 "低碳烯基羰基"的實例包含具有 3 至 7 個碳原子及 1 至 3 個雙鍵之直鏈或支鏈烯基羰基，及包含，例如，乙烯基羰基(vinylcarbonyl)(乙烯基羰基(ethenylcarbonyl))、1-丙烯基羰基、2-丙烯基羰基、2-甲基-1-丙烯基羰基、1-丁烯基羰基、2-丁烯基羰基、3-丁烯基羰基、3-甲基-2-丁烯基羰基、1-戊烯基羰基、2-戊烯基羰基、3-戊烯基羰基、4-戊烯基羰基、4-甲基-3-戊烯基羰基、1-己烯基羰基、3-己烯基羰基及 5-己烯基羰基。

【0039】 "低碳炔基羰基"的實例包含具有 3 至 7 個碳原子及 1 至 3 個參鍵之直鏈或支鏈炔基羰基，及包含，例如，乙炔基羰基、1-丙炔基羰基、2-丙炔基羰基、1-丁炔基羰基、2-丁炔基羰基、3-丁炔基羰基、1-戊炔基羰基、2-戊炔基羰基、3-戊炔基羰基、4-戊炔基羰基、1-己炔基羰基、

2-己炔基羰基、3-己炔基羰基、4-己炔基羰基及 5-己炔基羰基。

【0040】 "低碳烷醯氧基"的實例包含具有 1 至 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷醯氧基，及包含，例如，甲醯氧基、乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、戊醯氧基、第三丁基羰氧基及己醯氧基。

【0041】 "低碳烷氧基羰基"的實例包含具有 2 至 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基羰基，及包含，例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊氧基羰基及己氧基羰基。

【0042】 "低碳烷基硫基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基硫基，及包含，例如，甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基及己基硫基。

【0043】 "低碳烷基亞磺醯基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基亞磺醯基，及包含，例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基及己基亞磺醯基。

【0044】 "低碳烷基磺醯基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基磺醯基，及包含，例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、戊基磺醯基及己基磺醯基。

【0045】 "低碳環烷基"的實例包含具有 3 至 6 個碳原

子之環烷基，及包含，例如，環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0046】 "低碳環烯基"的實例包含具有 3 至 6 個碳原子之環烯基，及包含，例如，2-環戊烯基、3-環戊烯基、2-環己烯基及 3-環己烯基。

【0047】 "低碳環烷氧基"的實例包含具有 3 至 6 個碳原子之環烷氧基，及包含，例如，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

【0048】 "低碳環烯氧基"的實例包含具有 3 至 6 個碳原子之環烯氧基，及包含，例如，2-環戊烯氧基、3-環戊烯氧基、2-環己烯氧基及 3-環己烯氧基。

【0049】 "環低碳烷基羰基"的實例包含具有 4 至 7 個碳原子之環烷基羰基，及包含，例如，環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基及環己基羰基。

【0050】 "低碳環烷氧基羰基"的實例包含具有 4 至 7 個碳原子之環烷氧基羰基，及包含，例如，環丙氧基羰基、環丁氧基羰基、環戊氧基羰基及環己氧基羰基。

【0051】 "芳基"的實例包含單-、雙-或三-環狀芳香族烴基，及包含，例如，苯基、萘基、蒽基及菲基。

【0052】 "芳氧基"的實例包含單-、雙-或三-環狀芳香族烴氧基，及包含，例如，苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基。

【0053】 "芳基羰基"的實例包含單-、雙-或三-環狀芳香族烴羰基，及包含，例如，苯基羰基、萘基羰基、蒽基

羰基及菲基羰基。

【0054】 "芳氧基羰基"的實例包含單-、雙-或三-環狀芳香族烴氧羰基，及包含，例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基、蔥氧基羰基及菲氧基羰基。

【0055】 "芳烷基"的實例包含具有 1 至 3 個碳原子且經單-、雙-或三-環狀芳香族烴基取代之直鏈或支鏈烷基，及包含，例如，苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-萘基甲基及 2-萘基甲基。

● 【0056】 "芳烷基氧基"的實例包含具有 1 至 3 個碳原子且經單-、雙-或三-環狀芳香族烴基取代之直鏈或支鏈烷氧基，及包含，例如，苄基氧基、1-苯乙基氧基、2-苯乙基氧基、1-萘甲基氧基及 2-萘甲基氧基。

● 【0057】 "芳烷基羰基"的實例包含具有 2 至 4 個碳原子且經單-、雙-或三-環狀芳香族烴基取代之直鏈或支鏈烷基羰基，及包含，例如，苄基羰基、1-苯基乙基羰基、2-苯基乙基羰基、1-萘基甲基羰基及 2-萘基甲基羰基。

● 【0058】 "芳烷基氧基羰基"的實例包含具有 2 至 4 個碳原子且經單-、雙-或三-環狀芳香族烴基取代之直鏈或支鏈烷氧基羰基，及包含，例如，苄基氧基羰基、1-苯乙基氧基羰基、2-苯乙基氧基羰基、1-萘甲基氧基羰基、2-萘甲基氧基羰基及聯苯甲基氧基羰基。

【0059】 "雜環基"的實例包含除碳原子之外包括至少 1 個(如，1 至 5 個)選自氧原子、硫原子(可形成亞砜)及氮原子(可形成氧化胺)之雜原子作為環構成原子的飽和或不

飽和單環或多環(如，雙環、三環、螺形式或雙環形式)的雜環基，及例如包含：

(a) 包括 1 至 4 個氮原子之飽和或不飽和 3-至 8-員(較佳 5-或 6-員)雜單環基，例如，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、N-氧化吡啶基、四氫吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、三唑基、四唑基、二氫三唑基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡啶啶基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基；

(b) 包括 1 至 5 個氮原子之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基，例如，十氫喹啉基、吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、喹啉酮基(carbostyryl)、二氫喹啉酮基(dihydrocarbostyryl)、吲唑基、苯并三唑基、四唑并吡啶基、四唑并嘧啶基、二氫三唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、萘啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡啶基、四氫吡啶并吲哚基；

(c) 包括 1 或 2 個氧原子之飽和或不飽和 3-至 8-員(較佳 5-或 6-員)雜單環基，例如，呋喃基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、二氧雜環己烷基；

(d) 包括 1 至 3 個氧原子之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基，例如，苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、吡喃基、苯并二氧雜環己烷基、苯并二氧雜環戊烯基；

(e) 包括 1 或 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之飽和或不

飽和 3-至 8-員(較佳 5-或 6-員)雜單環基，例如，噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、嗎啉基；

(f) 包括 1 或 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜單環基，例如，苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并異噁唑基、二氫苯并噁吡基、呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基；

(g) 包括 1 或 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之飽和或不飽和 3-至 8-員(較佳 5-或 6-員)雜單環基，例如，噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基、異噻唑基、四氫噻唑基；

(h) 包括 1 或 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基，例如，苯并噻唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氫咪唑并噻唑基、噻吩并吡吡基；

(i) 包括 1 個硫原子之飽和或不飽和 3-至 8-員(較佳 5-或 6-員)雜單環基，例如，噻吩基；

(j) 包括 1 至 3 個硫原子之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基，例如，苯并噻吩基；

(k) 飽和或不飽和 7-至 12-員雜環螺基，例如，氮雜螺十一烷基；及

(l) 飽和或不飽和 7-至 12-員雙環雜環基，例如，氮雜雙環環辛烷基。

【0060】 "雜環氧基"意指"(雜環基)-O-"基團，雜環基的實例包含上述"雜環基"中說明之基團。

【0061】 "雜環基羰基"意指"(雜環基)-CO-"基團，雜環

基的實例包含上述"雜環基"中說明之基團。

【0062】 "雜環氧基羰基"意指"(雜環基)-O-CO-"基團，雜環基的實例包含上述"雜環基"中說明之基團。

【0063】 "單或二低碳烷基胺基"的實例包含經具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基單-或二-取代的胺基，及例如，包含單低碳烷基胺基例如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第二丁基胺基及第三丁基胺基；二低碳烷基胺基例如二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基、二異丁基胺基、二第二丁基胺基、二第三丁基胺基及 N-乙基-N-甲基胺基。

【0064】 "單或二低碳烷醯基胺基"的實例包含經具有 1 至 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷醯基單-或二-取代的胺基，例如，單低碳烷醯基胺基例如甲醯基胺基、乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、異丁醯基胺基、戊醯基胺基、第三丁基羰基胺基及己醯基胺基；二低碳烷醯基胺基例如二甲醯基胺基、二乙醯基胺基、二丙醯基胺基、二丁醯基胺基、二異丁醯基胺基、二戊醯基胺基、二第三丁基羰基胺基及二己醯胺基。

【0065】 "三低碳烷基矽基"的實例包含經具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基三-取代的矽基，例如，三甲基矽基、三乙基矽基、三異丙基矽基、第三丁基二甲基矽基。

【0066】 "低碳伸烷基"的實例包含具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、

-CH(CH₂CH₃)- 、 -C(CH₃)(CH₂CH₃)- 、 -C(CH₂CH₃)₂- 、
 -CH(CH₂CH₂CH₃)- 、 -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)- 、
 -C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)- 、 -CH(CH(CH₃)₂)- 、
 -C(CH₃)(CH(CH₃)₂)- 、 -C(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂)- 、
 -CH₂-CH(CH₃)- 、 -CH(CH₃)-CH₂- 、 -CH₂-CH(CH₂CH₃)- 、
 -CH(CH₂CH₃)-CH₂- 、 -(CH(CH₃))₂- 、 -CH(CH₃)-CH₂-CH₂- 、
 -CH₂-CH(CH₃)-CH₂- 、 -CH₂-CH₂-CH(CH₃)- 、
 -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂- 、 -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂- 、
 -CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂- 、 -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂- 。

【0067】 "鹵素"的實例包含氟、氯、溴及碘。

【0068】 短語"可具有 α 的 β "意指 β 可經至少 1 個 (通常為 1 至 10 個，較佳 1 至 6 個，更佳 1 至 3 個，及當 β 為胺基或胺甲醯基時為 1 或 2 個) α 取代，各個 β 在相同或不同位置可置換。

【0069】 短語"可具有 1 個或多個取代基"中"取代基"的實例包含獨立選自下列基團：

- (A) 鹵素、
- (B) 氰基、
- (C) 硝基、
- (D) 羥基、
- (E) 羧基、
- (F) 磺基、
- (G) 硫基、
- (H) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳

烷基、

(I) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烯基、

(J) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳炔基、

(K) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基、

(L) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烯氧基、

(M) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳炔氧基、

(N) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷醯基、

(O) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烯基羰基、

(P) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳炔基羰基、

(Q) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷醯基氧基、

(R) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基羰基、

(S) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷基硫基、

(T) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳

烷基亞磺醯基、

(U) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳
烷基磺醯基、

(V) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個
取代基的低碳環烷基、

(W) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個
取代基的低碳環烷氧基、

(X) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個
取代基的低碳環烯基、

(Y) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個
取代基的低碳環烯氧基、

(Z) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個
取代基的低碳環烷基羰基、

(AA) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多
個取代基的低碳環烷氧基羰基、

(BB) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基
的芳基、

(CC) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基
的芳氧基、

(DD) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基
的芳基羰基、

(EE) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基
的芳氧基羰基、

(FF) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基

的芳烷基、

(GG) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基、

(HH) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳烷基羰基、

(II) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基羰基、

(JJ) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基、

(KK) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基氧基、

(LL) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基羰基、

(MM) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)、(Ic)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基氧基羰基、

(NN) 可具有選自群組(Ia)及(Ic)之 1 個或多個取代基的胺基，及

(OO) 可具有選自群組(Ia)及(Ic)之 1 個或多個取代基的胺甲醯基。

除非另有說明，只要化學上適用，化合物(1)中之任何取代基的數目沒有限制。

【0070】 "群組(Ia)"包含選自下列取代基：

(a) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷醯基、

- (b) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烯基羰基、
- (c) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳炔基羰基、
- (d) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基羰基、
- (e) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷基硫基、
- (f) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷基亞磺醯基、
- (g) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷基磺醯基、
- (h) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烷基、
- (i) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烷氧基、
- (j) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烯基、
- (k) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烷基羰基、
- (l) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烷氧基羰基、
- (m) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳基、

(n) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳基羰基、

(o) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳氧基羰基、

(p) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳烷基、

(q) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳烷基羰基、

(r) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基羰基、

(s) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基、

(t) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基羰基、

(v) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基氧基羰基，及

(w) 可具有選自群組(IIa)及(IIc)之 1 個或多個取代基的胺甲鹽基。

【0071】 "群組(Ib)"包含選自下列取代基：

(a) 鹵素、

(b) 氰基、

(c) 硝基、

(d) 羥基、

(e) 羧基、

- (f) 磺基、
- (g) 硫基、
- (h) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基、
- (i) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烯氧基、
- (j) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳炔氧基、
- (k) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷醯氧基、
- (l) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的低碳環烯氧基、
- (m) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳氧基、
- (n) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)及(IIc)之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基、
- (o) 可具有選自群組(IIa)、(IIb)、(IIc)及側氧基之 1 個或多個取代基的雜環基氧基，及
- (p) 可具有選自群組(IIa)及(IIc)之 1 個或多個取代基的胺基。

【0072】 "群組(Ic)"包含選自下列取代基：

- (a) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳烷基、
- (b) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低

碳烯基，及

(c) 可具有選自群組(IIa)及(IIb)之 1 個或多個取代基的低碳炔基。

【0073】 "群組(IIa)"包含選自下列取代基：低碳烷醯基、低碳烯基羰基、低碳炔基羰基、低碳烷氧基羰基、低碳烷基磺醯基、低碳環烷基、低碳環烷氧基、低碳環烯基、低碳環烷基羰基、低碳環烷氧基羰基、芳基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳烷基氧基羰基、雜環基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、單-或二-低碳烷醯基胺甲醯基及單-或二-低碳烷基胺甲醯基。

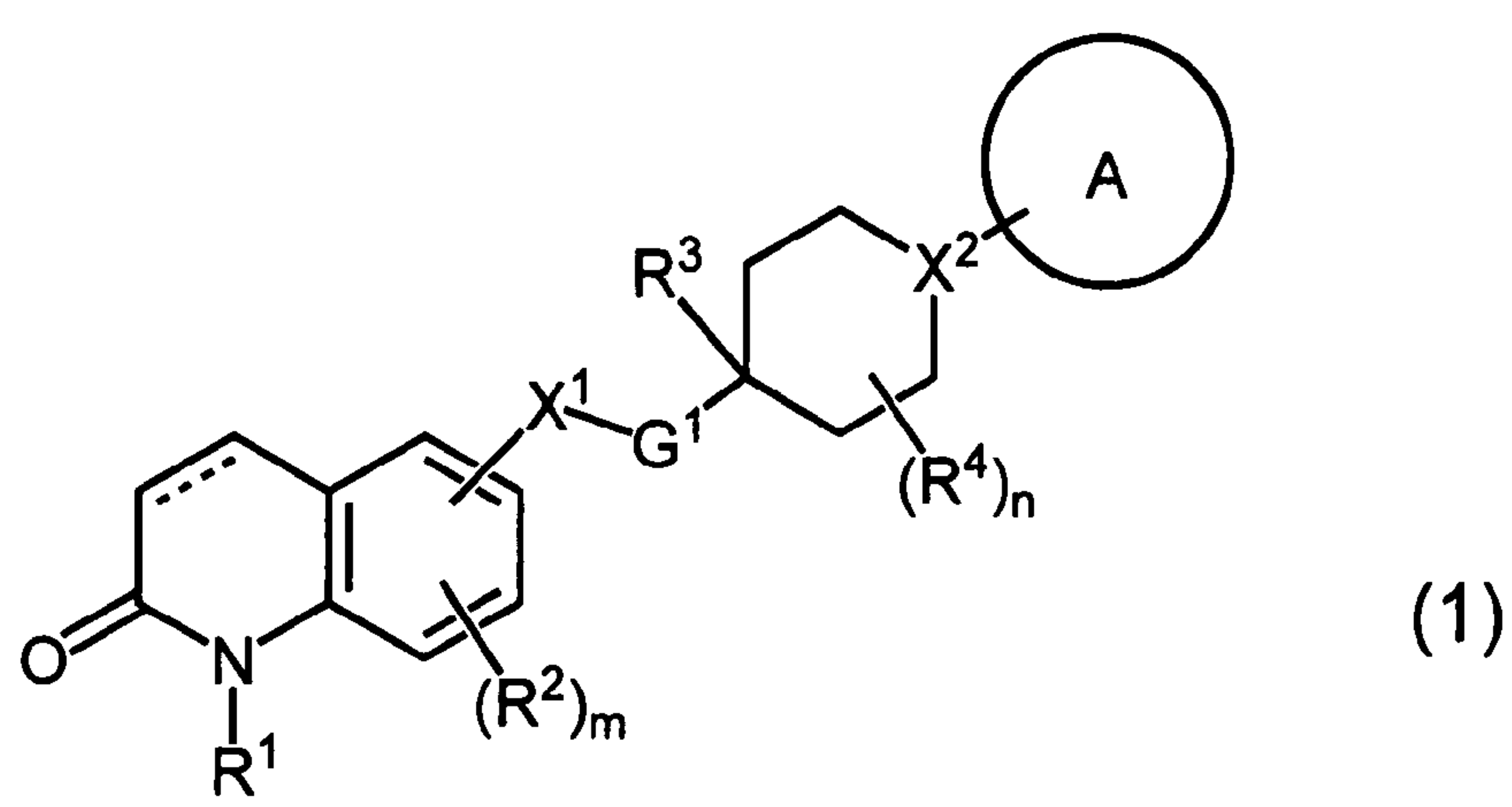
【0074】 "群組(IIb)"包含選自下列取代基：鹵素、氰基、硝基、羥基、羧基、磺基、硫基、胺基、低碳烷氧基、低碳烯氧基、低碳炔氧基、低碳烷醯基氧基、低碳烷基硫基、低碳烷基亞磺醯基、低碳環烯氧基、芳氧基、芳烷基氧基、雜環基氧基、單-或二-低碳烷基胺基及單-或二-低碳烷醯基胺基。

【0075】 "群組(IIc)"包含選自低碳烷基、低碳烯基及低碳炔基之取代基。

【0076】 詳細說明通式(1)中各符號及結構如下。

【0077】 在一方面，本發明包含下列具體例：

[1] 通式(1)之化合物或其鹽：



其中 R¹ 為

- (1) 氫、
- (2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基或
- (3) 低碳烷基；

R² 為

- (1) 鹵素、
- (2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、
- (3) 低碳烷基、
- (4) 低碳烷氧基或
- (5) 羥基；

m 為 0 至 3 的整數；

限制條件為當 m 為 2 或 3 時，R² 可彼此不相同；

X¹ 為 -CH₂-、-O-、-N(R⁵)-、-S-、-SO-或-SO₂-；

R⁵ 為

- (1) 氫、
- (2) 低碳烷基或
- (3) 低碳烷醯基；

G¹ 為低碳伸烷基；

R^3 為

- (1) 氫、
- (2) 羧基、
- (3) 鹵素、
- (4) 可具有 1 個或多個羥基之低碳烷基、
- (5) 氰基、
- (6) 可具有獨立選自下列之 1 個或 2 個取代基的胺基：
 - (a) 低碳烷基及
 - (b) $-C(=O)-R^6$ 或
- (7) $-O-R^7$ ；

R^6 為

- (1) 低碳烷氧基或
- (2) 可具有 1 個或 2 個相同或不同胺基之低碳烷基而該胺基可具有 1 個或 2 個相同或不同之低碳烷基；

R^7 為

- (1) 氫、
- (2) 胺基、
- (3) 低碳烷醯基或
- (4) 低碳烷基；

R^4 為

- (1) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、
- (2) 鹵素、
- (3) 氰基、
- (4) 低碳烷基、

(5) 側氧基、

(6) $-O-R^8$ 或

(7) $-O-C(=O)-R^9$ ；

R^8 為

(1) 氫、

(2) 低碳烷基、

(3) $-PH(=O)OH$ 或

(4) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的苺基；

R^9 為

(1) 低碳烷基、

(2) $-G^2-COOH$ 、

(3) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基、

(4) 低碳烷氧基或

(5) 吡咩基；

G^2 為低碳伸烷基；

n 為 0 至 8 的整數；

限制條件為當 n 為 2 或更多時，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可經取代在相同碳原子；

X^2 為 N 或 CH；

限制條件為當 X^2 為 CH 時，基團之 H 可經如上述定義之 R^4 取代或可與其他 R^4 不同；

環 A 為

(1) 可具有 1 個或多個取代基之芳基，或

(2) 可具有 1 個或多個取代基之雜環基；

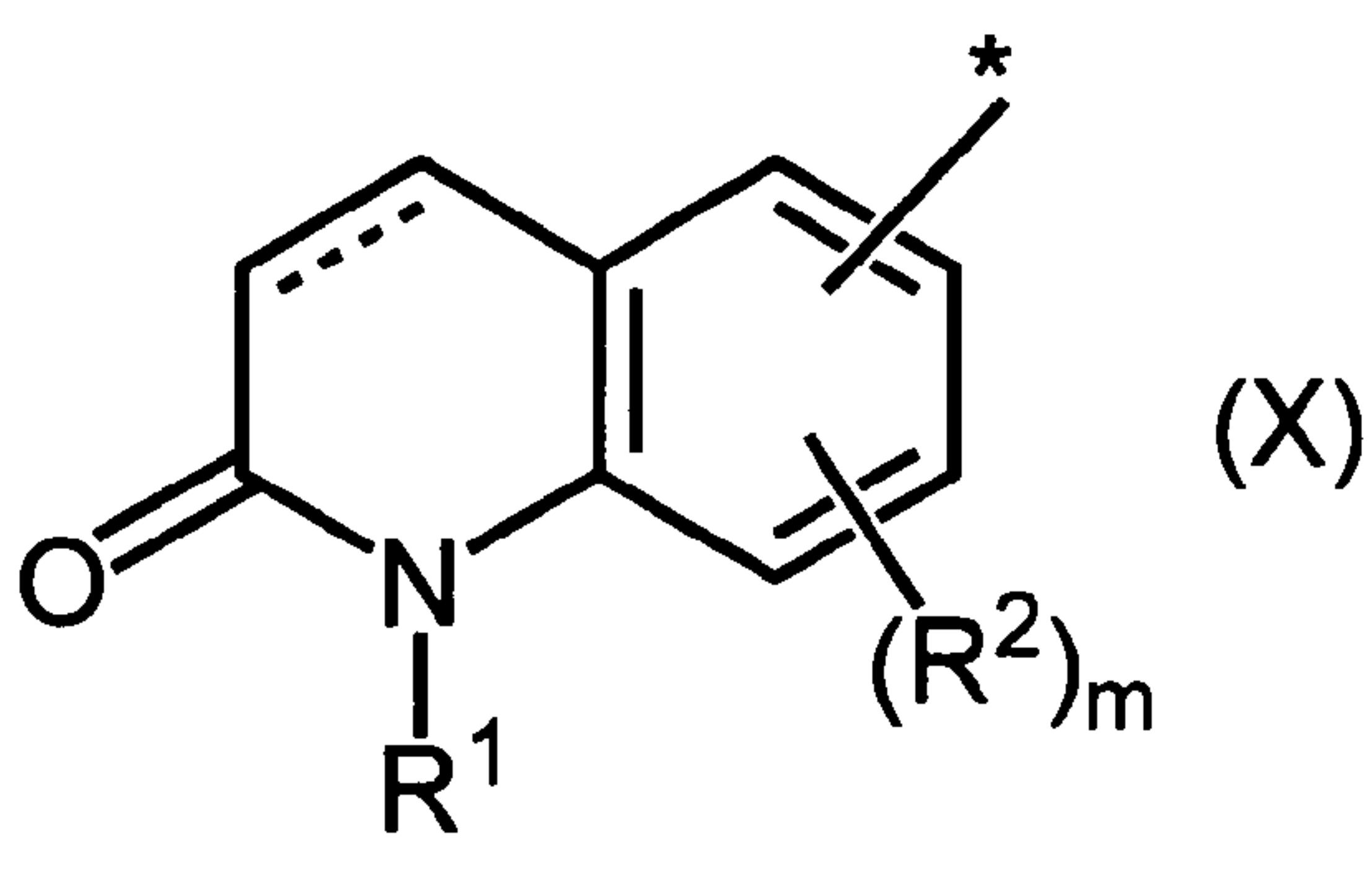
式之部分：



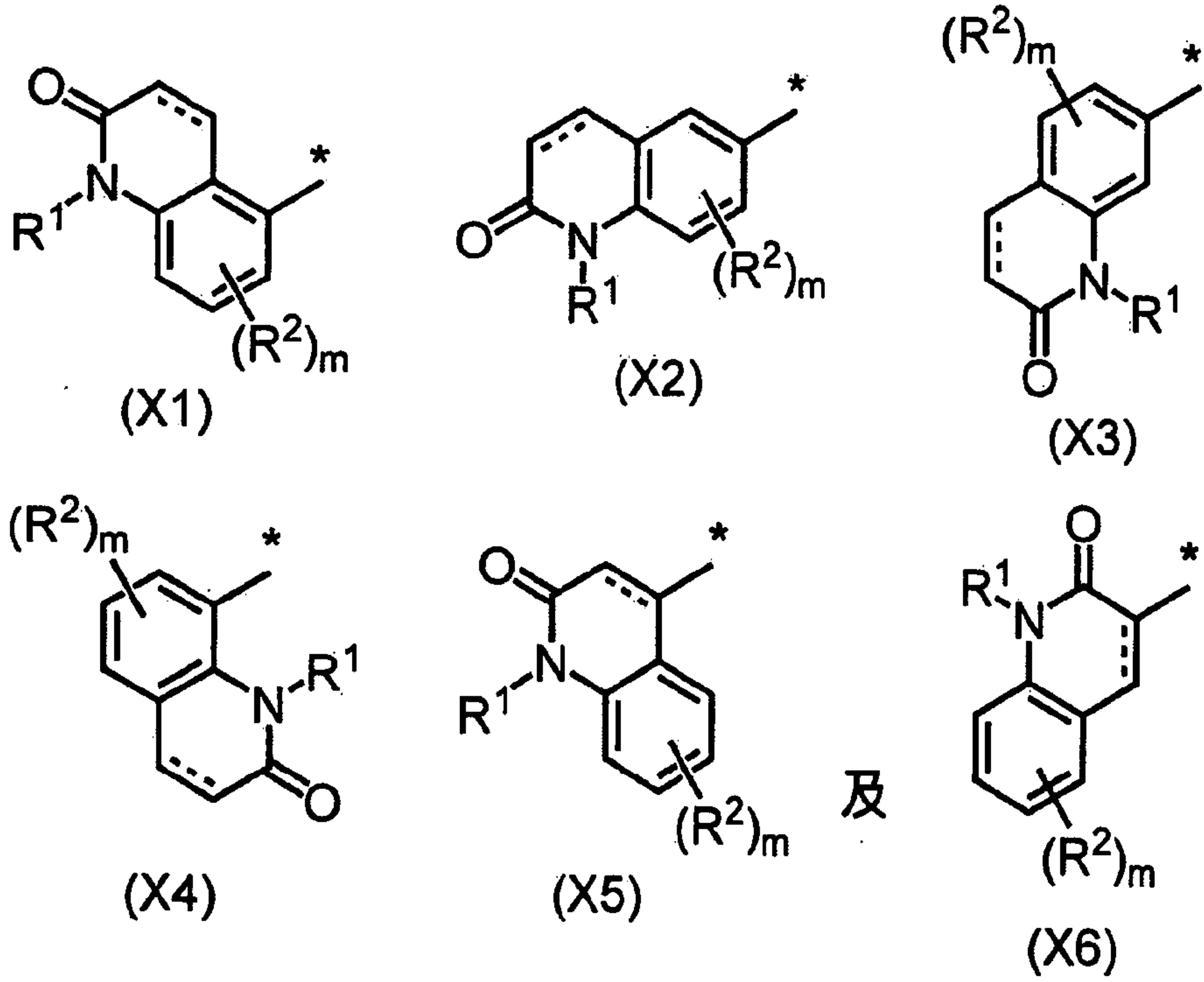
表示單鍵或雙鍵。

【 0078 】

[2] [1]之化合物或其鹽，其中部分結構(X)：



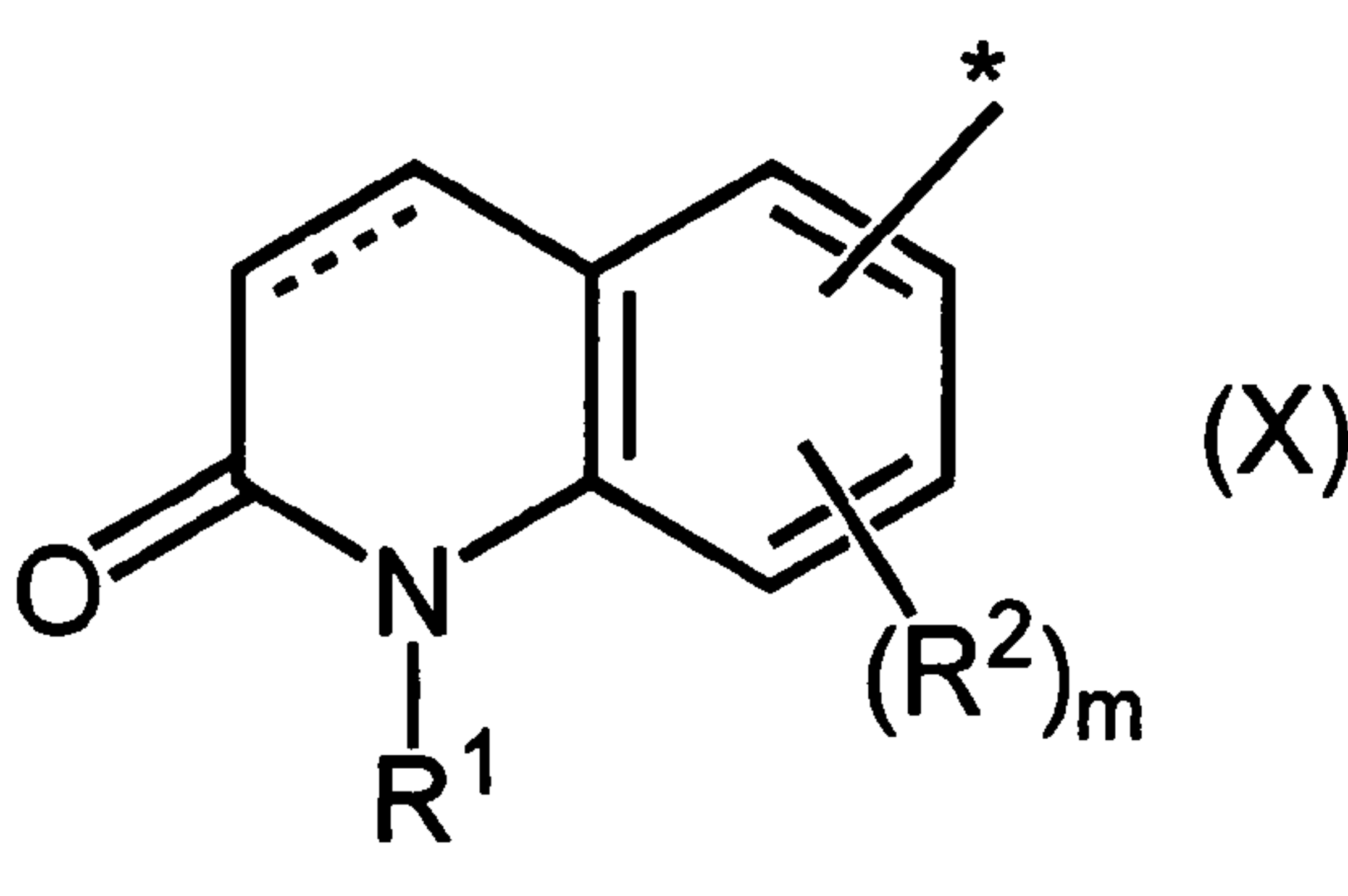
其中*為與 X¹ 之鍵結點；其他符號如[1]中所定義，
為選自下列式(X1)至(X6)所成群組的任何 1 個結構：



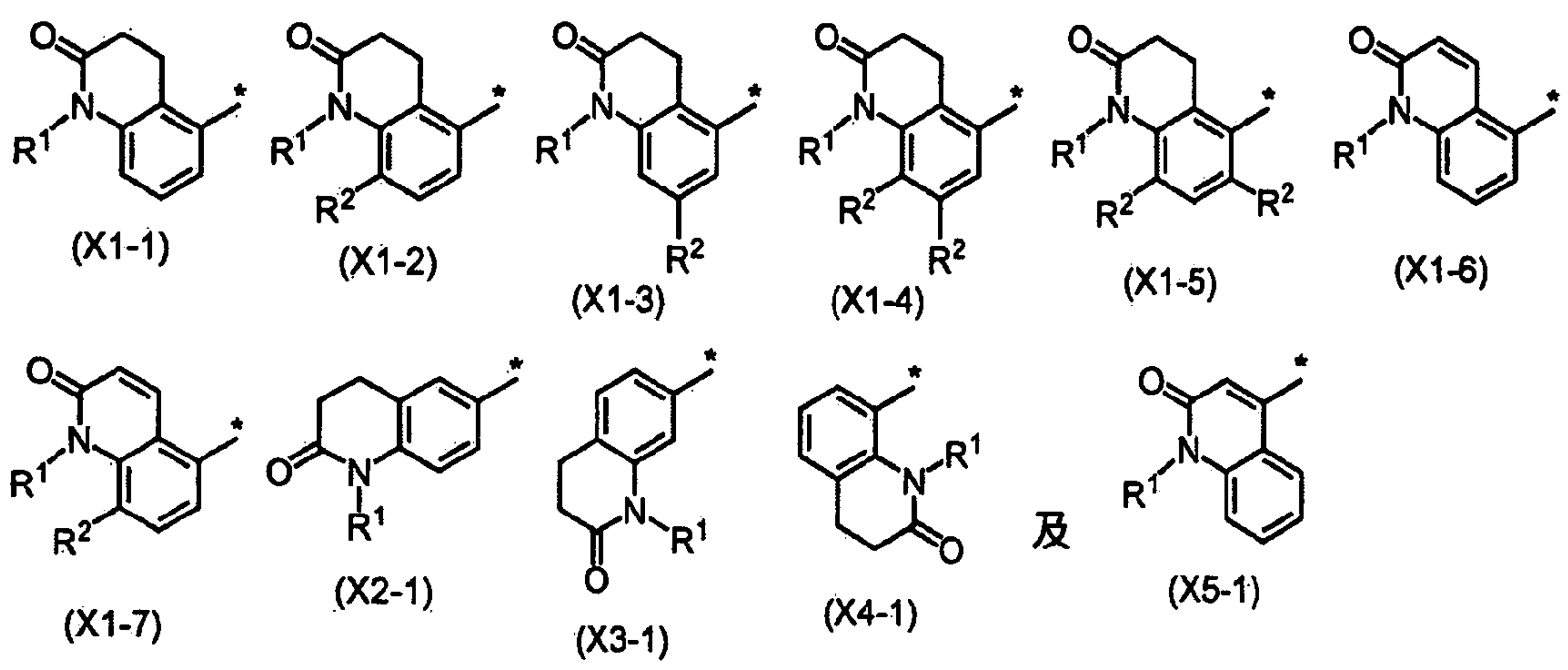
其中符號如上述及[1]中所定義。

【 0079 】

[2A] [1]之化合物或其鹽，其中部分結構(X)：



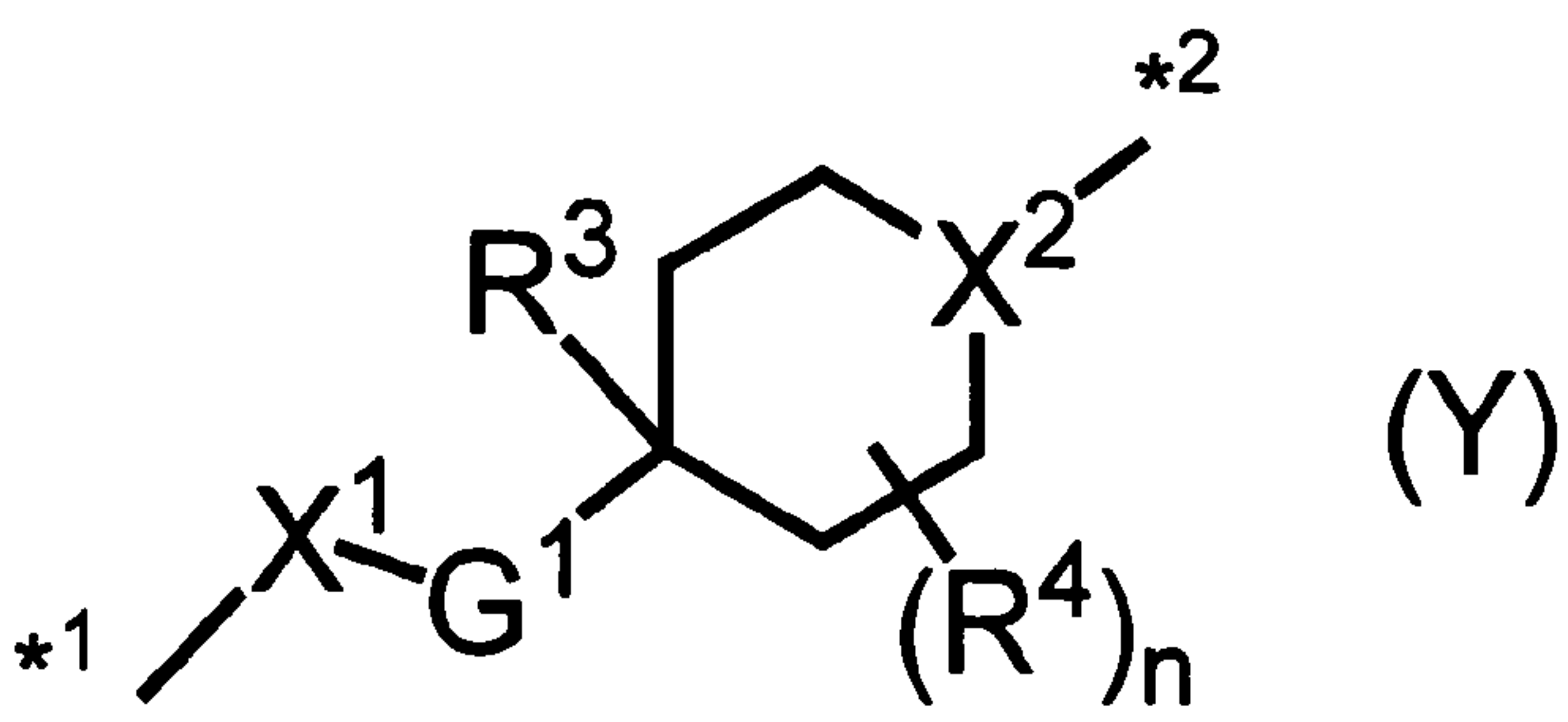
其中*為與 X¹ 之鍵結點；其他符號如[1]中所定義，
為選自下列式(X1-1)至(X5-1)所成群組的任何 1 個結構：



其中符號如上述及[1]中所定義。

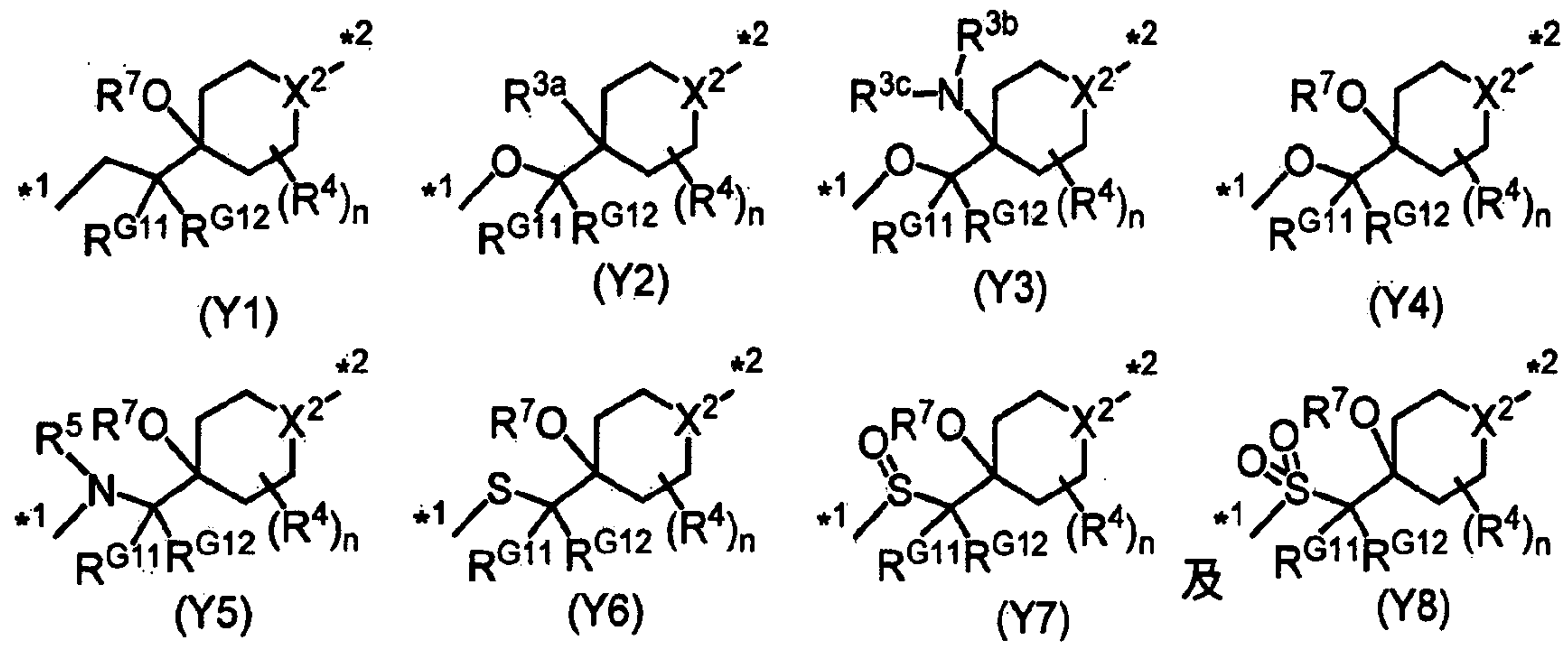
【0080】

[3] [1]、[2]或[2A]之任一者之化合物或其鹽，其中部分結構(Y)：



其中*1 為與式(X)的部分結構之鍵結點；*2 為與環 A 之鍵

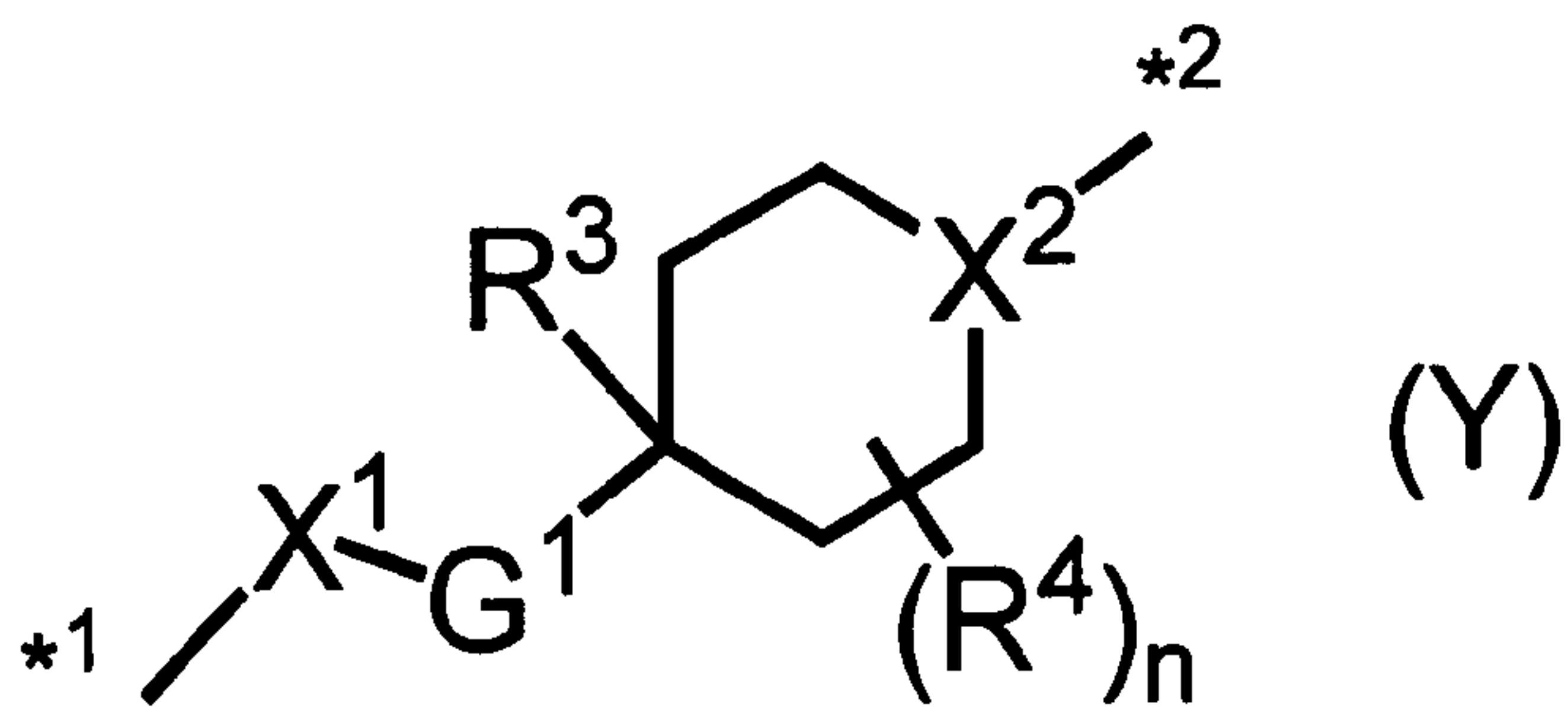
結點；其他符號如[1]中所定義，
為選自下列式(Y1)至(Y8)所成群組的任何 1 個結構：



其中 R^{3a} 為 (1) 氫、(2) 羧基、(3) 鹵素、(4) 可具有 1 個或多個
羥基之低碳烷基或 (5) 氰基；
 R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立為 (1) 氫、(2) 低碳烷基或 (3) $-C(=O)-R^6$ ；
 R^{G11} 及 R^{G12} 各自獨立為 氫或低碳烷基；
 R^{G11} 及 R^{G12} 中之碳原子總數為 0 至 5；及
其他符號如[1]中所定義。

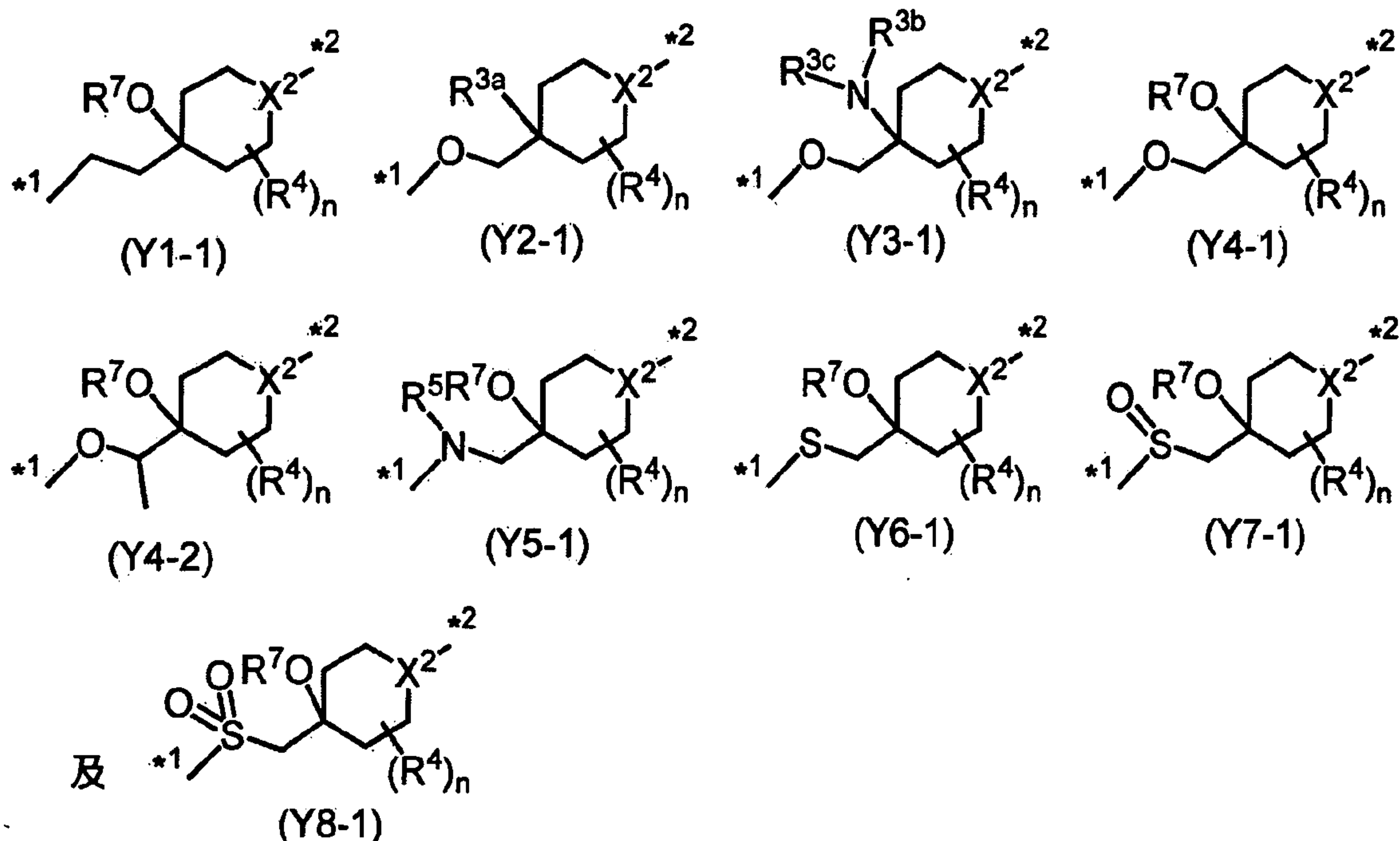
【0081】

[3A] [1]、[2]或[2A]之任一者之化合物或其鹽，其中部分結
構 (Y)：



其中 *1 為與式(X)的部分結構之鍵結點；*2 為與環 A 之鍵
結點；其他符號如[1]中所定義，

為選自下列式(Y1-1)至(Y8-1)所成群組的任何 1 個結構：



其中 R^{3a} 為 (1) 氫、(2) 羧基、(3) 鹵素、(4) 可具有 1 個或多個
 羥基之低碳烷基或 (5) 氰基；

R^{3b} 及 R^{3c} 各獨立為 (1) 氫、(2) 低碳烷基或 (3) $-C(=O)-R^6$ ；
 及

其他符號如 [1] 中所定義。

【0082】

[4] [1]、[2]、[2A]、[3] 或 [3A] 之任一者之化合物或其鹽，
 其中環 A 為可具有獨立選自下列之 1 至 5 個取代基的芳基
 或雜環基：

(a) 鹵素；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基：

- (i) 鹵素、
 - (ii) 羥基、
 - (iii) 低碳烷氧基，及
 - (iv) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基；
- (f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基：
- (i) 鹵素、
 - (ii) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷氧基、
 - (iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基、
 - (iv) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的雜環基而該低碳烷基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素，及
 - (v) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基；
- (g) 低碳烷氧基羰基；
- (h) 低碳烷基硫基；
- (i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳基；
- (j) 芳氧基；及
- (k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基：
- (i) 鹵素、
 - (ii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基，及
 - (iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷氧基。

【0083】

[4A] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]之任一者之化合物或其鹽，其中環 A 為芳基或包括獨立選自氧、硫及氮之 1 至 5 個雜原子的雜環基，其等可具有獨立選自下列之 1 至 5 個取代基：

(a) 鹵素；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基：

(i) 鹵素、

(ii) 羥基、

(iii) 低碳烷氧基，及

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基；

(f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個相同或不同取代基的低碳烷氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷氧基、

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基、

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的雜環基(如，吡啶基)而該低碳烷基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素，及

(v) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基；

- (g) 低碳烷氧基羰基；
- (h) 低碳烷基硫基；
- (i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳基；
- (j) 芳氧基；及
- (k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基：
 - (i) 鹵素原子、
 - (ii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基，及
 - (iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷氧基。

【0084】

[4B] 化合物[1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]之任一者之化合物或其鹽，其中環 A 為：

- (1) 芳基；
- (2) 包括 1 至 4 個氮之飽和或不飽和 5-或 6-員雜單環基；
- (3) 包括 1 至 5 個氮之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基；
- (4) 包括 1 至 3 個氧之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基；
- (5) 包括 1 或 2 個氧及包括 1 至 3 個氮之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基；
- (6) 包括 1 個硫之飽和或不飽和 5-或 6-員雜單環基；或
- (7) 包括 1 至 3 個硫之飽和或不飽和 7-至 12-員稠合雜環基，其可具有獨立選自下列之 1 至 5 個取代基：
 - (a) 鹵素；
 - (b) 氰基；
 - (c) 硝基；

(d) 經基；

(e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基：

(i) 鹵素、

(ii) 經基、

(iii) 低碳烷氧基，及

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基；

(f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷氧基、

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基、

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的雜環基(如，吡啶基)而該低碳烷基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素，及

(v) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的胺基；

(g) 低碳烷氧基羰基；

(h) 低碳烷基硫基；

(i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳基；

(j) 芳氧基；及

(k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基，

及

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷氧基。

【0085】

[4C] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]之任一者之化合物或其鹽，其中環 A 為選自下列基團：

(a1) 苯基、

(a2) 吡啶基、

(a3) N-氧化吡啶基、

(a4) 噻吩基、

(a5) 喹啉基、

(a6) 異喹啉基、

(a7) 苯并噻吩基、

(a8) 喹噁啉基、

(a9) 苯并呋喃基、

(a10) 苯并二氧雜環戊烯、

(a11) 苯并噁唑基，及

(a12) 苯并咪唑基，

其可具有 1 至 5 個相同或不同的取代基。

【0086】

[4D] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]之任一者之化合物或其鹽，其中環 A 為選自下列基團：

(a1) 苯基、

(a2) 吡啶基、

- (a3) N-氧化吡啶基、
- (a4) 噻吩基、
- (a5) 喹啉基、
- (a6) 異喹啉基、
- (a7) 苯并噻吩基、
- (a8) 喹噁啉基、
- (a9) 苯并呋喃基、
- (a10) 苯并二氧雜環戊烯基、
- (a11) 苯并噁唑基，及
- (a12) 苯并咪唑基，

其可具有獨立選自下列之 1 至 5 個取代基：

- (a) 鹵素；
- (b) 氰基；
- (c) 硝基；
- (d) 羥基；
- (e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基：
 - (i) 鹵素、
 - (ii) 羥基、
 - (iii) 低碳烷氧基，及
 - (iv) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基；
- (f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基：
 - (i) 鹵素、
 - (ii) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷

氧基、

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基、

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的雜環基
(如，吡啶基)而該低碳烷基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素，及

(v) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的胺基；

(g) 低碳烷氧基羰基；

(h) 低碳烷基硫基；

(i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳基；

(j) 芳氧基；及

(k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基，及

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷氧基。

【0087】

[4E] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]之任一者之化合物或其鹽，
其中環 A 為：

(A1) 可具有獨立選自下列之 1 至 5 個取代基的苯基：

(a) 鹵素；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷

基：

(i) 鹵素、

(ii) 羥基、

(iii) 低碳烷氧基，及

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基；

(f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷氧基、

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳氧基、

(iv) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的雜環基(如，吡啶基)而該低碳烷基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素，及

(v) 可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基的胺基；

(g) 低碳烷氧基羰基；

(h) 低碳烷基硫基；

(i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的芳基；

(j) 芳氧基；及

(k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基：

(i) 鹵素、

(ii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基，及

(iii) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷氧基；

(A2) 可具有獨立選自下列之 1 至 2 個取代基的吡啶基：

(a) 鹵素；

(b) 氰基；

(c) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素的低碳烷基；及

(d) 低碳烷氧基；

(A3) 可具有 1 至 2 個鹵素的 N-氧化吡啶基；

(A4) 噻吩基；

(A5) 可具有 1 至 2 個鹵素的喹啉基；

(A6) 異喹啉基；

(A7) 苯并噻吩基；

(A8) 喹噁啉基；

(A9) 苯并呋喃基；

(A10) 可具有 1 至 3 個鹵素的苯并二氧雜環戊烯基；

(A11) 可具有 1 至 2 個鹵素的苯并噁唑基；或

(A12) 可具有獨立選自下列之 1 至 3 個取代基的苯并咪唑基：

(a) 鹵素原子；及

(b) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基的低碳烷氧基。

【0088】

[5] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]

或[4E]之任一者之化合物或其鹽，其中 R^1 為氫原子。

【0089】

[6] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]或[5]之任一者之化合物或其鹽，其中 R^2 為鹵素。

【0090】

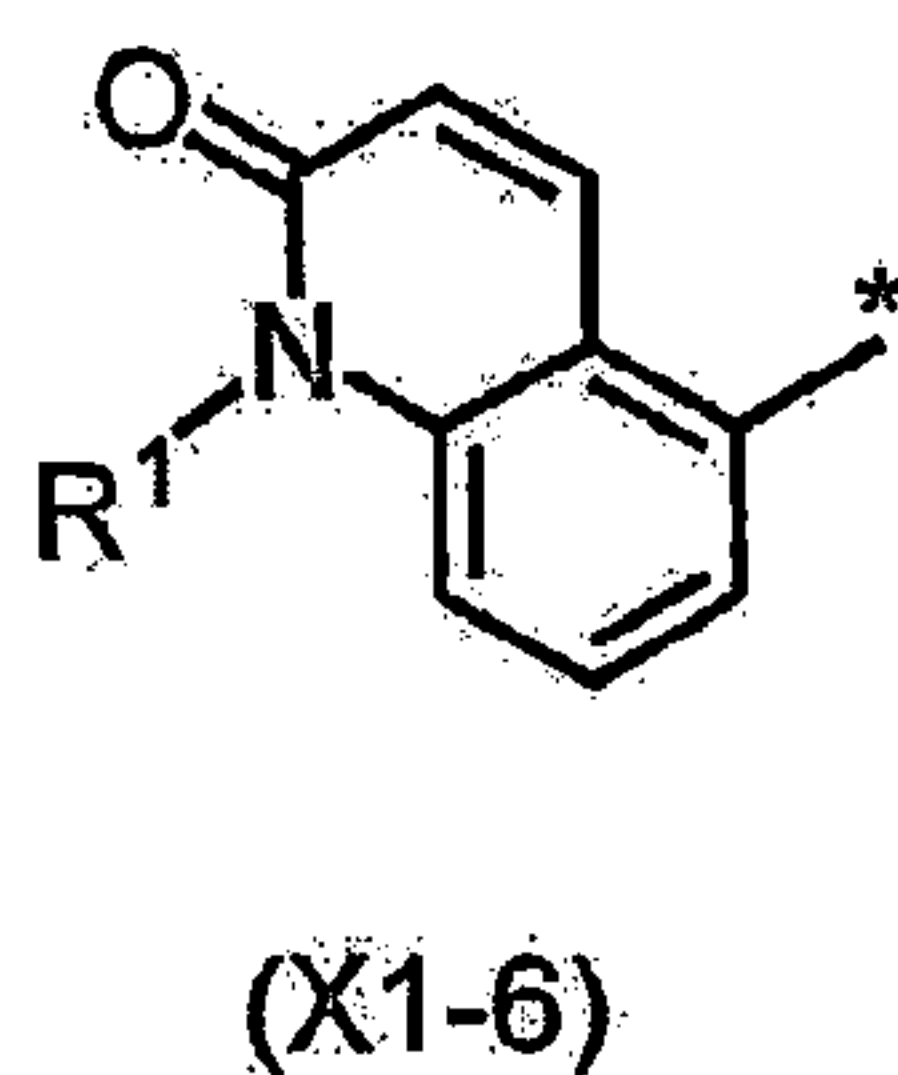
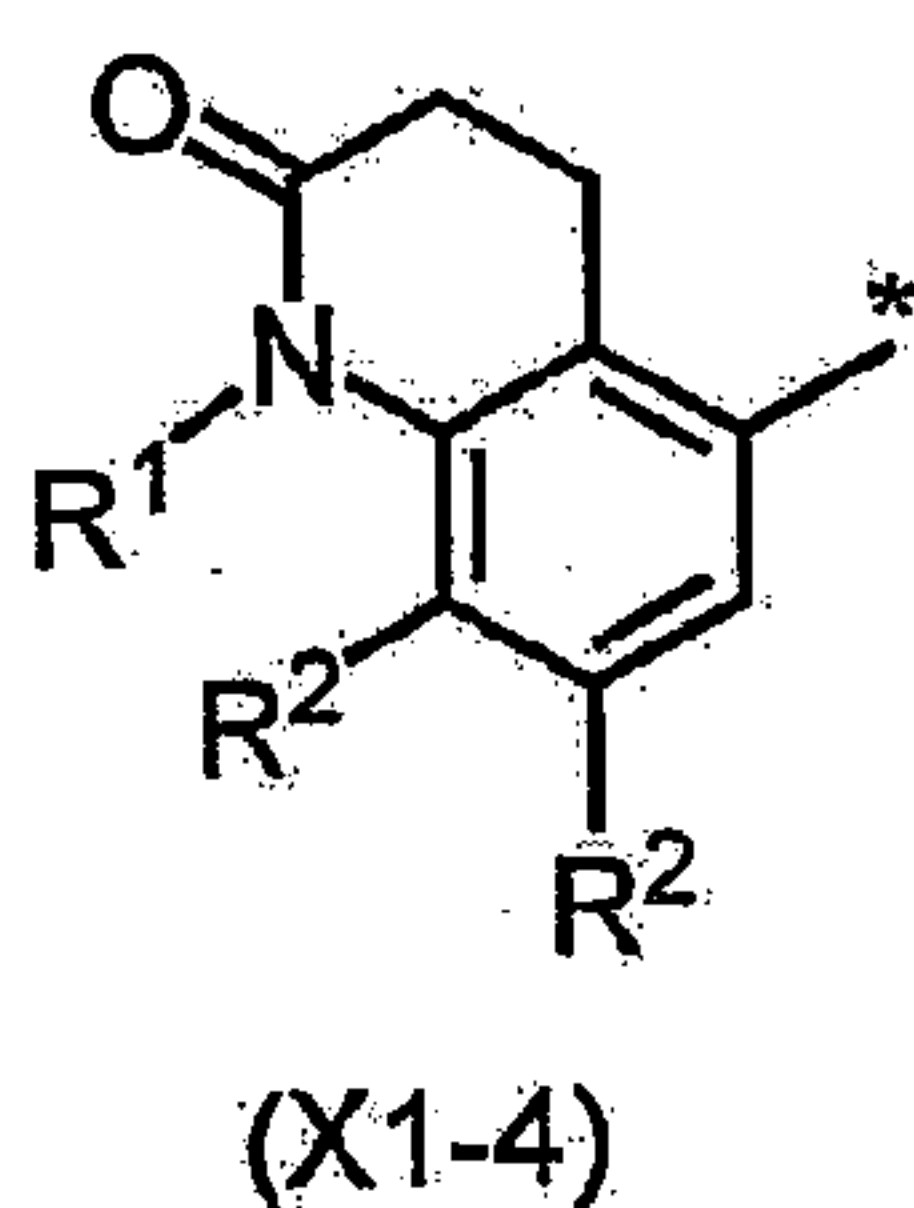
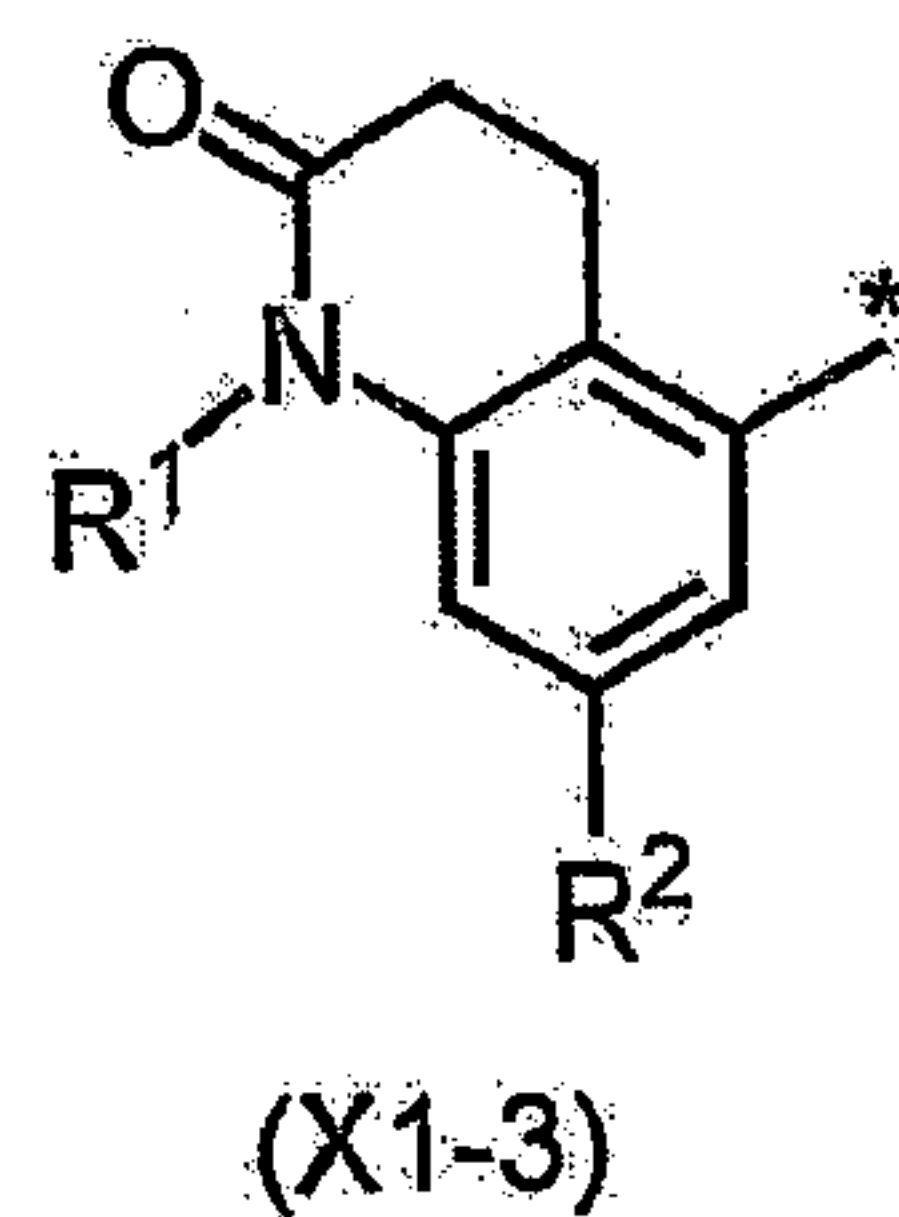
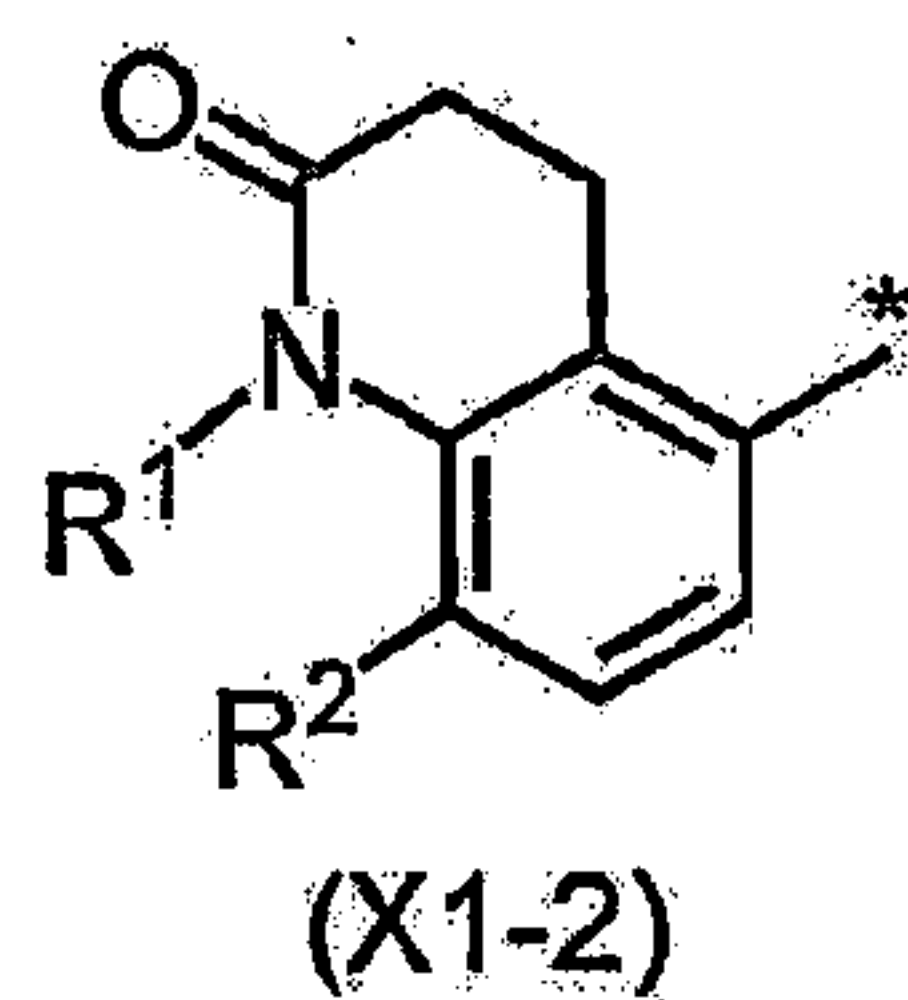
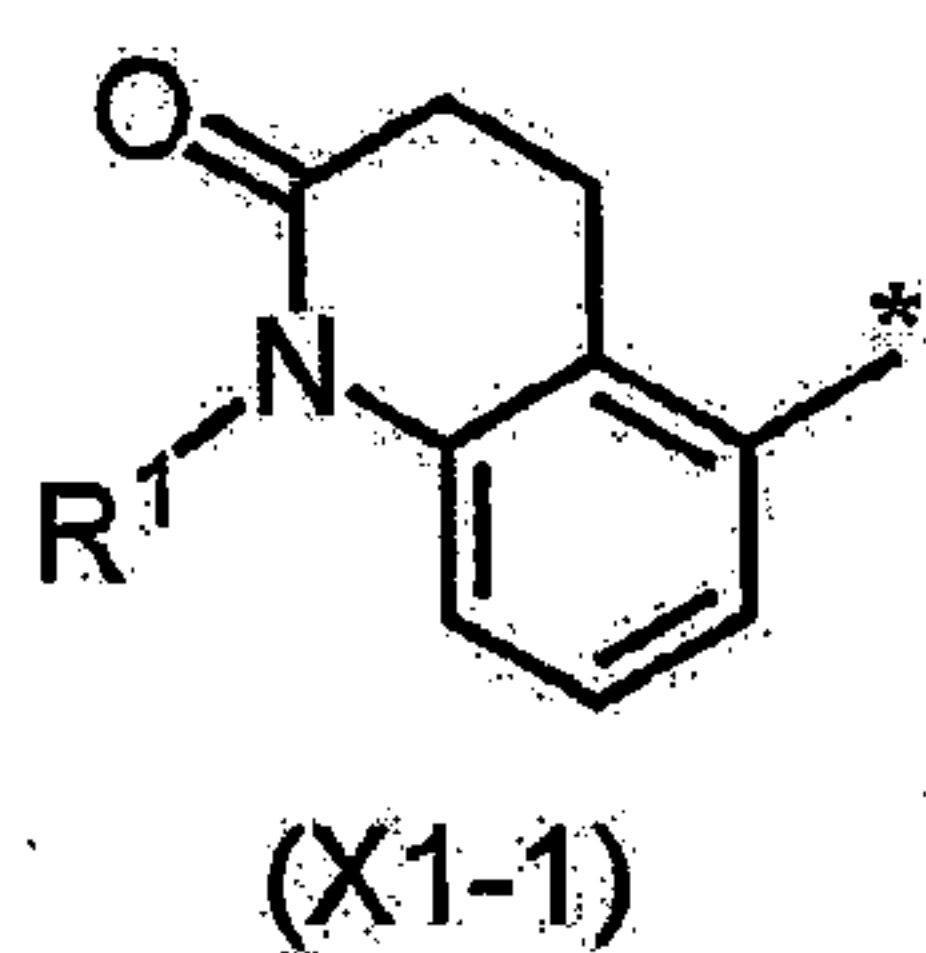
[7] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]或[6]之任一者之化合物或其鹽，其中 m 為 0、1 或 2。

【0091】

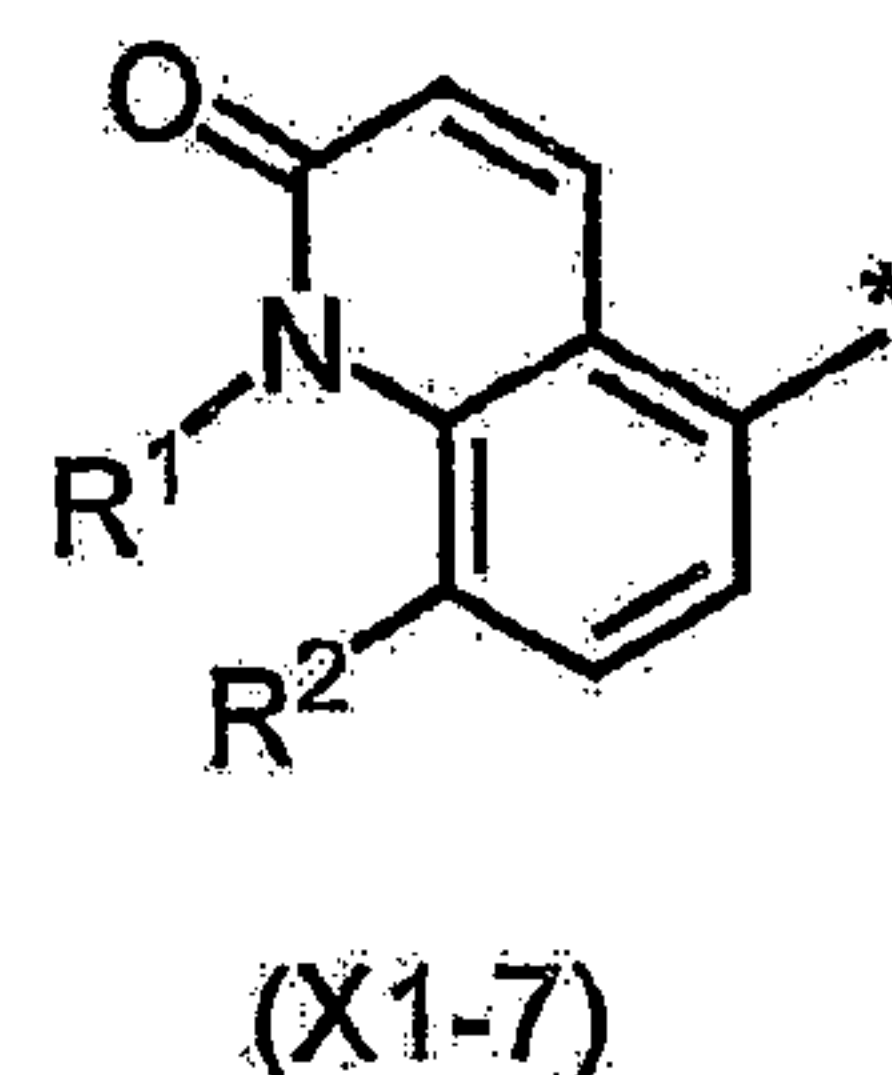
[8] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]或[7]之任一者之化合物或其鹽，其中 n 為 0、1 或 2。

【0092】

[9] [1]之化合物或其鹽，其中部分結構(X)為選自式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-6)及(X1-7)所成群組之結構：



及



其中 * 為與 X^1 之鍵結點；

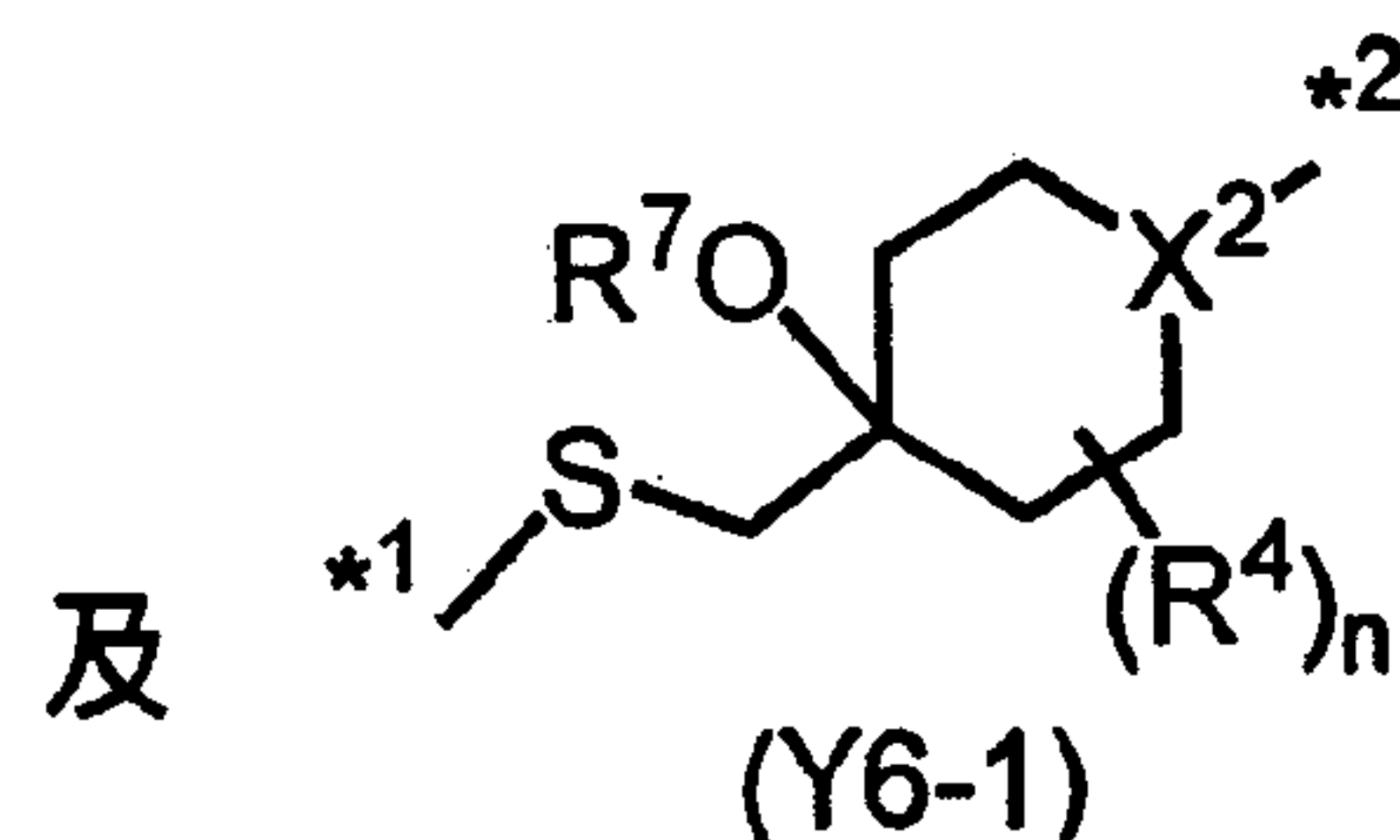
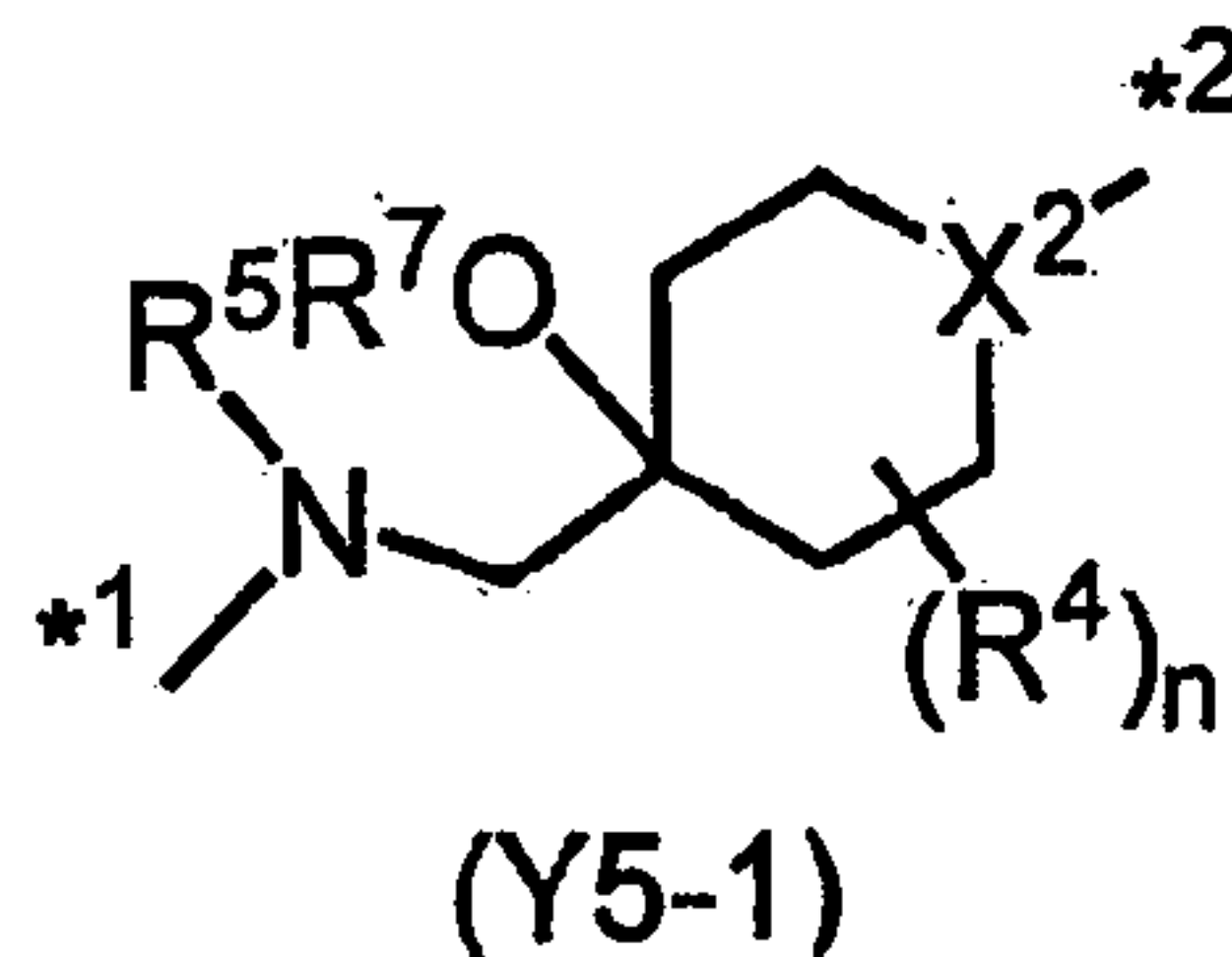
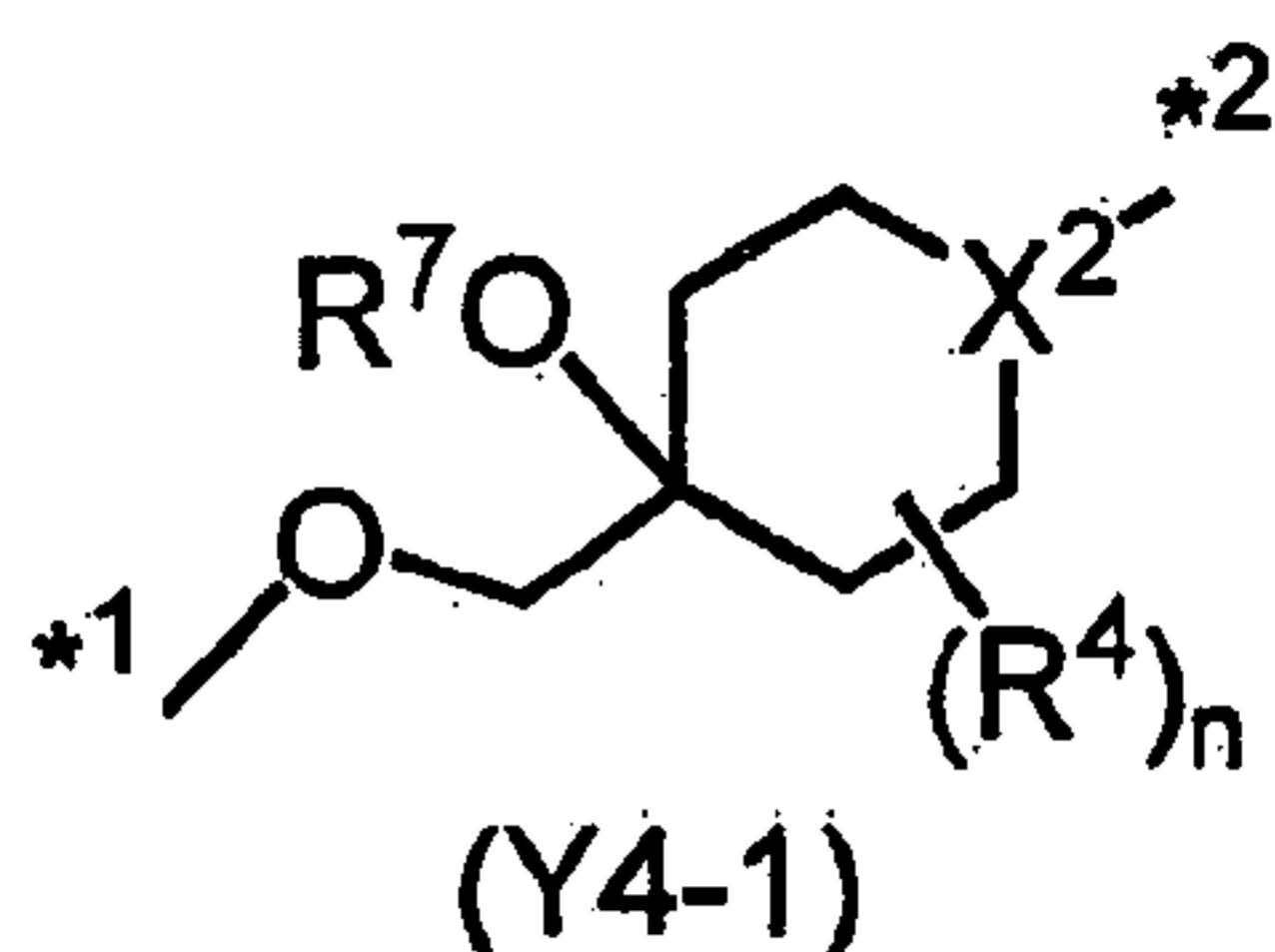
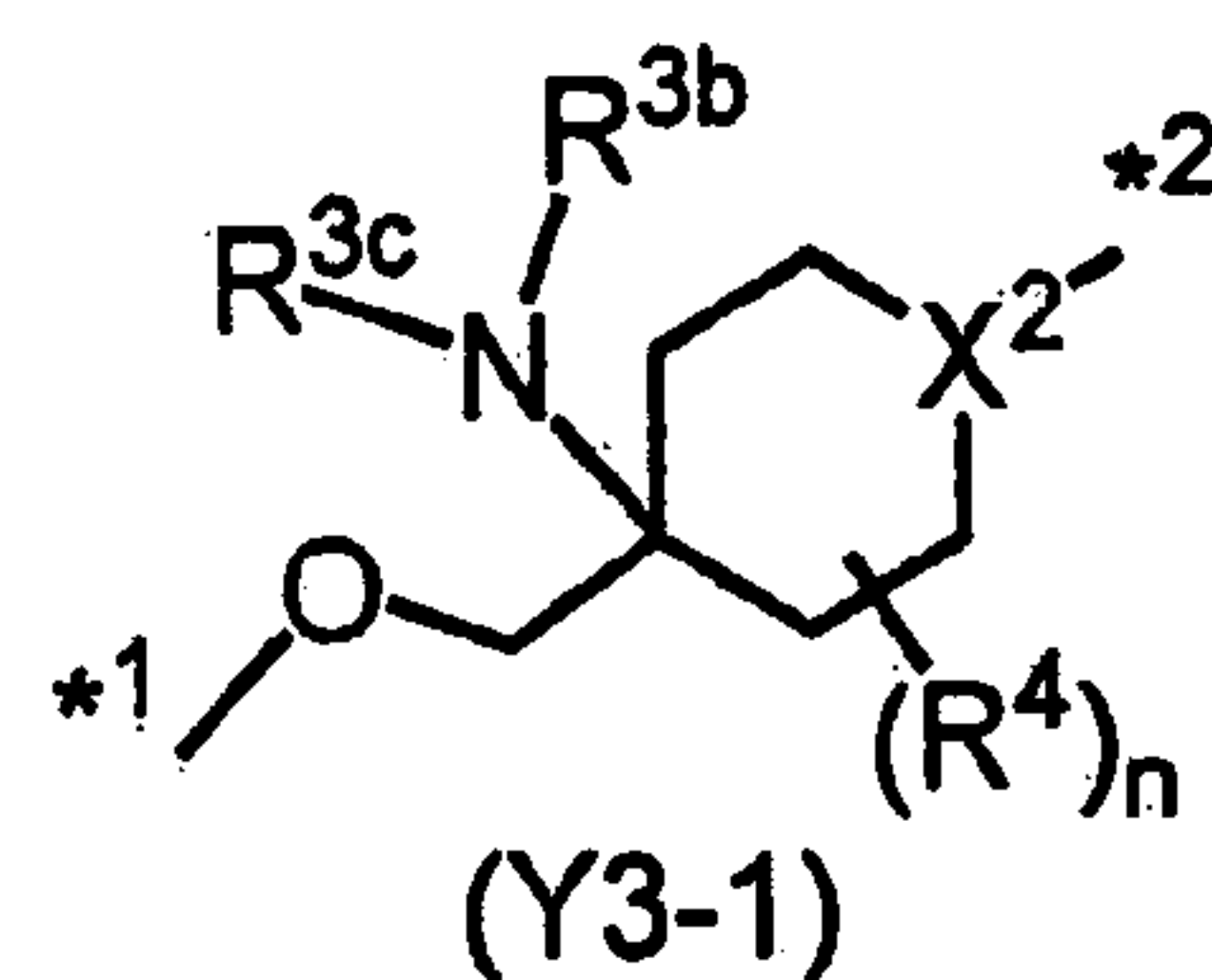
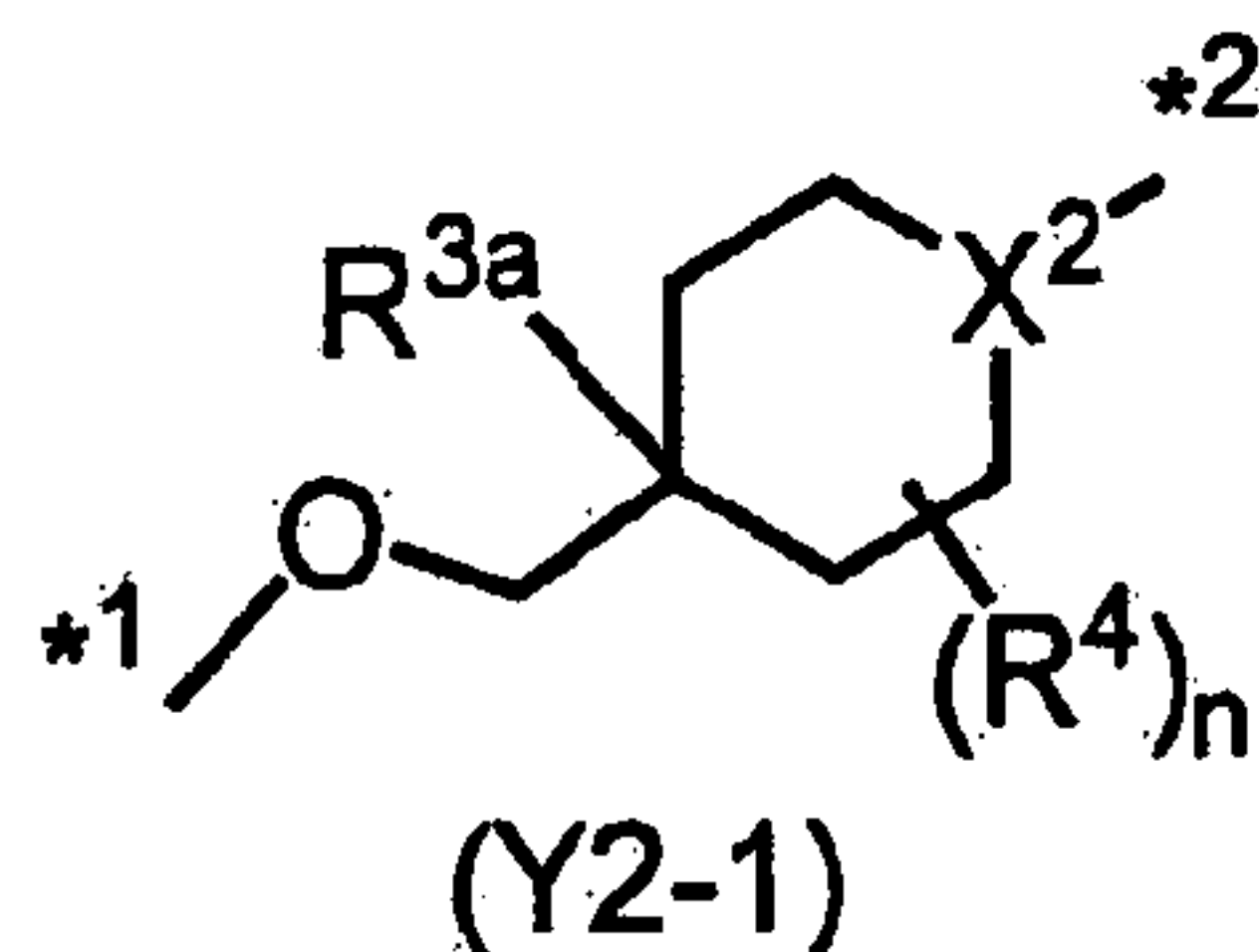
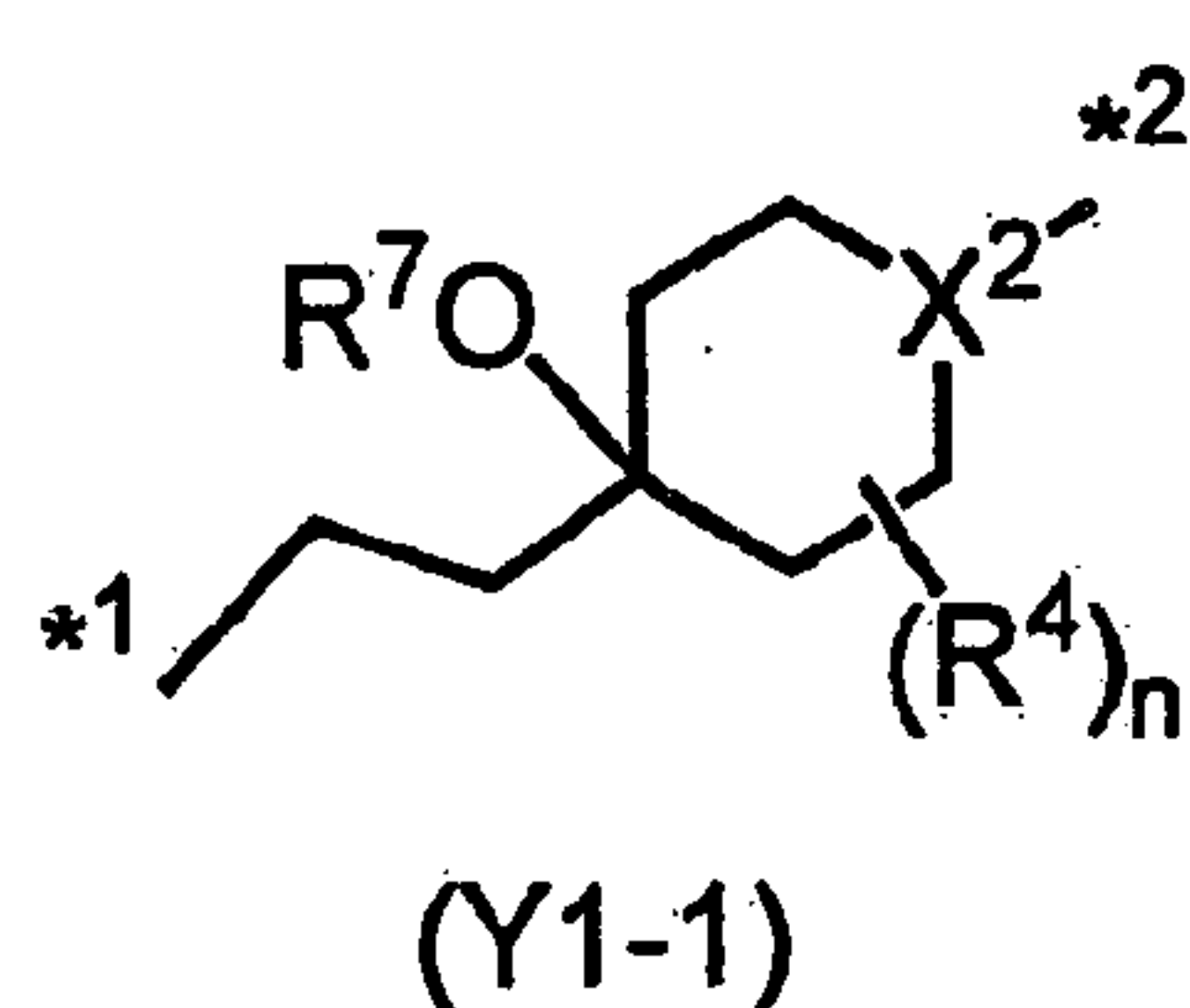
R^1 為氫；

R^2 為選自下列之取代基：(1) 鹵素或(2) 低碳烷基；

限制條件為當 R^2 可為多個時，各個可彼此不同；

部分結構(Y)為選自式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y5-1)

及(Y6-1)所成群組的式之結構：



其中 *1 為與式(X)的部分結構之鍵結點；

*2 為與環 A 之鍵結點；

R^5 為氫；

R^{3a} 為(1)氫或(2)鹵素；

R^{3b} 及 R^{3c} 各為氫；

R^7 為氫；

R^4 為選自下列之取代基：(1) 鹵素、(2) $-O-R^8$ 、(3) $-O-C(=O)-R^9$ 或(4) 氰基；

R^8 為(1)氫或(2)低碳烷基；

R^9 為(1)低碳烷基或(2)低碳烷氧基；

n 為 0 至 2 的整數；

限制條件為當 n 為 2 時，各 R^4 、 R^8 及 R^9 可彼此不同且可經取代在相同碳原子；

X^2 為 N 或 CH；

限制條件為當 X^2 為 CH 時，基團之 H 可經如上述定義之 R^4 置換，其中，複數個 R^4 在通式(1)中可彼此相同或不同；及

環 A 為可具有獨立選自下列之 1 至 3 個取代基的苯基或吡啶基：

(a) 鹵素；

(b) 可具有下列之低碳烷氧基：(i)1 個或多個鹵素及(ii)1 個或多個低碳烷氧基；或

(c) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基之芳烷基氧基而該低碳烷氧基可具有 1 個或多個相同或不同的鹵素；或

可具有 1 至 2 個鹵素的喹啉基。

【0093】

[10] [1]之化合物或其鹽，其係選自下列化合物所成群組：

5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-

二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2-(1H)-酮、

8-氯-5-{{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5-{{[1-(2-氟-4-{{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5-{{[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{{[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-

基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2-(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基)-8-

氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯乙酯、

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯、

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈，及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮，或其盐。

【0094】

[11] [1]之化合物或其盐，其为选自下列化合物所成群组：

5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2-(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5-{[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2-(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基酯乙酯、

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基酯、

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)硫基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈，及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲

氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

【0095】

[12] 醫藥組成物，係包括[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽，及藥學上可接受之載體。

【0096】

[13] 診斷、預防及/或治療結核病之藥劑，係包括[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽，及藥學上可接受之載體。

【0097】

[14] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽，係使用於診斷、預防及/或治療結核病。

【0098】

[15] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽之用途，係用於製造診斷、預防及/或治療結核病的藥物。

【0099】

[16] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽之用途，係作為醫藥組成物。

【0100】

[17] 診斷、預防及/或治療結核病的方法，係包括給予患者有效量之[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之任一者之化合物或其鹽。

【0101】 具體例中， m 較佳為 0、1 或 2。

【0102】 另 1 個具體例中， G^1 較佳為 $-C(R^{G11})(R^{G12})-$ ；更佳為 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 。

【0103】 另 1 個具體例中， R^{G11} 及 R^{G12} 各自獨立為氫或低碳烷基； R^{G11} 及 R^{G12} 中之碳原子總數為 0 至 5。較佳為 R^{G11} 及 R^{G12} 各獨立為氫或甲基；更佳為 R^{G11} 為氫或甲基，及 R^{G12} 為氫。

【0104】 G^1 中 $-C(R^{G11})(R^{G12})-$ 的實例包含，例如，
 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、
 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、
 $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、
 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 、
 $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 。

【0105】 另 1 個具體例中， n 較佳為 0、1 或 2。

【0106】 環 A 中 "(1) 可具有 1 個或多個取代基之芳基" 的 "芳基" 較佳為 (a1) 苯基。

【0107】 環 A 中 "(2) 可具有 1 個或多個取代基之雜環基" 的 "雜環基" 較佳為選自：

(a2) 吡啶基(如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、

- (a3) N-氧化吡啶基(如，N-氧化吡啶-2-基)、
- (a4) 噻吩基(如，3-噻吩基)、
- (a5) 喹啉基(如，2-喹啉基、6-喹啉基)、
- (a6) 異喹啉基(如，1-異喹啉基)、
- (a7) 苯并噻吩基(如，苯并[b]噻吩-5-基)、
- (a8) 喹噁啉基(如，6-喹噁啉基)、
- (a9) 苯并呋喃基(如，苯并[b]呋喃-5-基)、
- (a10) 苯并二氧雜環戊烯基(如，苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)、
- (a11) 苯并噁唑基(如，2-苯并噁唑基)，及
- (a12) 苯并咪唑基(如，2-苯并咪唑基)。

【0108】 環 A 較佳為芳基或雜環基，其較佳為選自上述(a1)至(a12)的基團，各可具有選自下列之 1 個或多個取代基：

- (a) 鹵素(如，氟、氯、溴、碘)；
- (b) 氰基；
- (c) 硝基；
- (d) 羥基；
- (e) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基)；
- (f) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、

二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基胺基)乙氧基)；

(g) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基羰基(如，乙氧基羰基)；

(h) 可具有選自群組(Ia)及(Ib)之 1 個或多個取代基的低碳烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)；

(i) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳基(如，2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基)；

(j) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳氧基(如，苯氧基)；及

(k) 可具有選自群組(Ia)、(Ib)及(Ic)之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基(如，苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)。

【0109】 環 A 更佳為芳基或雜環基，其較佳為選自上述(a1)至(a12)的基團，各可具有選自下列之 1 個或多個取代基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴、碘)；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，

甲基、乙基、丙基、異丙基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)羥基、(iii)低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)及(iv)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)，(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基)；

(f) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)可具有低碳烷氧基(如，甲氧基)的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)、(iii)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)、(iv)可具有低碳烷基(如，甲基)而該低碳烷基可具有鹵素(如，氟)的雜環基(如，吡啶基)及(v)可具有低碳烷基(如，甲基)的胺基，(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基胺基)乙氧基)；

(g) 低碳烷氧基羰基(如，乙氧基羰基)；

(h) 低碳烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)；

(i) 可具有鹵素(如，氟、氯)的芳基(如，苯基)，(如，2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基)；

(j) 芳氧基(如，苯氧基)；及

(k) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基(如，苄基氧基)：(i)鹵素(如，氟、氯)、(ii)可具有鹵素(如，氟)的低碳烷基(如，甲基)及(iii)可具有鹵素(如，氟)的低碳

烷氧基(如，甲氧基)，(如，苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)。

【0110】 環 A 再更佳為

(1) 芳基，而該芳基較佳為上述(a1)之基團，可具有選自下列之 1 個或多個取代基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴)；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基、乙基、丙基、異丙基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)羥基、(iii)低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)及(iv)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)，(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、羥基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基)；

(f) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)可具有低碳烷氧基(如，甲氧基)的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)、(iii)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)、(iv)可具有低碳烷基(如，甲基)而該低碳烷基具有鹵素(如，氟)的雜環基(如，吡啶基)及(v)可具有低碳烷基(如，甲基)的胺基，(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、

2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基胺基)乙氧基)；

(g) 低碳烷氧基羰基(如，乙氧基羰基)；

(h) 低碳烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)；

(i) 可具有鹵素(如，氟、氯)的芳基(如，苯基)(如，2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基)；

(j) 芳氧基(如，苯氧基)；及

(k) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基(如，苄基氧基)：(i)鹵素(如，氟、氯)、(ii)可具有鹵素(如，氟)的低碳烷基(如，甲基)及(iii)可具有鹵素(如，氟)的低碳烷氧基(如，甲氧基)，(如，苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)；或

(2) 雜環基，其較佳為選自上述(a2)至(a12)的基團，各可具有選自下列之 1 個或多個取代基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴、碘)；

(b) 氰基；

(c) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基)：(i)鹵素(如，氟)及(ii)低碳烷氧基(如，甲氧基)，(如，甲基、三氟甲基、甲氧基甲基)；及

(d) 低碳烷氧基(如，乙氧基)。

【0111】 環 A 特別佳為

(A1) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的苯基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴)；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基、乙基、丙基、異丙基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)羥基、(iii)低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)及(iv)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)，(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、羥基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基)；

(f) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)可具有低碳烷氧基(如，甲氧基)的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)、(iii)可具有鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)、(iv)可具有低碳烷基(如，甲基)而該低碳烷基具有鹵素(如，氟)的雜環基(如，吡啶基)及(v)可具有低碳烷基(如，甲基)的胺基，(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基胺基)乙氧基)；

(g) 低碳烷氧基羰基(如，乙氧基羰基)；

(h) 低碳烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)；

(i) 可具有鹵素(如，氟、氯)的芳基(如，苯基)，(如，

2,4-二氯苄基、4-氯-2-氟苄基)；

(j) 芳氧基(如，苯氧基)；及

(k) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基氧基(如，苄基氧基)：(i)鹵素(如，氟、氯)、(ii)可具有鹵素(如，氟)的低碳烷基(如，甲基)及(iii)可具有鹵素(如，氟)的低碳烷氧基(如，甲氧基)，(如，苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)；

(A2) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的吡啶基(如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴、碘)；

(b) 氰基；

(c) 可具有鹵素(如，氟)的低碳烷基(如，甲基)，(如，甲基、三氟甲基)；及

(d) 低碳烷氧基(如，乙氧基)；

(A3) 可具有鹵素(如，氯)的 N-氧化吡啶基(如，N-氧化吡啶-2-基)；

(A4) 噻吩基(如，3-噻吩基)；

(A5) 可具有鹵素(如，氯、溴)的喹啉基(如，2-喹啉基、6-喹啉基)；

(A6) 異喹啉基(如，1-異喹啉基)；

(A7) 苯并噻吩基(如，苯并[b]噻吩-5-基)；

(A8) 喹噁啉基(如，6-喹噁啉基)；

(A9) 苯并呋喃基(如，苯并[b]呋喃-5-基)；

(A10) 可具有鹵素(如，氟)的苯并二氧雜環戊烯基(如，苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)；

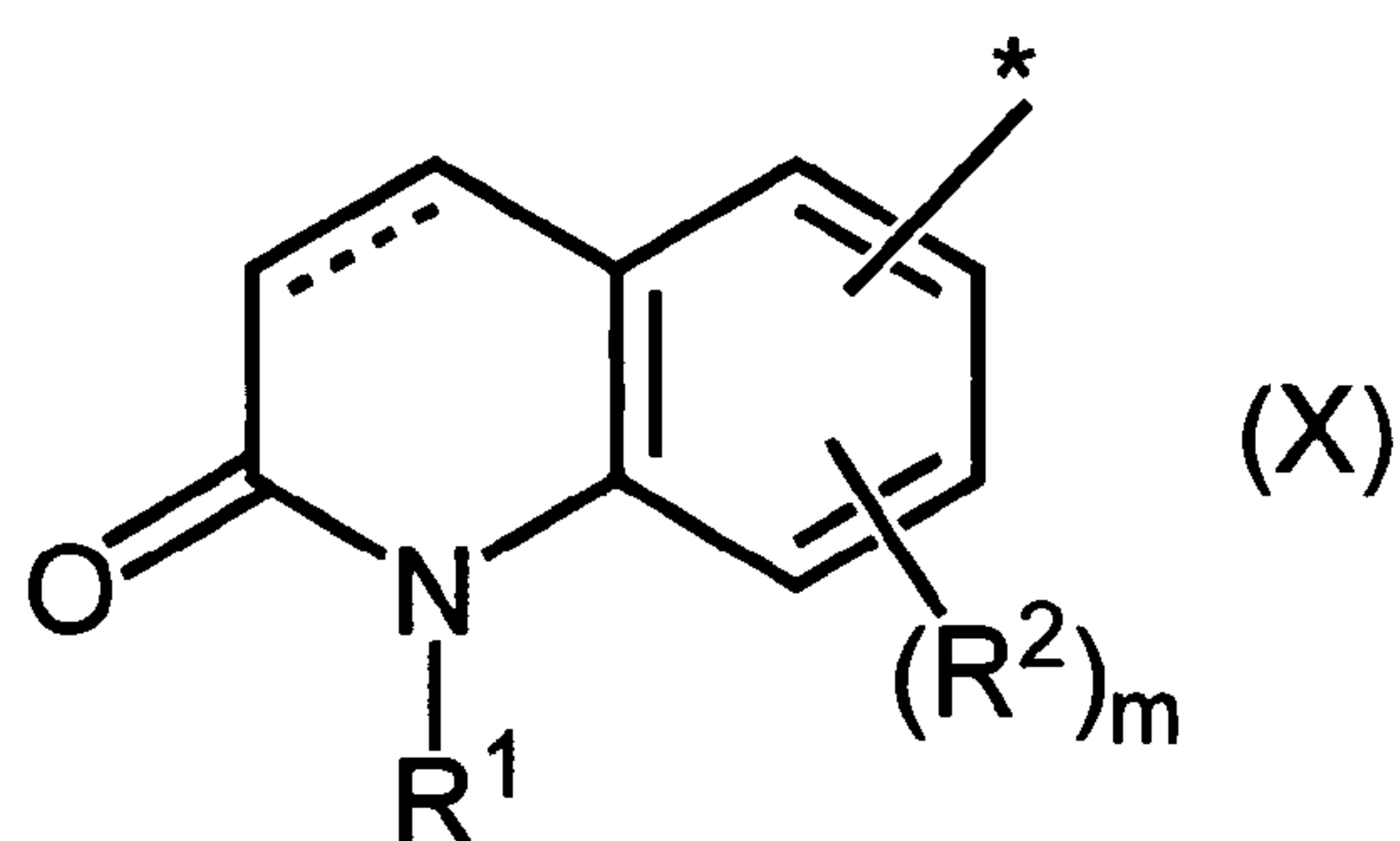
(A11) 可具有鹵素(如，氟)的苯并噁唑基(如，2-苯并噁唑基)；或

(A12) 可具有選自下列之 1 個或多個取代基的苯并咪唑基(如，2-苯并咪唑基)：

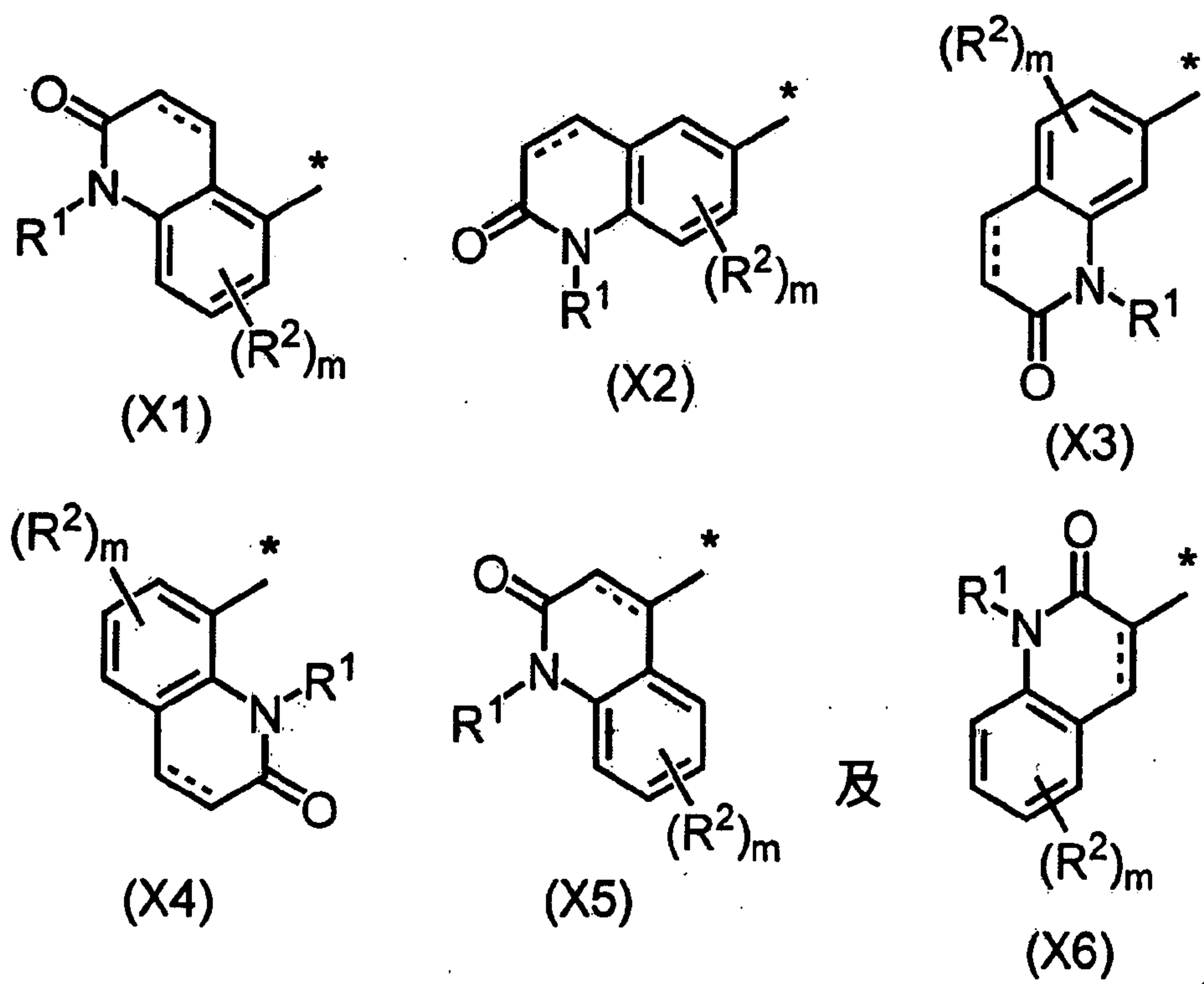
(a) 鹵素(如，氟)；及

(b) 可具有低碳烷氧基(如，甲氧基)的低碳烷基(如，甲基)，(如，甲基、甲氧甲基)。

【0112】 通式(1)中，部分結構(X)：

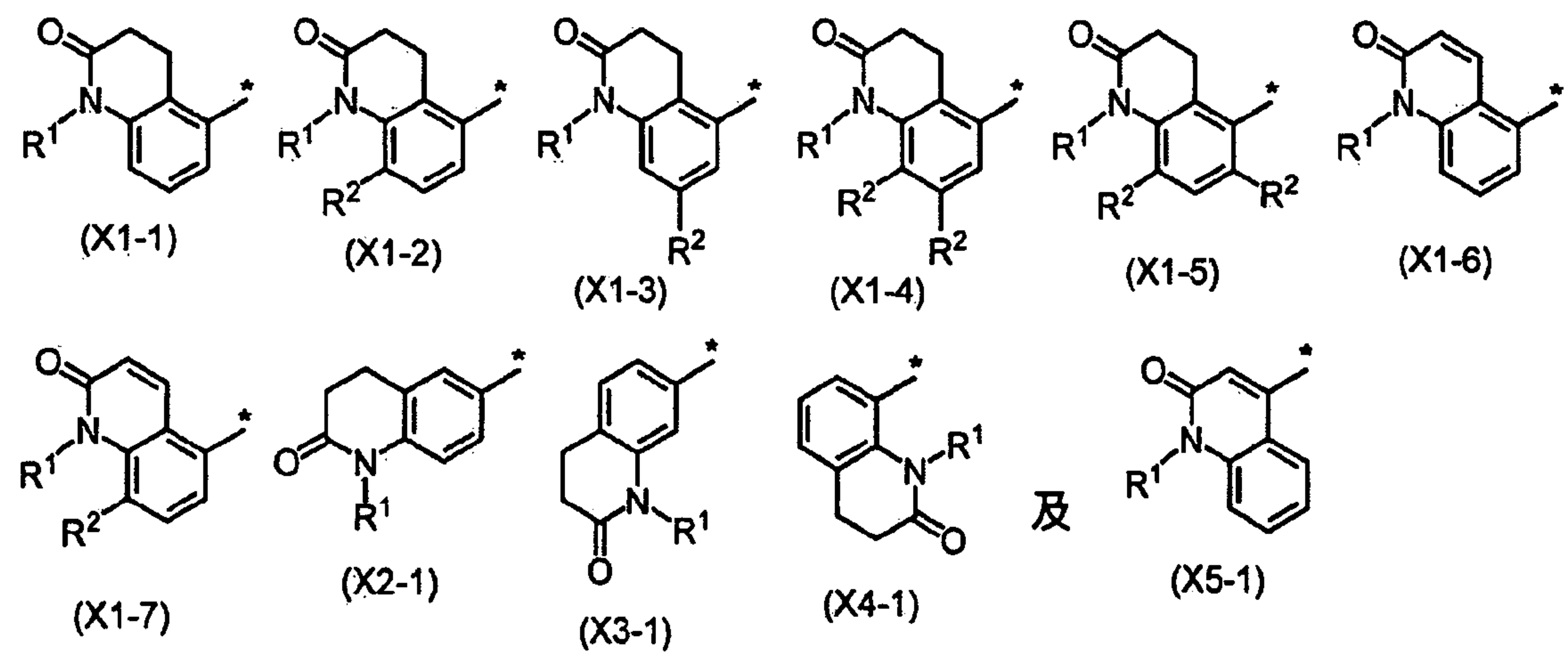


其中*為與 X^1 之鍵結點及其他符號與上述定義相同，包含選自下列式(X1)至(X6)所成群組的結構：



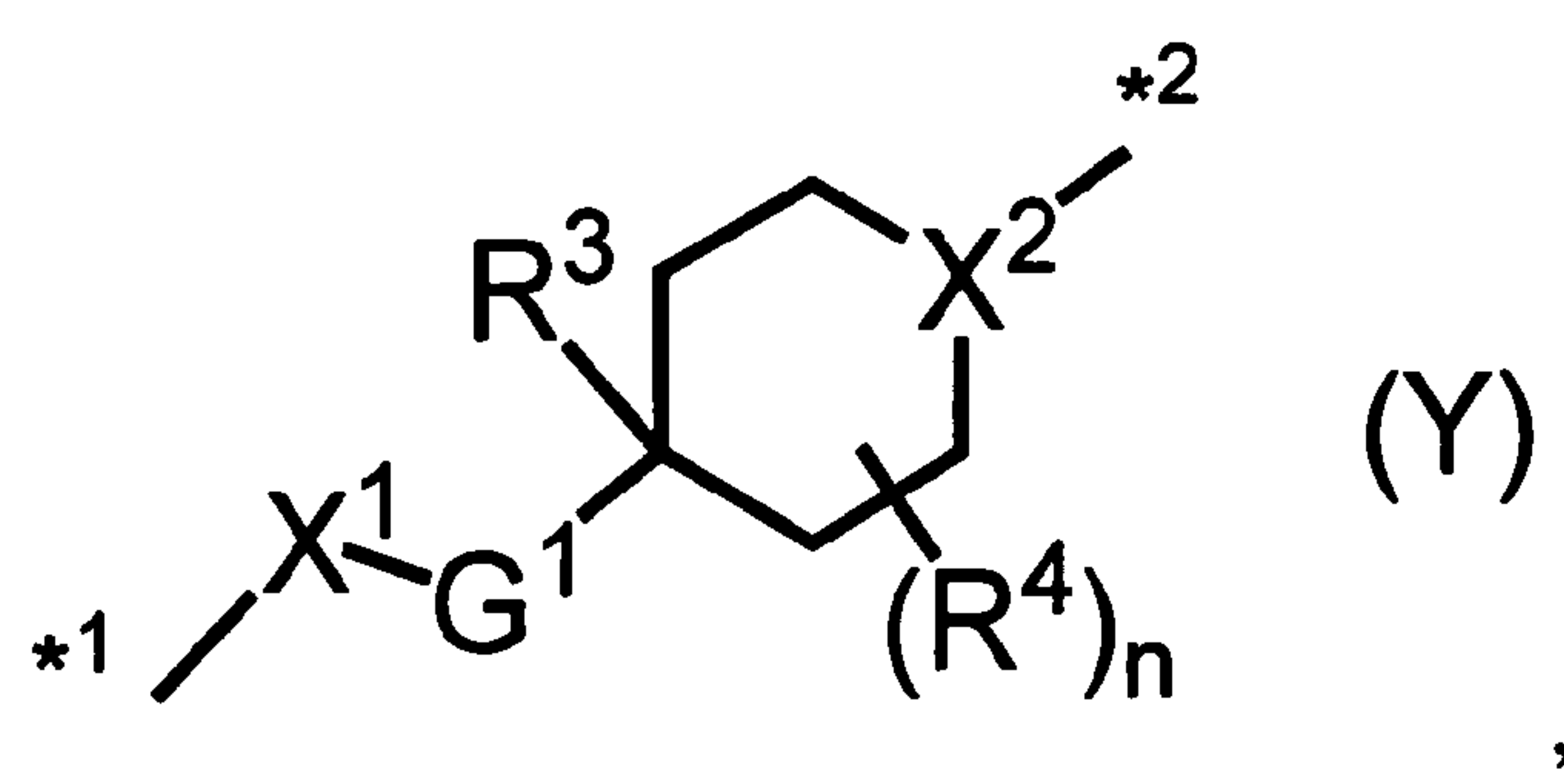
其中各符號與上述定義相同；

較佳為式(X1)、(X2)、(X3)、(X4)或(X5)之結構；及
更佳為選自下列式(X1-1)至(X5-1)所成群組的結構：

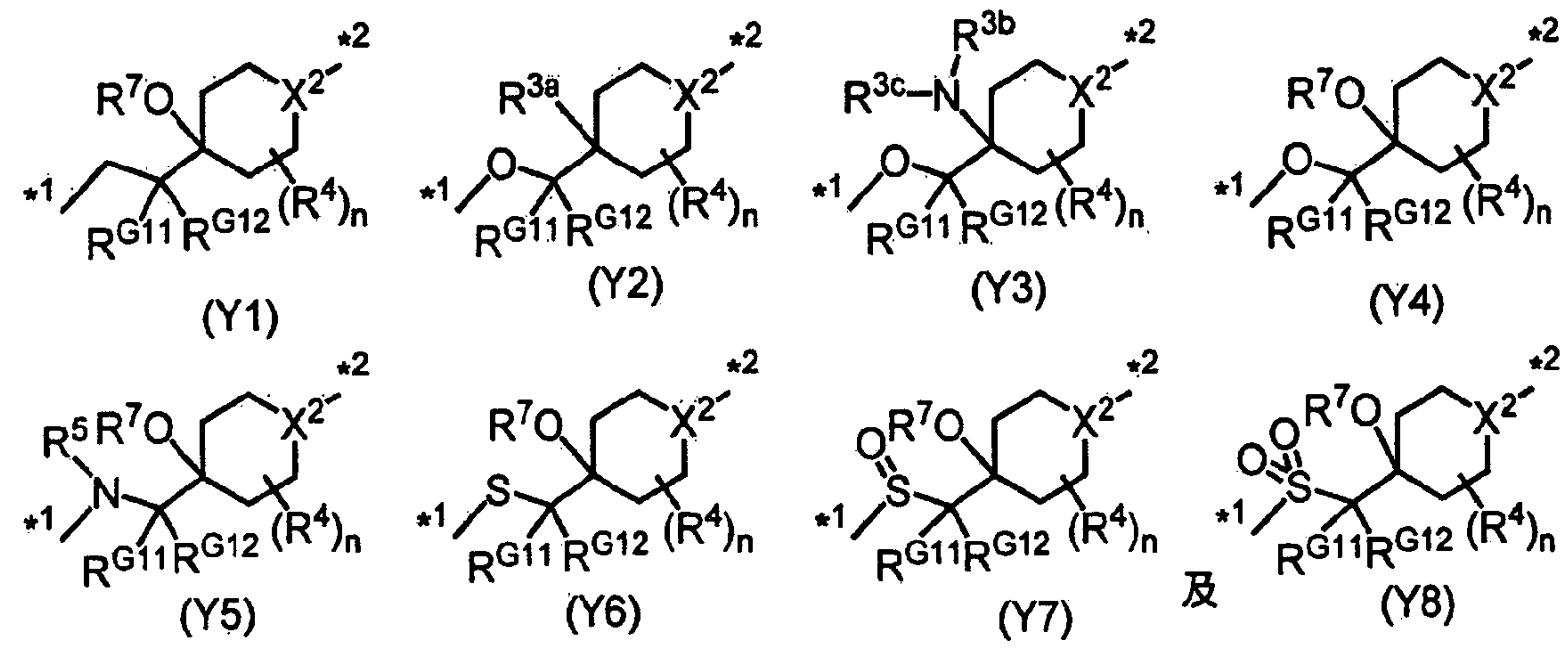


其中各符號與上述定義相同。

【0113】 通式(1)中，部分結構(Y)：

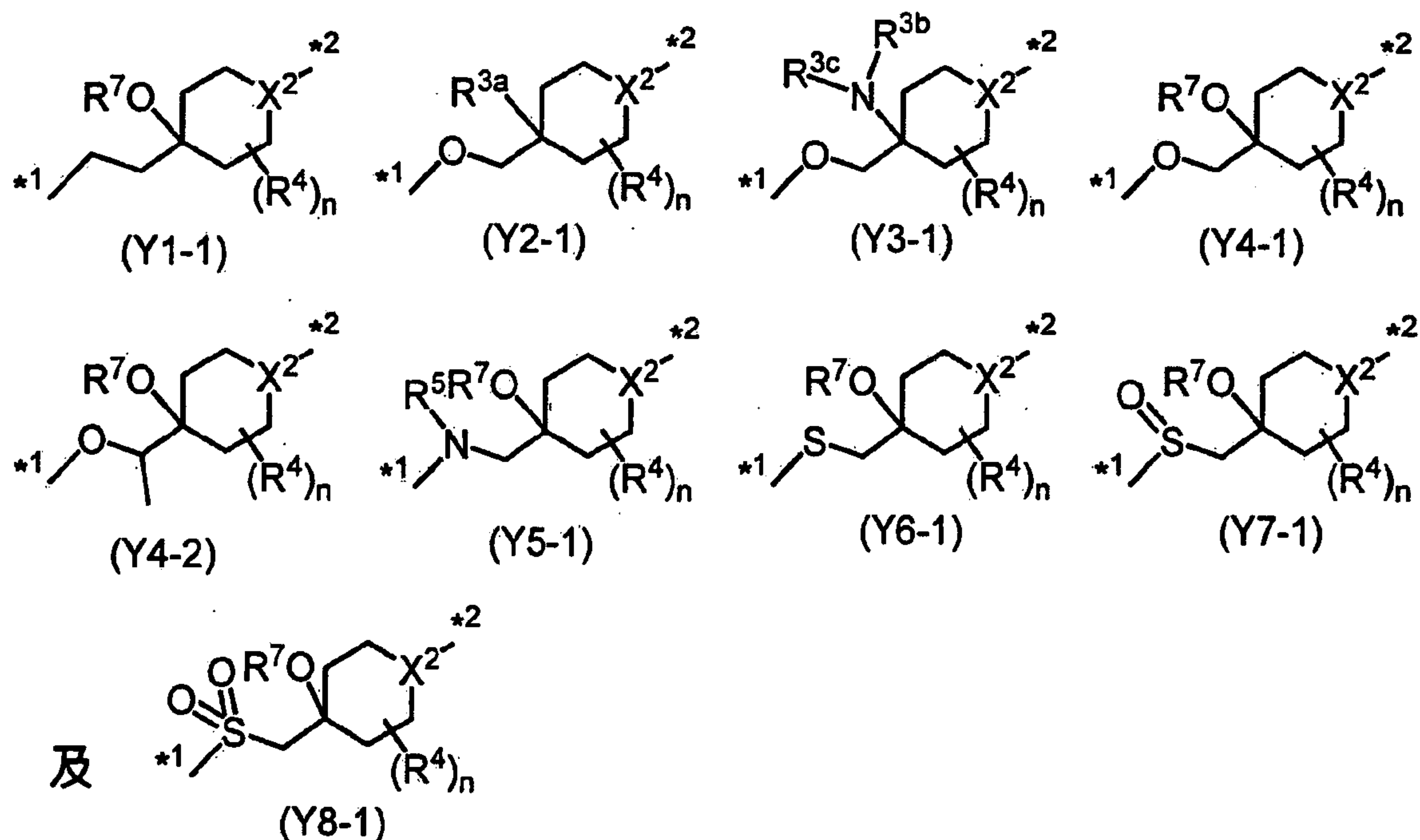


其中*1 為與式(X)的部分結構之鍵結點；*2 表示與環 A 之鍵結點；及其他符號與上述定義相同，較佳為選自下列式(Y1)至(Y8)所成群組的結構：



其中 R^{3a} 為 (1) 氫、(2) 羧基、(3) 鹵素 (如，氟)、(4) 可具有羥基的低碳烷基 (如，甲基) (如，羥基甲基) 或 (5) 氰基； R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立為 (1) 氫、(2) 低碳烷基 (如，甲基) 或 (3) $-C(=O)-R^6$ (如，甲氧基羰基、乙醯基、二甲基胺基乙醯基)；及其他符號與上述定義相同；

更佳為選自下列式(Y1-1)至(Y8-1)所成群組的結構：



其中各符號與上述定義相同。

【0114】 較佳具體例中，式(I)中，

部分結構(X)為選自式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-5)、(X1-6)、(X1-7)、(X2-1)、(X3-1)、(X4-1)及(X5-1)所成群組的結構；

部分結構(Y)為選自式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y4-2)、(Y5-1)、(Y6-1)、(Y7-1)及(Y8-1)所成群組的結構；

R^1 為(1)氫、(2)可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基的胺基(如，胺基)或(3)低碳烷基(如，甲基)；

R^2 為選自下列之取代基：(1)鹵素(如，氟、氯、溴、碘)、(2)可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基之胺基(如，胺基)、(3)低碳烷基(如，甲基、乙基)、(4)低碳烷氧基(如，乙氧基)及(5)羥基；

存在複數個 R^2 時各 R^2 可不相同；

R^5 為(1)氫、(2)低碳烷基(如，甲基)或(3)低碳烷醯基

(如，乙醯基)；

R^{3a} 為(1)氫、(2)羧基、(3)鹵素(如，氟)、(4)可具有 1 個或多個相同或不同羥基的低碳烷基(如，甲基)，(如，羥基甲基)或(5)氰基；

R^{3b} 及 R^{3c} 各自獨立為(1)氫、(2)低碳烷基(如，甲基)或(3)-C(=O)- R^6 (如，甲氧基羰基、乙醯基、二甲基胺基乙醯基)；

R^6 為(1)低碳烷氧基(如，甲氧基)或(2)可具有 1 個或多個相同或不同胺基的低碳烷基(如，甲基)而該胺基可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基(如，甲基)，(如，甲基、二甲基胺基甲基)；

R^7 為(1)氫、(2)胺基、(3)低碳烷醯基(如，乙醯基)或(4)低碳烷基(如，甲基)；

R^4 為選自下列之取代基：(1)可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基(如，甲基)之胺基(如，胺基、甲基胺基)、(2)鹵素(如，氟)、(3)氰基、(4)低碳烷基(如，甲基)、(5)側氧基、(6)-O- R^8 (如，羥基、甲氧基、4-甲氧基苯甲氧基、-O-PH(=O)OH)及(7) -O-C(=O)- R^9 (如，乙醯氧基、吡咩基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、乙胺基羰基氧基、3-羧基丙醯氧基)；

R^8 為(1)氫、(2)低碳烷基(如，甲基)、(3) -PH(=O)OH 或(4) 可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷氧基(如，甲氧基)之苄基(如，4-甲氧基苄基)；

R^9 為(1)低碳烷基(如，甲基)、(2)-G²-COOH(如，2-羧基

乙基)、(3)可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基(如，乙基)之胺基(如，乙基胺基)、(4)低碳烷氧基(如，乙氧基)或(5)吡咩基；

G^2 為低碳伸烷基(如， $-(CH_2)_2-$)；

n 為 0、1 或 2；

限制條件為當 n 為 2 或更多時，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可經取代在相同碳原子；

X^2 為 N 或 CH；

限制條件為當 X^2 為 CH 時，基團之 H 可經如上述定義之 R^4 置換，其中，複數個 R^4 在通式(1)中可彼此相同或不同；及

環 A 為

(1) 芳基，其較佳為(a1)苯基，可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴)；

(b) 氰基；

(c) 硝基；

(d) 羥基；

(e) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基、乙基、丙基、異丙基)：(i)鹵素(如，氟)、(ii)羥基、(iii)低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)及(iv)可具有 1 個或多個相同或不同鹵素(如，氟)的芳氧基(如，苯氧基)，(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、三氟甲基、羥基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基)；

(f) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷

氧基(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基)；
 (i)鹵素(如，氟)、(ii)可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷
 氧基(如，甲氧基)的低碳烷氧基(如，甲氧基、乙氧基)、(iii)
 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素(如，氟)的芳氧基(如，
 苯氧基)、(iv)可具有 1 個或多個相同或不同低碳烷基(如，
 甲基)而該低碳烷基可具有鹵素(如，氟)的雜環基(如，吡啶
 基)及(v)可具有 1 個或 2 個相同或不同低碳烷基(如，甲基)
 的胺基，(如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧
 基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙
 氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-
 氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲
 基胺基)乙氧基)；

(g) 低碳烷氧基羰基(如，乙氧基羰基)；

(h) 低碳烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)；

(i) 可具有 1 個或多個相同或不同鹵素(如，氟、氯)的芳
 基(如，苯基)(如，2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基)；

(j) 芳氧基(如，苯氧基)；及

(k) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的芳烷基
 氧基(如，苄基氧基)：(i)鹵素(如，氟、氯)、(ii)可具有 1
 個或多個相同或不同鹵素(如，氟)的低碳烷基(如，甲基)
 及(iii)可具有 1 個或多個相同或不同鹵素(如，氟)的低碳烷
 氧基(如，甲氧基)，(如，苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯
 苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三
 氟甲氧基)苄基氧基)；或

(2) 雜環基，其較佳為選自下列基團：(a2)吡啶基(如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、(a3)N-氧化吡啶基(如，N-氧化吡啶-2-基)、(a4)噻吩基(如，3-噻吩基)、(a5)喹啉基(如，2-喹啉基、6-喹啉基)、(a6)異喹啉基(如，1-異喹啉基)、(a7)苯并噻吩基(如，苯并[b]噻吩-5-基)、(a8)喹噁啉基(如，6-喹噁啉基)、(a9)苯并呋喃基(如，苯并[b]呋喃-5-基)、(a10)苯并二氧雜環戊烯基(如，苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基)、(a11)苯并噁唑基(如，2-苯并噁唑基)及(a12)苯并咪唑基(如，2-苯并咪唑基)，其可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基：

(a) 鹵素(如，氟、氯、溴、碘)；

(b) 氰基；

(c) 可具有獨立選自下列之 1 個或多個取代基的低碳烷基(如，甲基)：(i)鹵素(如，氟)及(ii)低碳烷氧基(如，甲氧基)，(如，甲基、三氟甲基、甲氧基甲基)；及

(d) 低碳烷氧基(如，乙氧基)。

【0115】 說明製備本發明化合物(1)之方法如下。可根據例如如下的方法製備本發明化合物(1)。以下之製備方法係用於說明之目的而製備化合物(1)的方法不限於此。

作為溶劑之"烴類"的實例包含，例如，脂族烴類例如己烷及戊烷；脂環烴類例如環戊烷及環己烷；芳香烴類例如苯及甲苯。

作為溶劑之"鹵化烴類"的實例包含，例如，氯仿、二氯甲烷。

作為溶劑之"醇類"的實例包含，例如，甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、第三丁醇。

作為溶劑之"醚類"的實例包含，例如，鏈狀醚類例如二乙醚、二異丙醚、二丁醚及二苯基醚；環狀醚類例如 1,4-二氧雜環己烷及四氫呋喃。

作為溶劑之"酯類"的實例包含，例如，乙酸乙酯、丙酸乙酯。

作為溶劑之"酮類"的實例包含，例如，丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮。

作為溶劑之"醯胺類"的實例包含，例如，N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮。

作為溶劑之"腈類"的實例包含，例如，乙腈、丙腈。

作為溶劑之"亞砷類"的實例包含，例如，二甲基亞砷。

【0116】 作為鹼之"鹼金屬氫氧化物類"的實例包含，例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻。

作為鹼之"鹼金屬氫化物類"的實例包含，例如，氫化鈉、氫化鉀、氫化銻。

作為鹼之"鹼金屬羧酸鹽類"的實例包含，例如，乙酸鈉、乙酸鉀、丁酸鈉。

作為鹼之"鹼金屬碳酸鹽類"的實例包含，例如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸鋰。

作為鹼之"鹼金屬碳酸氫鹽類"的實例包含，例如，碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫銻。

作為鹼之"鹼金屬磷酸鹽類"的實例包含，例如，磷酸

鈉、磷酸鉀。

作為鹼之"芳族胺類"的實例包含，例如，吡啶、二甲吡啶。

作為鹼之"三級胺類"的實例包含，例如，三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉、四甲基乙二胺、四甲基丙二胺、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯(二氮雜雙環十一烯)。

作為鹼之"金屬胺類"的實例包含，例如，二異丙基胺鋰、六甲基二矽疊氮化鋰。

作為鹼之"金屬烷氧化物類"的實例包含，例如，甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧鈉、第三丁氧鉀、苯氧鈉。

【0117】 "羥基之保護基"的實例包含，但不限於，任何使用於有機合成化學領域的羥基之保護基，及包含，例如，烷基(如，甲基、乙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、羥基甲基、2-羥基乙基、乙醯基甲基)；烯基(如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基)；炔基(如，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基)；甲醯基；烷基(烯基)羰基類(如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基(pentanoyl)、三甲基乙醯基、戊醯基(valeryl)、異戊醯基(isovaleryl)、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、異巴豆醯基、(E)-2-甲基-2-丁烯醯基)；芳基羰基(如，苄醯基、 α -萘甲醯基、 β -萘甲醯基、2-溴

苄醯基、4-氯苄醯基、2,4,6-三甲基苄醯基、4-甲苄醯基、4-甲氧苄醯基、4-硝基苄醯基、2-硝基苄醯基、2-(甲氧基羰基)苄醯基、4-苯基苄醯基)；烷氧基羰基(如，甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽基乙氧基羰基、9-芡基甲基氧基羰基)；四氫(硫代)哌喃基(呋喃基)(如，四氫哌喃-2-基、3-溴四氫哌喃-2-基、4-甲氧基四氫哌喃-4-基、四氫硫代哌喃-2-基、4-甲氧基四氫硫代哌喃-4-基、四氫呋喃-2-基、四氫硫代呋喃基-2-基)；矽基(如，三甲基矽基、三乙基矽基、異丙基二甲基矽基、第三丁基二甲基矽基、甲基二異丙基矽基、甲基二第三丁基矽基、三異丙基矽基、二苯基甲基矽基、二苯基丁基矽基、二苯基異丙基矽基、苯基二異丙基矽基)；烷氧基甲基(如，甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、第三丁氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基)；烷氧基乙基(如，1-乙氧基乙基、1-(異丙氧基)乙基)；鹵化乙基(如，2,2,2-三氯乙基)；芳烷基(如，苄基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、9-蒽基甲基、4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基)；烯氧基羰基(如，乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基)；芳烷基氧基羰基(如，苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基

苄基氧基羰基、4-硝基苄基氧基羰基)。

【0118】 "羧基之保護基"的實例包含，但不限於，任何使用於有機合成化學領域的羧基之保護基，及包含，例如，與上述"羥基之保護基"中說明之"烷基"、"烯基"、"炔基"、"芳烷基"及"矽基"之類似基團。

【0119】 "胺基之保護基"的實例包含，但不限於，任何使用於有機合成化學領域的胺基之保護基，及包含，例如，與上述"羥基之保護基"中說明之"烷基(烯基)羰基"、"芳基羰基"、"烷氧基羰基"、"矽基"、"芳烷基"、"烯氧基羰基"及"芳烷基氧基羰基"之類似基團。

【0120】 "末端乙炔之保護基"的實例包含，但不限於，任何使用於有機合成化學領域的末端乙炔之保護基，及包含，例如，與上述"羥基的保護基"中說明之"矽基"之類似基團。

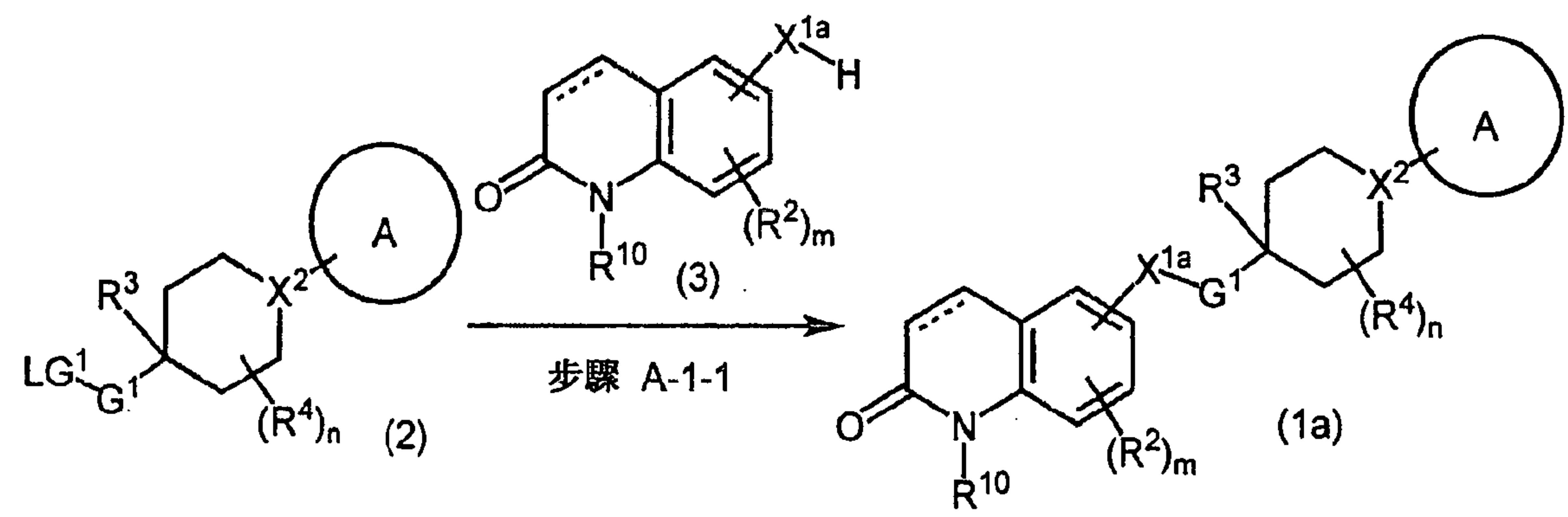
【0121】 "脫離基"的實例包含，例如，鹵素(如，氯、溴、碘)、烷基磺醯基氧基(如，甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、三氟甲基磺醯基氧基)、芳基磺醯基氧基(如，苯磺醯基氧基、對甲苯磺醯基氧基、2,4,6-三甲基苯磺醯基氧基、2-硝基苯磺醯基氧基、4-硝基苯磺醯基氧基)。

【0122】 為了避免疑問而證實上述之一般說明中，以通常的方式對有關化合物、方法及組成物之不同特點的一般偏好及選擇的建議構成不同特點之一般偏好及選擇之一般組合的建議，只要是可組合的及可相容的並且在相同上下文中提出。

【0123】

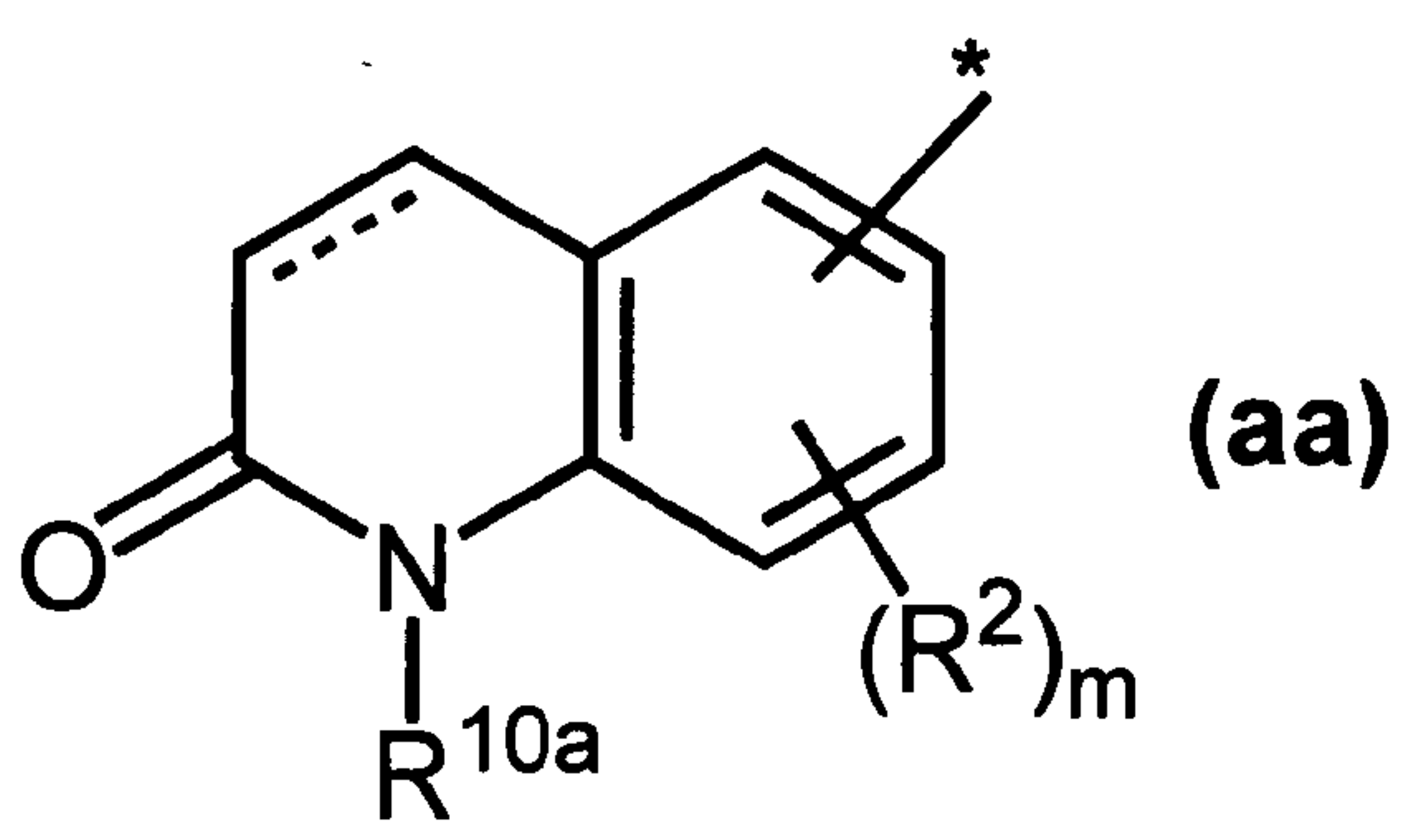
[製備方法 A：一般合成途徑 1]

方案 A-1

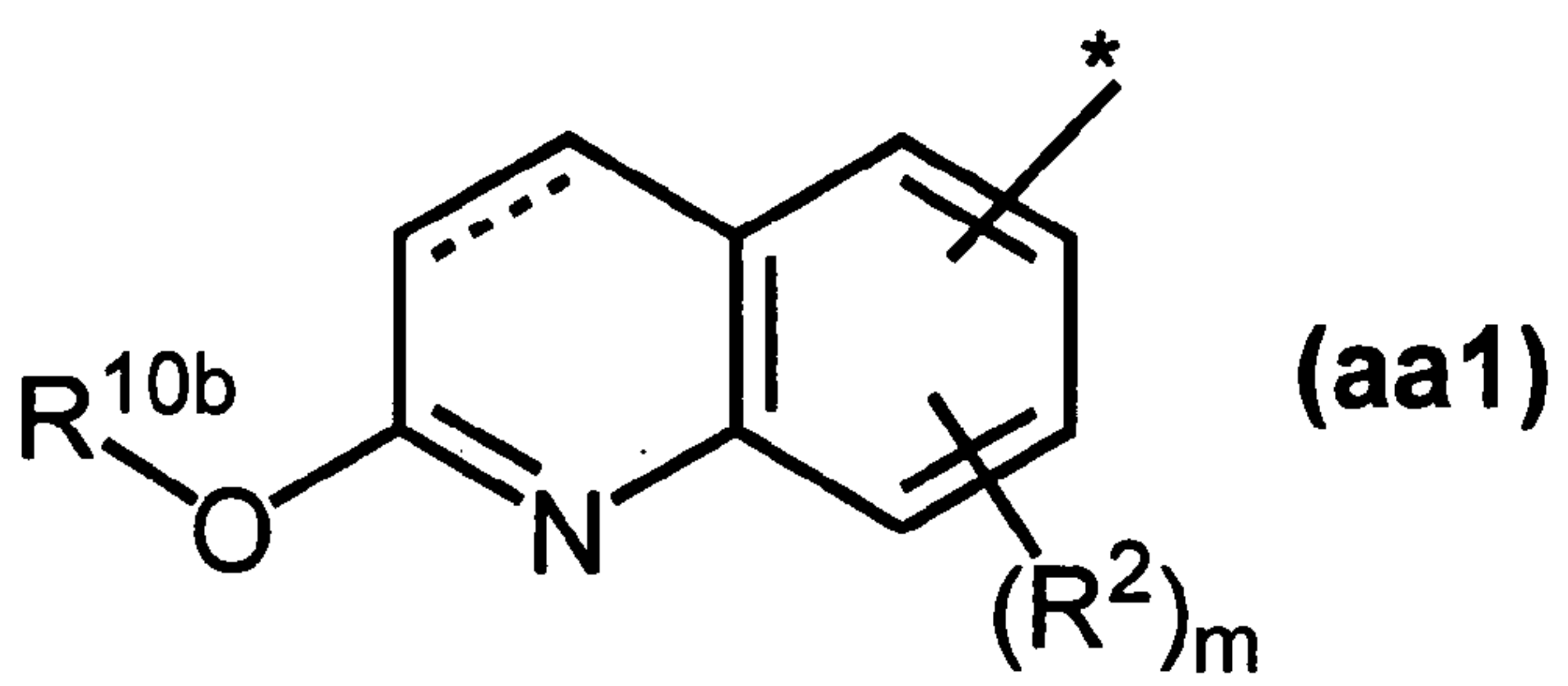


其中 X^{1a} 表示 -O-、-N(R^5)-或 -S-； R^{10} 表示氫原子或胺基保護基； LG^1 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0124】 具有 R^{10} 之化合物中，醯胺之互變異構物係並非保護具有 R^{10} 之醯胺的胺基，而為可保護亞胺酸(其羥基)。即，式(aa)表示之次結構：



其中 R^{10a} 表示胺基保護基；*表示與 X^{1a} (X^1)之鍵結點；及其他符號如上述所定義，可為式(aa1)：



其中 R^{10b} 表示低碳烷基；及其他符號如上述所定義。

【0125】

(步驟 A-1-1 : (2)+(3)->(1a))

式(1)表示之化合物中，例如，在鹼存在下及惰性溶劑中使化合物(2)與化合物(3)反應，可得到化合物(1a)。

化合物(3)的使用量相對於化合物(2)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

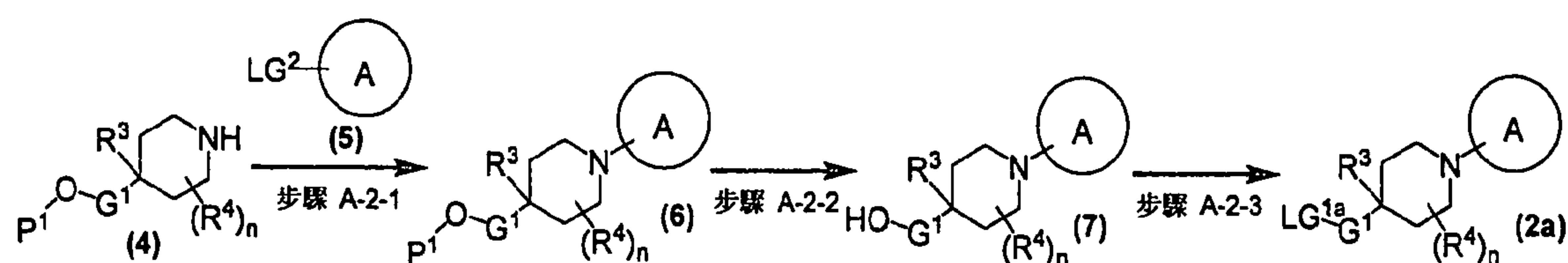
鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(2)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0126】

方案 A-2



其中 LG^2 及 LG^{1a} 各自獨立表示脫離基； P^1 表示羥基保護基；及其他符號如上述所定義。

【0127】

(步驟 A-2-1 : (4)+(5)->(6))

例如，在鹼存在下及惰性溶劑中使化合物(4)與化合物(5)反應，可得到化合物(6)。化合物(5)的使用量相對於化合物(4)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類、烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(4)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

需要時可使用過渡金屬催化劑。

過渡金屬催化劑的實例包含，例如，鈀催化劑例如乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈀(0)、苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑-2-基亞基]鈀(II)及苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑啉基亞基]鈀(II)；銅催化劑例如碘化銅(I)及氧化銅(I)；銻催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(III)；鎳催化劑例如四(三苯基膦)鎳(0)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。過渡金屬催化劑使用量相對於化合物(4)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可添加配位基。配位基的實例包含，例如，三苯基膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、4,5'-雙(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配位基使用量相對於化合物(4)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0128】

(步驟 A-2-2：(6)->(7))

可使化合物(6)進行去保護反應而得到化合物(7)。

可使用任何已知反應作為去保護反應，例如，當 P¹ 為矽基時，可在惰性溶劑中在氟化物源或酸存在下使化合物(6)進行去保護而得到化合物(7)。

氟化物源的實例包含四丁基氟化銨、氫氟酸及氟化銻。氟化物源使用量相對於化合物(6)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物

(6)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0129】

(步驟 A-2-3：(7)->(2a))

式(2)表示之化合物中，可使用任何已知方法經由轉換化合物(7)中之羥基成脫離基而得到化合物(2a)。

例如，當化合物(2a)中的脫離基為烷基磺醯基氧基或芳基磺醯基氧基時，可使化合物(7)與相應磺酸酐(例如三氟甲烷磺酸酐)或磺醯鹵化物(例如苯磺醯氯、對甲苯磺醯氯及甲基磺醯基氯)等在惰性溶劑中在鹼存在下反應而提供化合物(2a)。磺酸酐或磺醯鹵化物的使用量相對於化合物(7)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(7)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

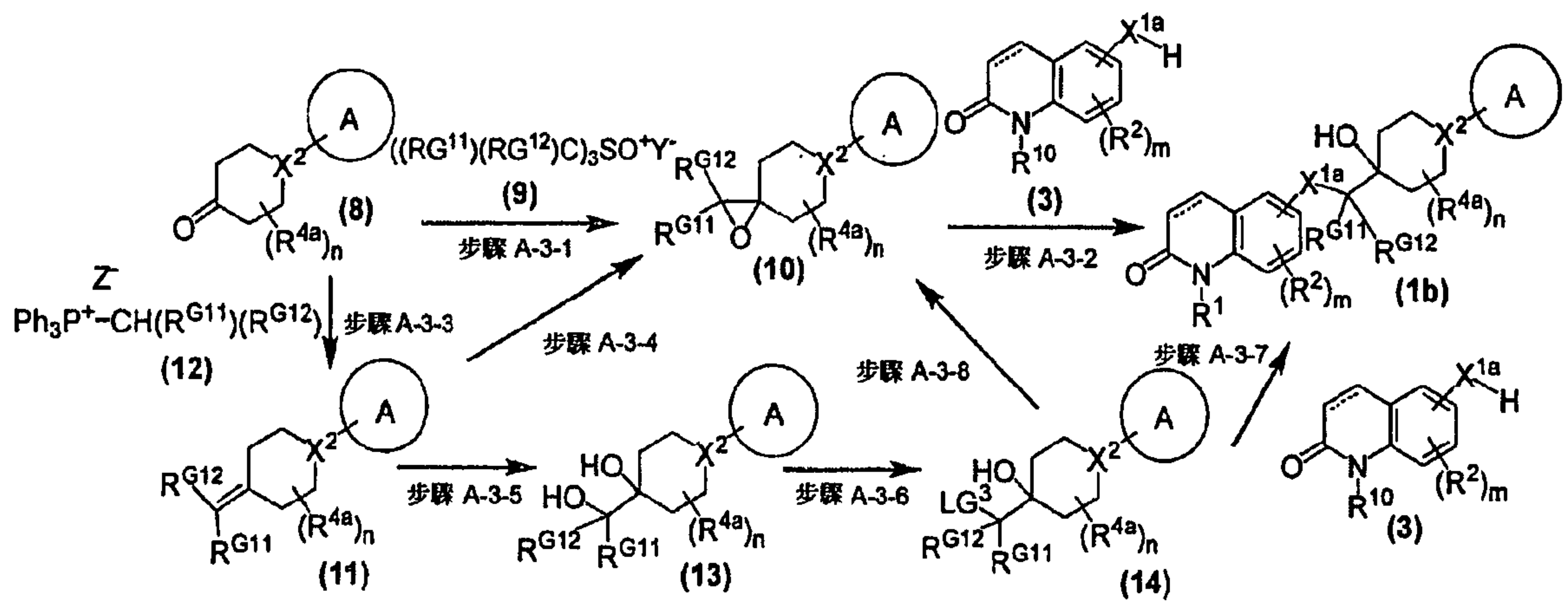
惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使

用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0130】

方案 A-3



其中各 R^{4a} 獨立表示視需要具有 1 個或多個低碳烷基的胺基、鹵素原子、氰基、低碳烷基、 $-O-R^8$ 或 $-O-C(=O)-R^9$ ； Y^- 及 Z^- 各自獨立表示鹵素離子； LG^3 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0131】

(步驟 A-3-1：(8)+(9)->(10))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8)與化合物(9)反應(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反應)而得到化合物(10)。

化合物(9)使用量相對於化合物(8)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷

酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(8)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可添加鹽。

鹽的實例包含，例如，鹵化鹼金屬類例如氟化銫、氯化銫、溴化銫、碘化銫、氟化鉀、氯化鉀、溴化鉀、碘化鉀、氟化鈉、氯化鈉、溴化鈉、碘化鈉、氟化鋰、氯化鋰、溴化鋰及碘化鋰。鹽使用量相對於化合物(8)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0132】

(步驟 A-3-2：(10)+(3)->(1b))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下或酸存在下使化合物(10)與化合物(3)反應而得到化合物(1b)。

化合物(3)的使用量相對於化合物(10)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷

酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(10)通常為 0.01 至 10 莫耳當量，較佳為 0.1 至 5 莫耳當量。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(10)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0133】

(步驟 A-3-3：(8)+(12)->(11))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8)與化合物(12)反應(威悌(Wittig)反應)而得到化合物(11)。

化合物(12)使用量相對於化合物(8)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫化物類、金屬胺類、金屬烷氧化物類及有機鋰試劑，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(8)通常為 1

至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類及醚類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0134】

(步驟 A-3-4：(11)->(10))

例如，可在惰性溶劑中在氧化劑存在下使化合物(11)反應而得到化合物(10)。

氧化劑的實例包含無機過氧化物類(例如過氧化氫、次氯酸鈉及過碘酸鈉)、有機過氧化物類(例如間氯過氧苯酸、過氧苯酸、過氧乙酸及三氟過氧乙酸)及二氧雜環丙烷類(例如二甲基二氧雜環丙烷)。氧化劑使用量相對於化合物(11)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用鹼。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(11)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0135】

(步驟 A-3-5：(11)->(13))

例如，可在惰性溶劑中在四氧化鐵及再氧化劑存在下使化合物(11)反應而得到化合物(13)。

四氧化鐵使用量相對於化合物(11)通常為 0.01 至 0.5 莫耳當量。而且，可使用鐵酸鉀($K_2OsO_2(OH)_4$)作為四氧化鐵的替代物。此外，亦可使用其中四氧化鐵支撐在耐溶劑聚合物上的固定化催化劑。固定化催化劑的實例包含 "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)"(商標名)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

再氧化劑的實例包含，例如，N-甲基嗎啉氧化物、三甲基胺氧化物、第三丁基過氧化氫及鐵氰化鉀($K_3Fe(CN)_6$)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。再氧化劑使用量相對於化合物(11)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0136】

(步驟 A-3-6：(13)->(14))

可經由轉換化合物(13)中的特定羥基成脫離基而得到化合物(14)。該反應可在與上述步驟 A-2-3 類似之條件下進行。

【0137】

(步驟 A-3-7：(14)+(3)->(1b))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(14)與化合物(3)反應而得到化合物(1b)。該反應可在與上述步驟 A-1-1 類似之條件下進行。

【0138】

(步驟 A-3-8：(14)->(10))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(14)反應而得到化合物(10)。

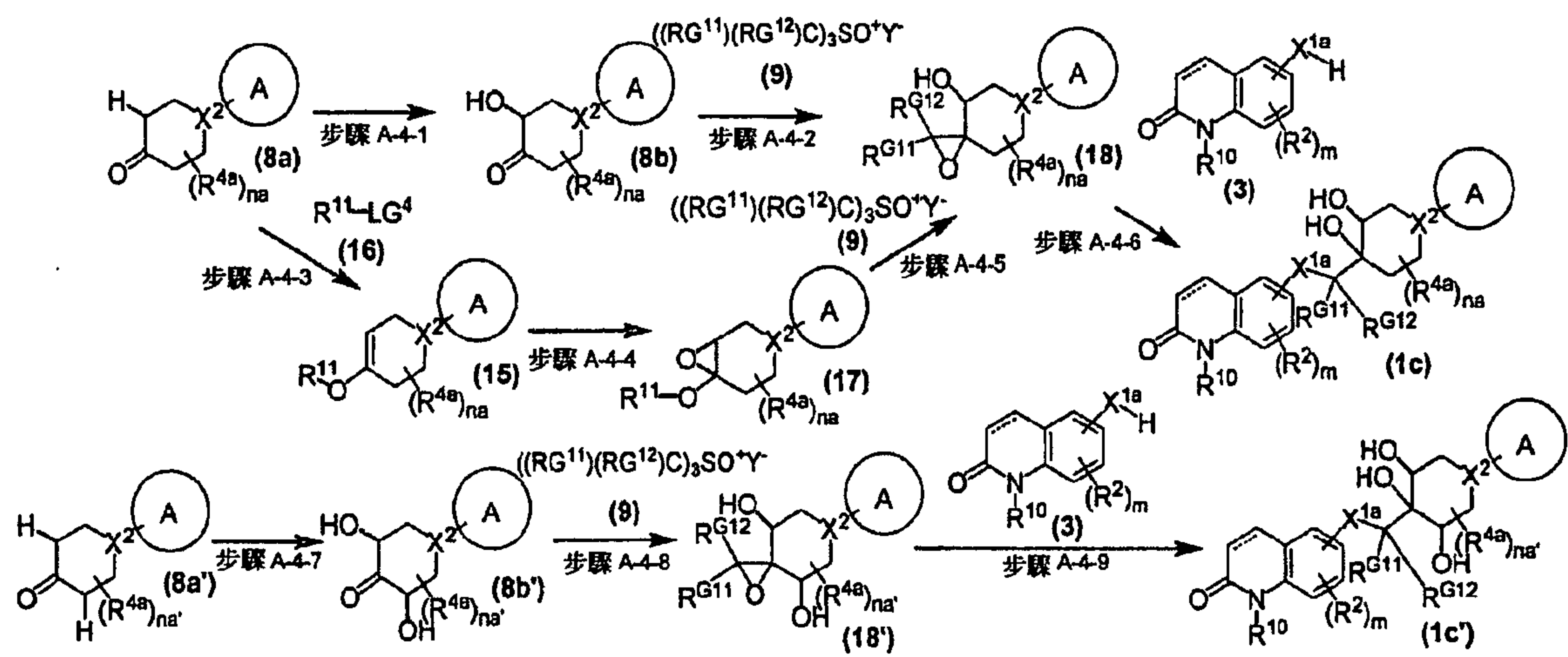
鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(14)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0139】

方案 A-4



其中 R¹¹ 表示三-低碳烷基-矽基；LG⁴ 表示脫離基；na 為 0 至 7 的整數；na' 為 0 至 6 的整數；及其他符號如上述所定義。

【0140】

(步驟 A-4-1：(8a)->(8b))

式(8)表示之化合物中，例如，可經由在惰性溶劑中在脯胺酸或其衍生物之催化劑存在下進行 α-胺氧化使化合物(8a)與亞硝基化合物反應，隨後在硫酸銅(II)催化劑存在下經水解而得到化合物(8b)。

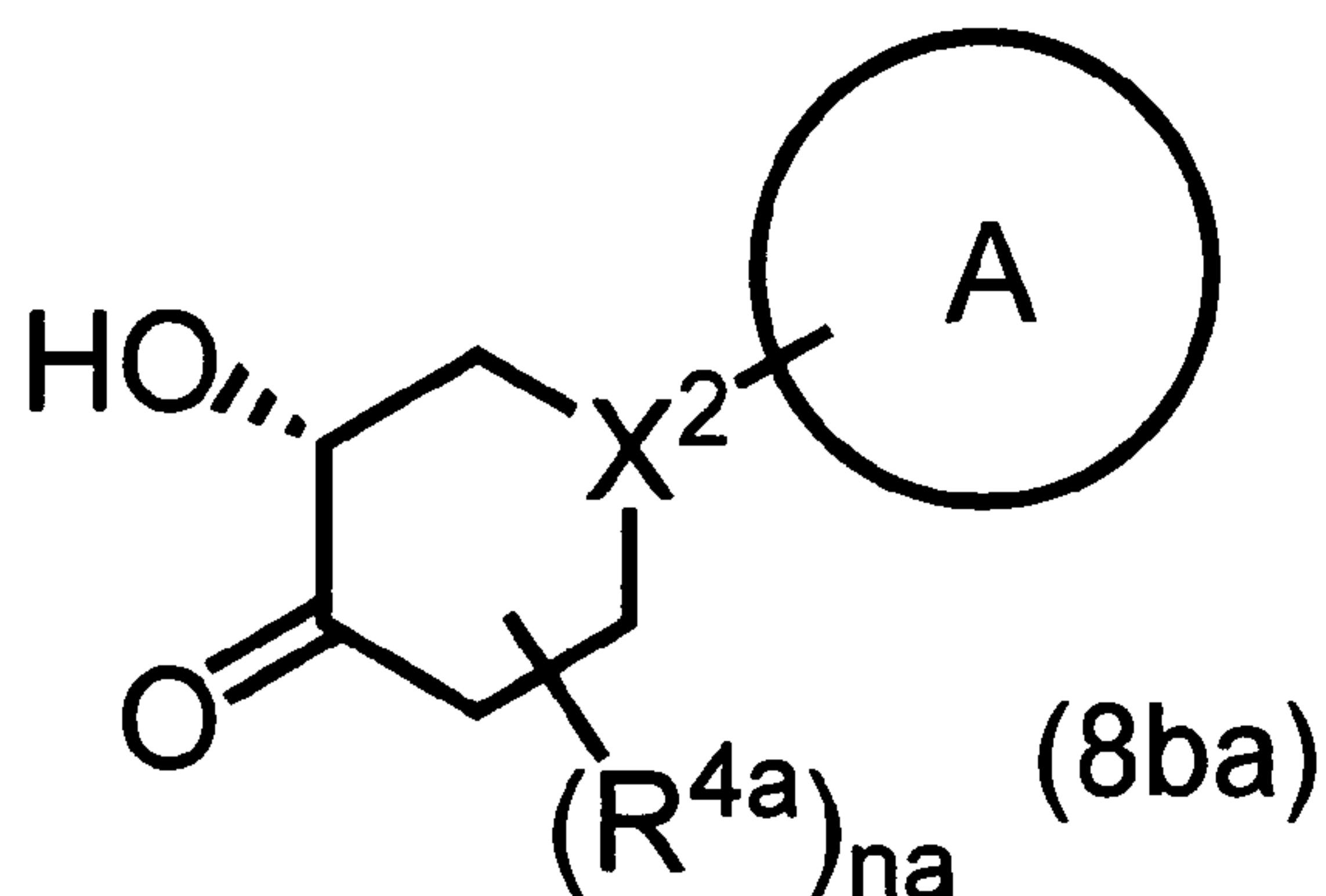
硫酸銅(II)使用量相對於化合物(8a)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

亞硝基化合物的實例包含視需要具有 1 個或多個取代基的亞硝基苯。亞硝基化合物使用量相對於化合物(8a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 2 莫耳當量。

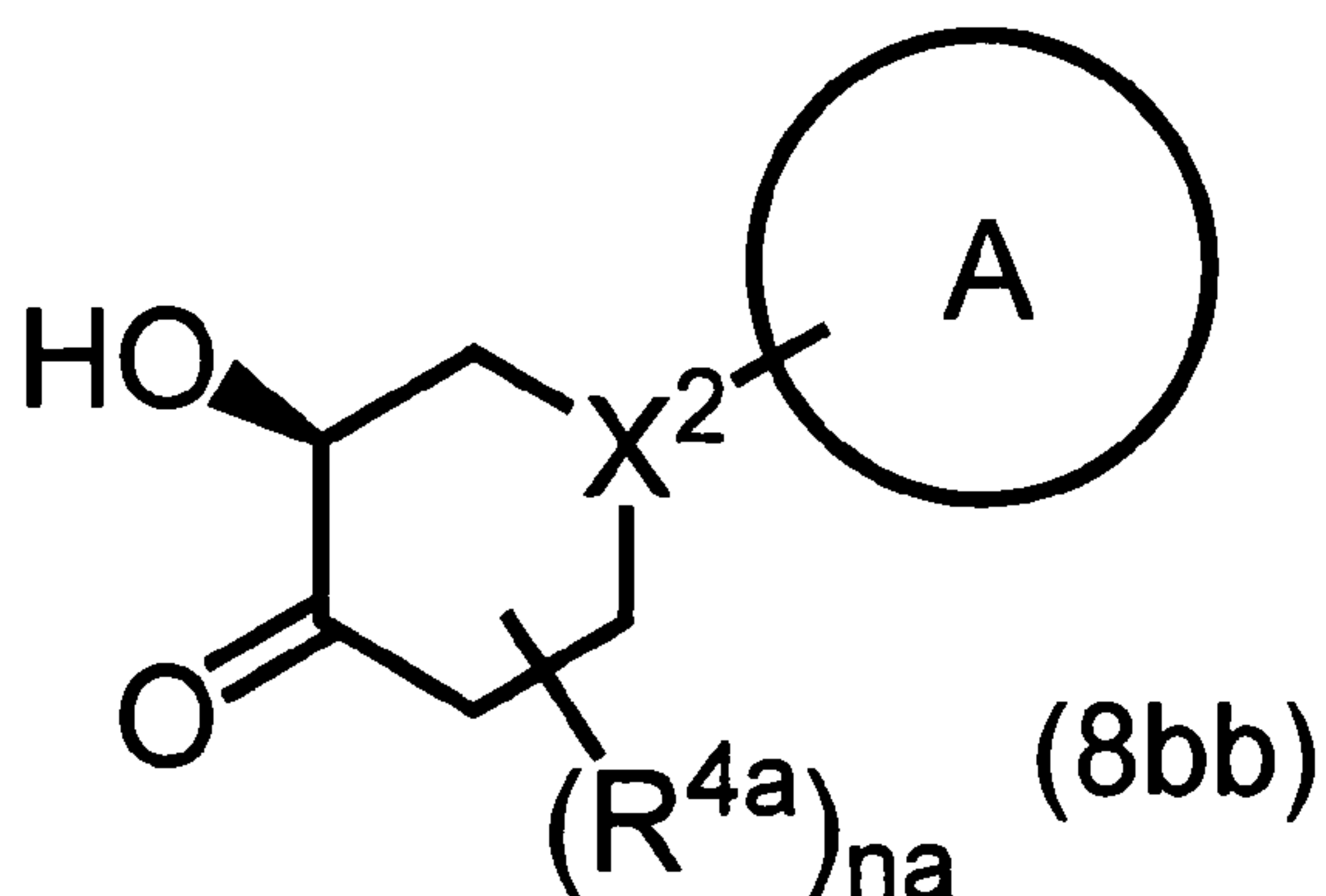
脯胺酸或其衍生物的實例包含 LD-脯胺酸及 5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑。脯胺酸或其衍生物使用量相對於化合物

(8a)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，使用 L-脯氨酸及(S)-5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑等作為脯氨酸或其衍生物，一般，主要可得到如化合物(8b)的式(8ba)表示之化合物：



替代地，使用 D-脯氨酸及(R)-5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑等作為脯氨酸或其衍生物，一般，主要可得到如化合物(8b)的式(8bb)表示之化合物：



惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、醯胺類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0141】

(步驟 A-4-2：(8b)+(9)->(18))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8b)與化合物(9)反應(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反應)而得到化合物(18)。該反應可在與上述步驟 A-3-1 類似之條件下進行。

【0142】

(步驟 A-4-3：(8a)+(16)->(15))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8a)與化合物(16)反應而得到化合物(15)。

化合物(16)使用量相對於化合物(8a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可添加碘化鈉。碘化鈉使用量相對於化合物(8a)通常為 0.01 至 10 莫耳當量，較佳為 0.1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(8a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

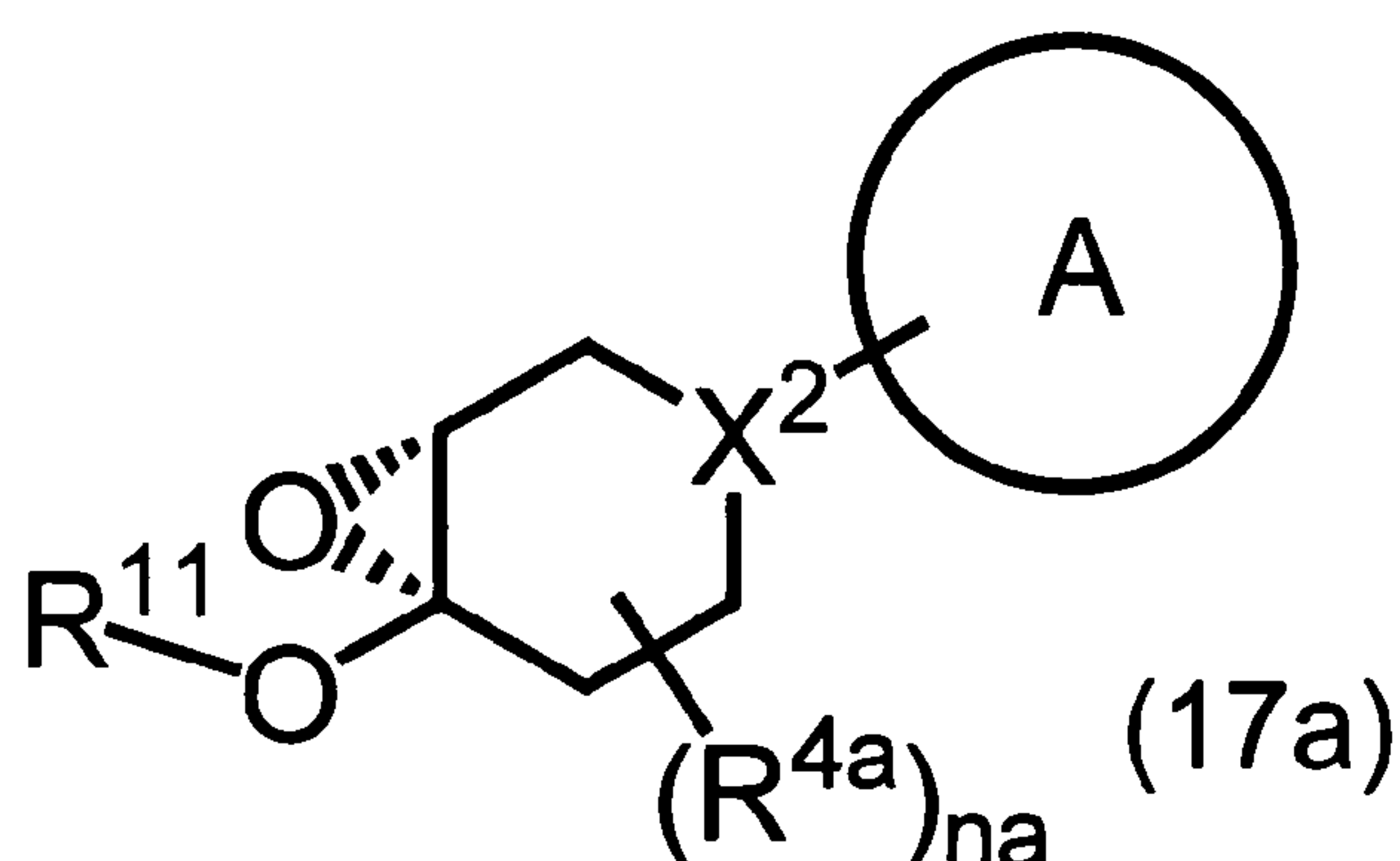
【0143】

(步驟 A-4-4：(15)->(17))

例如，可在惰性溶劑中在氧化劑存在下使化合物(15)反應而得到化合物(17)。

氧化劑的實例包含無機過氧化物類(例如過氧化氫、次氯酸鈉及過碘酸鈉)、有機過氧化物類(例如間氯過氧苯酸、過氧苯酸、過氧乙酸及三氟過氧乙酸)及二氧雜環丙烷類(例如二甲基二氧雜環丙烷)。氧化劑使用量相對於化合物(15)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，使用史氏(Shi)環氧化催化劑(1-O,2-O:4-O,5-O-二異丙基亞基- β -D-赤型-2,3-己二酮-2,6-哌喃糖)進行史氏(Shi)不對稱環氧化，主要可得到，式(17a)：



其中各符號與上述化合物(17)定義相同。史氏(Shi)環氧化催化劑使用量相對於化合物(15)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，使用酮化合物例如史氏(Shi)環氧化催化劑時，可使用氧化助劑置換氧化劑。氧化助劑的實例包含 Oxone(註冊商標名)。氧化助劑使用量相對於化合物(15)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用鹼。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(15)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可加入添加劑。添加劑的實例包含乙二胺四乙酸二鈉鹽。添加劑使用量相對於化合物(15)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0144】

(步驟 A-4-5：(17)+(9)->(18))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(17)與化合物(9)反應(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反應)而得到化合物(18)。該反應可在與上述步驟 A-3-1 類似之條件下進行。

【0145】

(步驟 A-4-6：(18)+(3)->(1c))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(18)與化合物(3)反應而得到化合物(1c)。該反

應可在與上述步驟 A-3-2 類似之條件下進行。

【0146】

(步驟 A-4-7 : (8a')->(8b'))

式(8)表示之化合物中，經由在惰性溶劑中在脯胺酸或其衍生物之催化劑存在下進行 α -胺羥基化使化合物(8a')與亞硝基化合物反應，隨後在硫酸銅(II)催化劑存在下經水解而得到化合物(8b')。該反應可在與上述步驟 A-4-1 類似之條件下進行。亞硝基化合物使用量相對於化合物(8a')通常為 2 至 10 莫耳當量，較佳為 2 至 5 莫耳當量。

【0147】

(步驟 A-4-8 : (8b')+(9)->(18'))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(8b')與化合物(9)反應(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反應)而得到化合物(18')。該反應可在與上述步驟 A-3-1 類似之條件下進行。

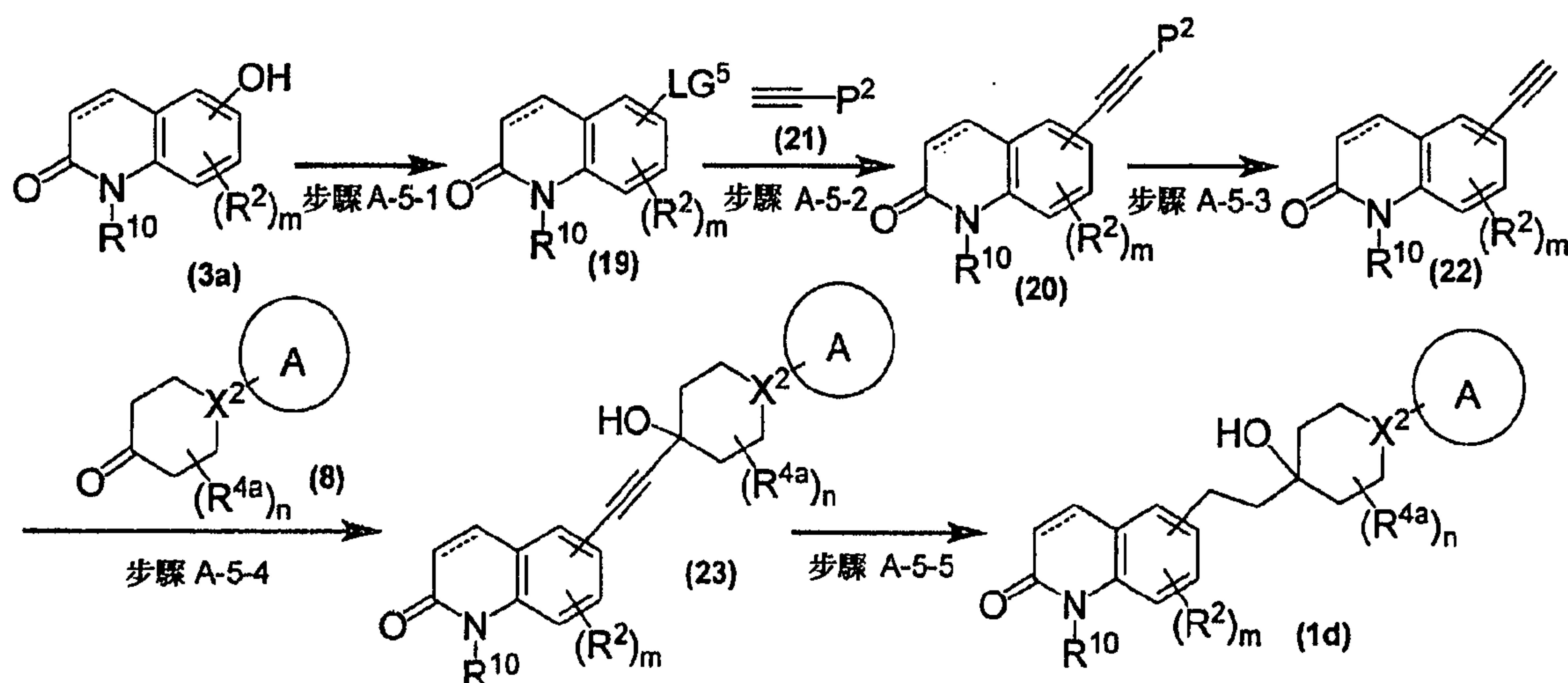
【0148】

(步驟 A-4-9 : (18')+(3)->(1c'))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(18')與化合物(3)反應而得到化合物(1c')。該反應可在與上述步驟 A-3-2 類似之條件下進行。

【0149】

方案 A-5



其中 LG^5 表示脫離基； P^2 表示末端乙炔基上的保護基；及其他符號如上述所定義。

【0150】

(步驟 A-5-1：(3a)->(19))

可使用任何已知方法經由轉換化合物(3a)中之羥基成脫離基而得到化合物(19)。例如，該反應可在與上述步驟 A-2-3 類似之條件下進行。

【0151】

(步驟 A-5-2：(19)+(21)->(20))

例如，可在惰性溶劑中，在鹼及過渡金屬催化劑存在下使化合物(19)與化合物(21)反應而得到化合物(20)。化合物(21)使用量相對於化合物(19)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼

使用量相對於化合物(19)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

過渡金屬催化劑的實例包含，例如，鈀催化劑例如乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈀(0)、苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑-2-基亞基]鈀(II)及苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑啉基亞基]鈀(II)；銅催化劑例如碘化銅(I)及氧化銅(I)；銻催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(III)；鎳催化劑例如四(三苯基膦)鎳(0)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。過渡金屬催化劑使用量相對於化合物(19)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可添加配位基。配位基的實例包含，例如，三苯基膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、4,5'-雙(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配位基使用量相對於化合物(19)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0152】

(步驟 A-5-3 : (20)->(22))

可使化合物(20)進行去保護反應而得到化合物(22)。

可使用任何已知反應作為去保護反應，例如，當 P^2 為矽基時，可在氟化物源或酸存在下化合物(20)進行去保護而得到化合物(22)。

氟化物源的實例包含四丁基氟化銨、氫氟酸及氟化銻。氟化物源使用量相對於化合物(20)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；有機酸類例如甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(20)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0153】

(步驟 A-5-4 : (22)+(8)->(23))

可在惰性溶劑中用鹼處理化合物(22)，隨後與化合物(8)反應而得到化合物(23)。

化合物(8)使用量相對於化合物(22)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬醯胺類、有機鋰試劑及二級或三級烷基之格里納(Grignard)試劑，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(22)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

二級或三級烷基之格里納試劑的實例包含例如，異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂及第三丁基溴化鎂。有機鋰試劑的實例包含，例如，異丙基鋰、丙基鋰及第三丁基鋰。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0154】

(步驟 A-5-5：(23)->(1d))

式(1)表示之化合物中，例如，可在氫源及金屬催化劑存在下，在惰性溶劑中使化合物(23)進行還原反應而得到化合物(1d)。

氫源的實例包含，例如，氫氣、甲酸、甲酸鈉、甲酸鉍、環己烯、次磷酸鹽及聯胺。使用氫氣作為氫源時，可在氫氣壓力為約 1 至 10 atm 下進行反應。另一種氫源的使用量相對於化合物(23)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

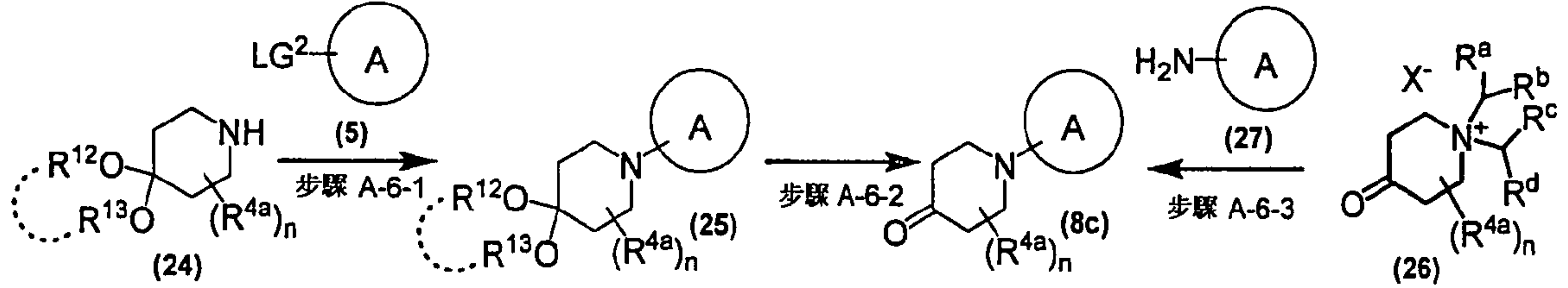
金屬催化劑的實例包含，例如，鈀碳、鈀黑、氯化鈀、氫氧化鈀碳、氧化鉑、鉑黑、鉑-鈀、鉑-碳、雷氏鎳及雷氏鈷。金屬催化劑使用量相對於化合物(23)通常為 0.001 至 1000 莫耳當量，較佳為 0.01 至 100 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0155】

方案 A-6



其中 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立表示低碳烷基，或 R^{12} 及 R^{13} 可聯合形成縮醛環； R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 各自獨立表示氫原子、視需要具有 1 個或多個取代基的低碳烷基、視需要具有 1 個或多個取代基的低碳烯基、視需要具有 1 個或多個取代基的低碳烷氧基羰基及視需要具有 1 個或多個取代基的芳基，或羧基； X^- 表示惰性陰離子例如鹵化物離子；及其他符號如上述所定義。

【0156】

(步驟 A-6-1：(24)+(5)->(25))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(24)與化合物(5)反應而得到化合物(25)。該反應可在與上述步驟A-2-1類似之條件下進行。

【0157】

(步驟 A-6-2：(25)->(8c))

式(8)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(25)，而得到化合物(8c)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(25)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酮類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0158】

(步驟 A-6-3：(26)+(27)->(8c))

式(8)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中使化合物(26)與化合物(27)反應而得到化合物(8c)。

化合物(27)使用量相對於化合物(26)通常為 0.1 至 10

莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

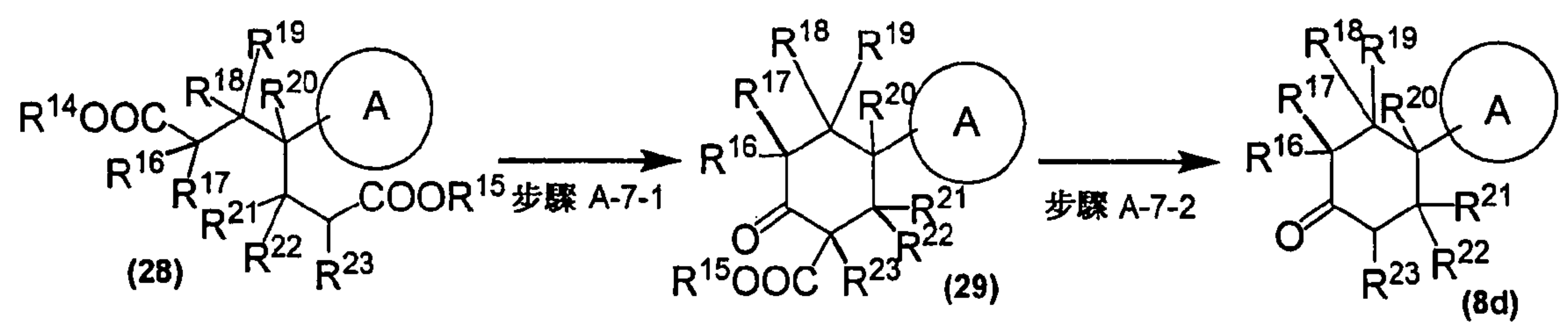
此外，如需要可加入添加劑。添加劑的實例包含，例如，乙酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、脯胺酸、硫脲三級胺、乙酸。添加劑使用量相對於化合物(26)通常為 0.01 至 10 莫耳當量，較佳為 0.02 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，水、醇類、烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0159】

方案 A-7



其中 R¹⁴ 及 R¹⁵ 各自獨立表示低碳烷基；R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹ 及 R²² 各自獨立表示氫原子、視需要具有 1 個或多個低碳烷基的胺基、鹵素原子原子、氰基、低碳烷基、-O-R⁸ 或 -O-C(=O)-R⁹；R²³ 表示氫原子、氰基或低碳烷基；及其他符號如上述所定義。

【0160】

(步驟 A-7-1：(28)->(29))

例如，可在鹼存在下在惰性溶劑中使化合物(28)進行

克來森(Claissen)縮合反應而得到化合物(29)。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(28)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0161】

(步驟 A-7-2：(29)->(8d))

例如，可在惰性溶劑中使化合物(29)進行脫二氧化碳反應而得到化合物(8d)。

如需要可添加酸、鹼或鹽。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷

酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

鹽的實例包含，例如，鹵化鹼金屬類例如氟化銫、氯化銫、溴化銫、碘化銫、氟化鉀、氯化鉀、溴化鉀、碘化鉀、氟化鈉、氯化鈉、溴化鈉、碘化鈉、氟化鋰、氯化鋰、溴化鋰及碘化鋰。

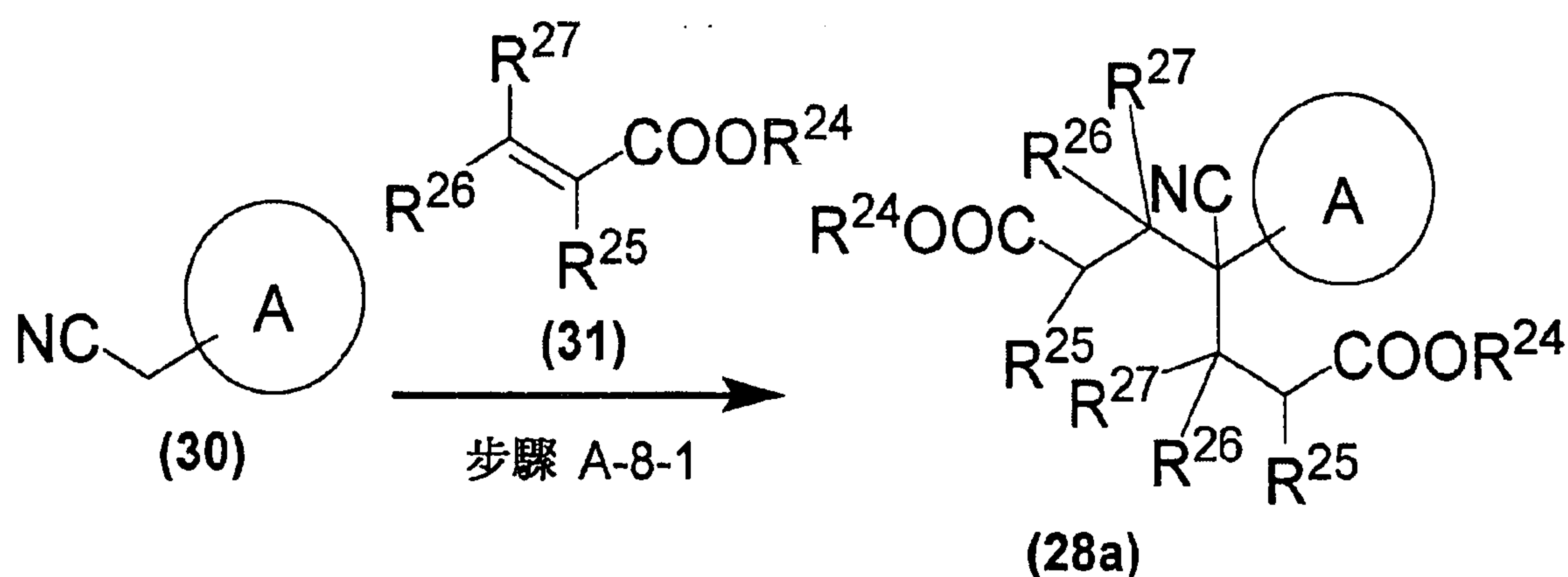
酸、鹼或鹽使用量相對於化合物(29)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0162】

方案 A-8



其中 R^{24} 表示低碳烷基； R^{25} 表示氫原子、氰基或低碳烷基； R^{26} 及 R^{27} 各獨立表示氫原子、視需要具有 1 個或多個低碳烷基的胺基、鹵素原子、氰基、低碳烷基、 $-O-R^8$ 或

-O-C(=O)-R⁹；及其他符號如上述所定義。

【0163】

(步驟 A-8-1：(30)+(31)->(28a))

式(28)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(30)與化合物(31)反應(麥可(Michael)加成反應)而得到化合物(28a)。

化合物(31)使用量相對於化合物(30)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼性銨鹽、鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(30)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

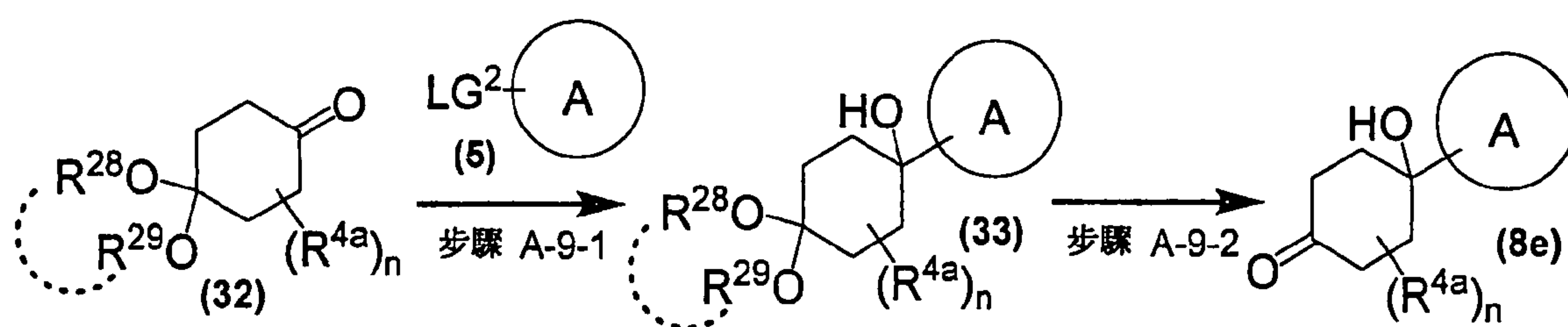
鹼性銨鹽的實例包含氫氧化四甲基銨、氫氧化四乙基銨、氫氧化四正丙基銨、氫氧化四異丙基銨、氫氧化四丁基銨及苄基三甲基氫氧化銨(Triton-B)。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、醯胺類、亞砒類及腈類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0164】

方案 A-9



其中 R^{28} 及 R^{29} 各自獨立表示低碳烷基，或 R^{28} 或 R^{29} 可聯合形成縮醛環；及其他符號如上述所定義。

【0165】

(步驟 A-9-1: (32)+(5)->(33))

例如，可使用例如採用二級或三級烷基之格里納試劑或有機鋰試劑的鹵素-金屬交換法經由化合物(5)的鎂化或鋰化，然後使所得化合物與化合物(32)反應而得到化合物(33)。

化合物(5)使用量相對於化合物(32)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

二級或三級烷基之格里納試劑的實例包含例如，異丙基氯化鎂、異丙基溴化鎂及第三丁基溴化鎂。有機鋰試劑的實例包含，例如，異丙基鋰、丙基鋰及第三丁基鋰。二級或三級烷基之格里納試劑或有機鋰試劑的使用量相對於化合物(32)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、醚類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C 。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

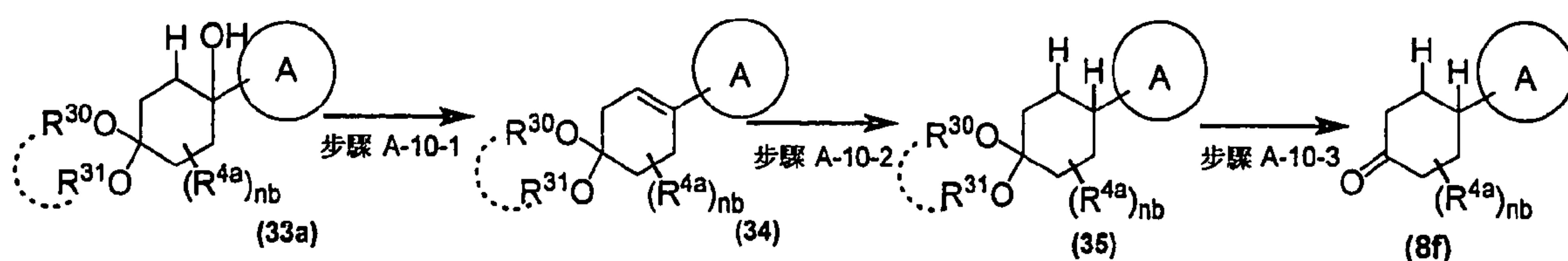
【0166】

(步驟 A-9-2：(33)->(8e))

式(8)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(33)而得到化合物(8e)。該反應可在與上述步驟 A-6-2 類似之條件下進行。

【0167】

方案 A-10



其中 R³⁰ 及 R³¹ 各自獨立表示低碳烷基，或 R³⁰ 及 R³¹ 可聯合形成縮醛環；nb 為 0 至 7 的整數；及其他符號如上述所定義。

【0168】

(步驟 A-10-1：(33a)->(34))

例如，可使用任何已知方法經由轉換化合物(33a)中之羥基成脫離基隨後經由烯化反應而得到化合物(34)。

例如，可經由使化合物(33a)與磺酸酐(例如三氟甲烷磺酸酐)或磺醯基鹵化物(例如苯磺醯基氯、對甲苯磺醯基氯及甲基磺醯基氯)在惰性溶劑中在鹼存在下反應，隨後化合物(33a)之羥基經消去反應轉換成脫離基而得到化合物(34)。磺酸酐或磺醯基鹵化物的使用量相對於化合物(33a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫

化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(33a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、鹽胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0169】

(步驟 A-10-2：(34)->(35))

可在氫源及金屬催化劑存在下，在惰性溶劑中使化合物(34)進行還原反應而得到化合物(35)。該反應可在與上述步驟 A-5-5 類似之條件下進行。

【0170】

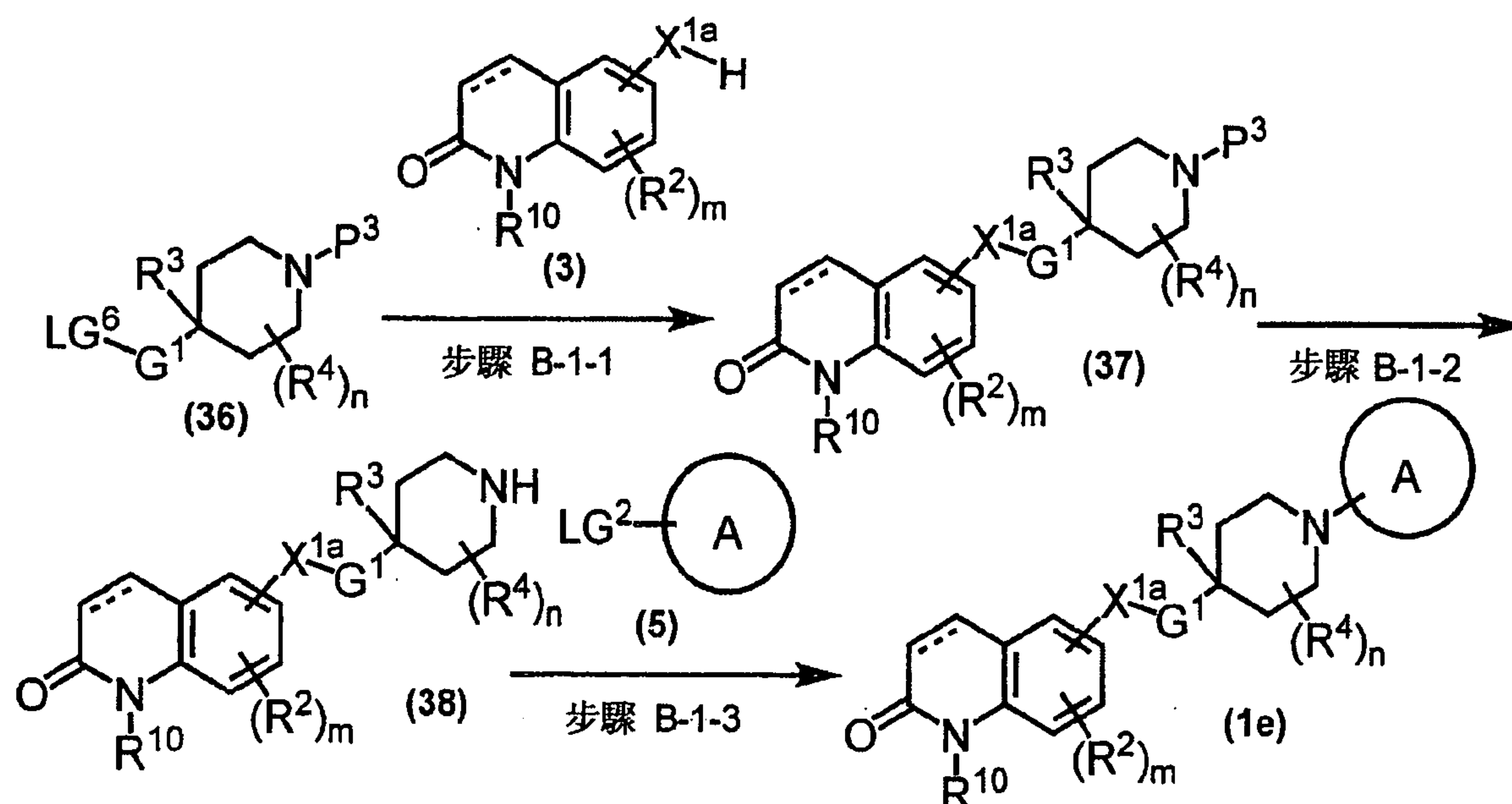
(步驟 A-10-3：(35)->(8f))

式(8)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(35)而得到化合物(8f)。該反應可在與上述步驟 A-6-2 類似之條件下進行。

【0171】

[製備方法 B：一般合成途徑 2]

方案 B-1



其中 LG^6 表示脫離基； P^3 表示胺基保護基；及其他符號如上述所定義。

【0172】

(步驟 B-1-1：(36)+(3)->(37))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(36)與化合物(3)反應而得到化合物(37)。該反應可在與上述步驟A-1-1類似之條件下進行。

【0173】

(步驟 B-1-2：(37)->(38))

可使化合物(37)進行去保護反應而得到化合物(38)。

可使用任何已知反應作為去保護反應，例如，當 P^2 為第三丁氧羰基(Boc)時，可在惰性溶劑中或沒有溶劑下在酸(例如鹽酸及三氟乙酸)存在下使化合物(37)進行去保護而得到化合物(38)。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可

以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

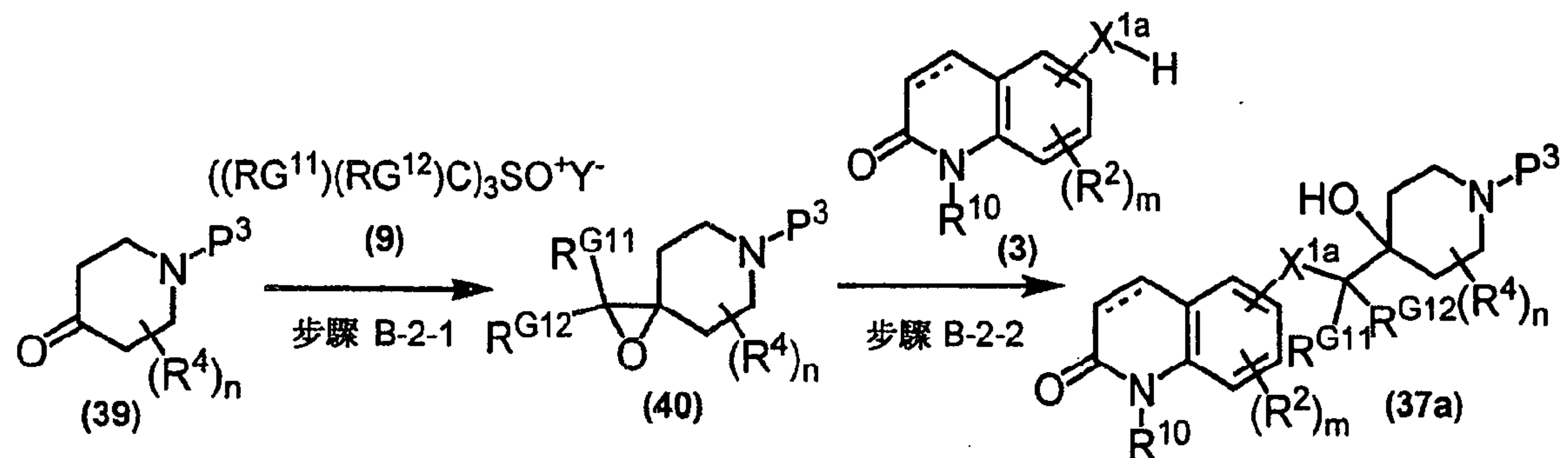
【 0174 】

(步驟 B-1-3：(38)+(5)->(1e))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(38)與化合物(5)反應而得到化合物(1e)。該反應可在與上述步驟 A-2-1 類似之條件下進行。

【 0175 】

方案 B-2



其中各符號如上述所定義。

【 0176 】

(步驟 B-2-1：(39)+(9)->(40))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(39)與化合物(9)反應(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反應)而得到化合物(40)。該反應可在與上述步驟 A-3-1 類似之條件下進行。

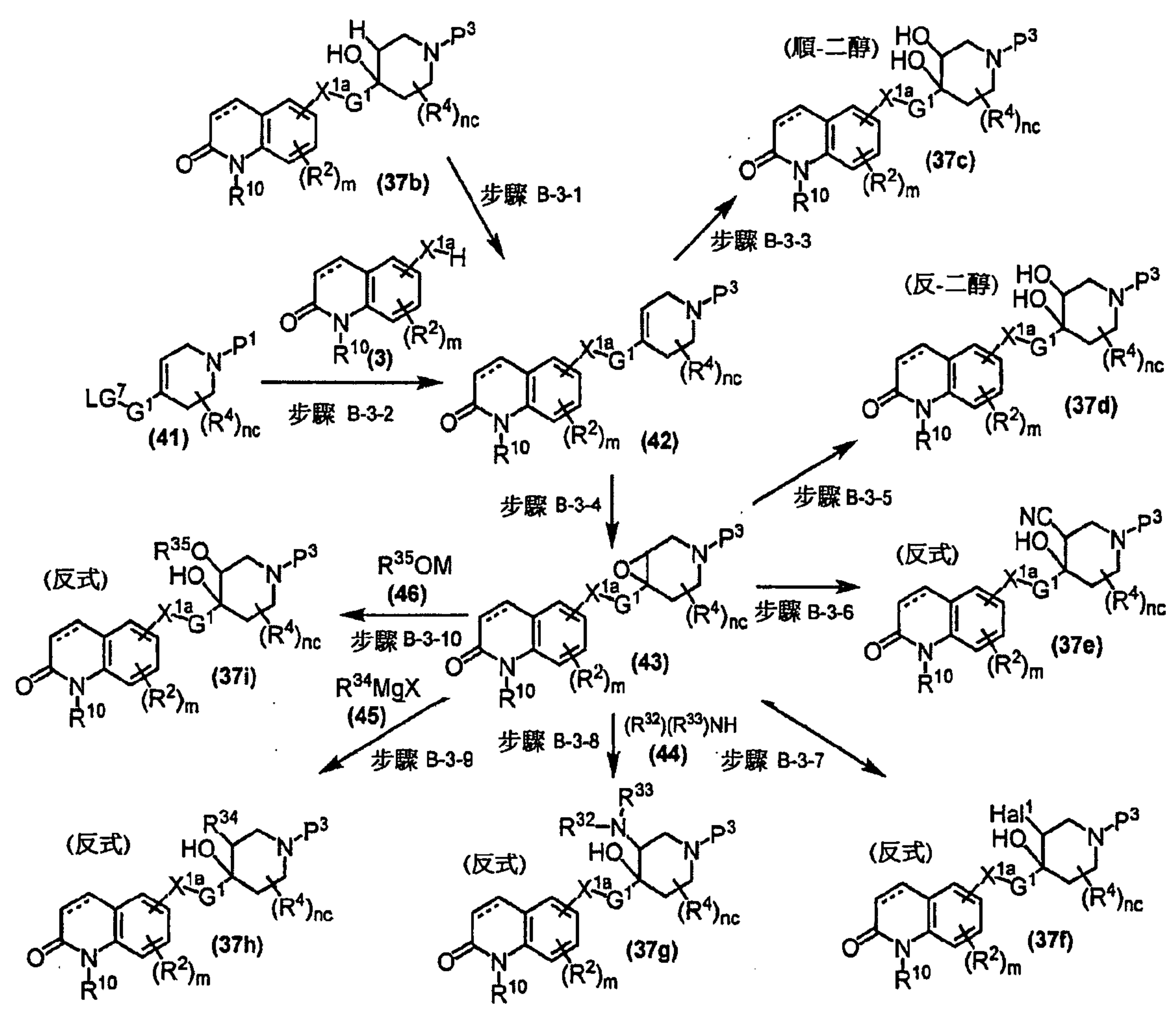
【 0177 】

(步驟 B-2-2：(40)+(3)->(37a))

式(37)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(40)與化合物(3)反應而得到化合物(37a)。該反應可在與上述步驟 A-3-2 類似之條件下進行。

【0178】

方案 B-3



其中 LG^7 表示脫離基； Hal^1 表示鹵素原子； R^{32} 及 R^{33} 各獨立表示氫原子或低碳烷基； R^{34} 表示低碳烷基； R^{35} 表示低碳烷基； M 表示鹼金屬原子； X 表示鹵素原子； nc 為 0 至 7 的整數；及其他符號如上述所定義。

【0179】

(步驟 B-3-1：(37b)->(42))

例如，可使用任何已知方法經由轉換化合物(37b)中之羥基成脫離基隨後經由烯化反應而得到化合物(42)。該反應可在與上述步驟 A-10-1 類似之條件下進行。

【0180】

(步驟 B-3-2：(41)+(3)->(42))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(41)與化合物(3)反應而得到化合物(42)。該反應可在與上述步驟 A-1-1 類似之條件下進行。

【0181】

(步驟 B-3-3：(42)->(37c))

式(37)表示之化合物中，例如，可在四氧化鐵及再氧化劑存在下，在惰性溶劑中使化合物(42)反應而得到化合物(37c)。

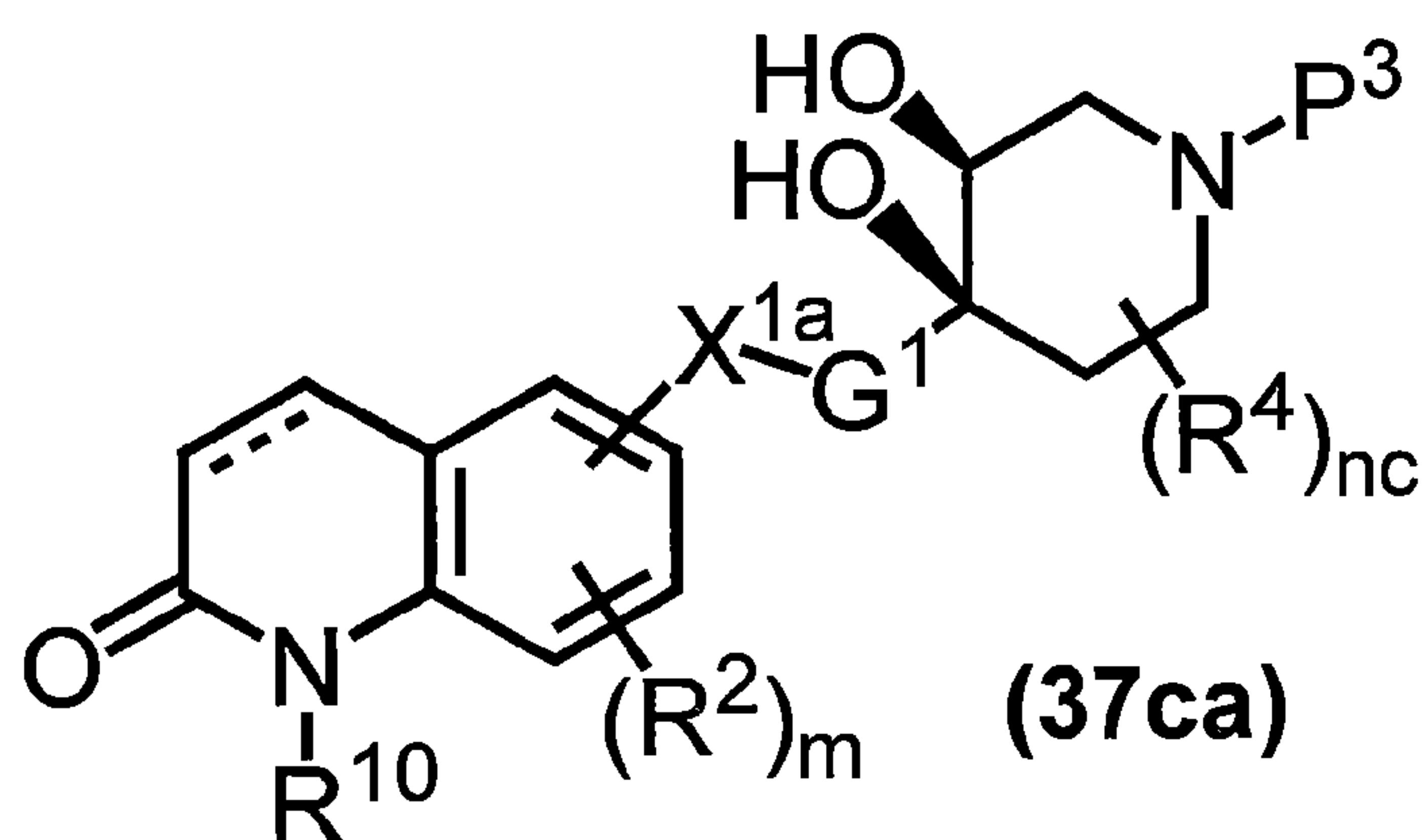
四氧化鐵使用量相對於化合物(42)通常為 0.01 至 0.5 莫耳當量。而且，可使用鐵酸鉀($K_2OsO_2(OH)_4$)作為四氧化鐵的替代物。此外，可使用其中四氧化鐵支撐在耐溶劑聚合物上的固定化催化劑。固定化催化劑的實例包含 "Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)"(商標名)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

再氧化劑的實例包含，例如，N-甲基嗎啉氧化物、三甲基胺氧化物、第三丁基過氧化氫及鐵氰化鉀($K_3Fe(CN)_6$)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。再氧化劑使用量相對於化合物(42)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，可使用不對稱胺配位基進行夏普萊斯(Sharpless)不對稱二羥基化反應。

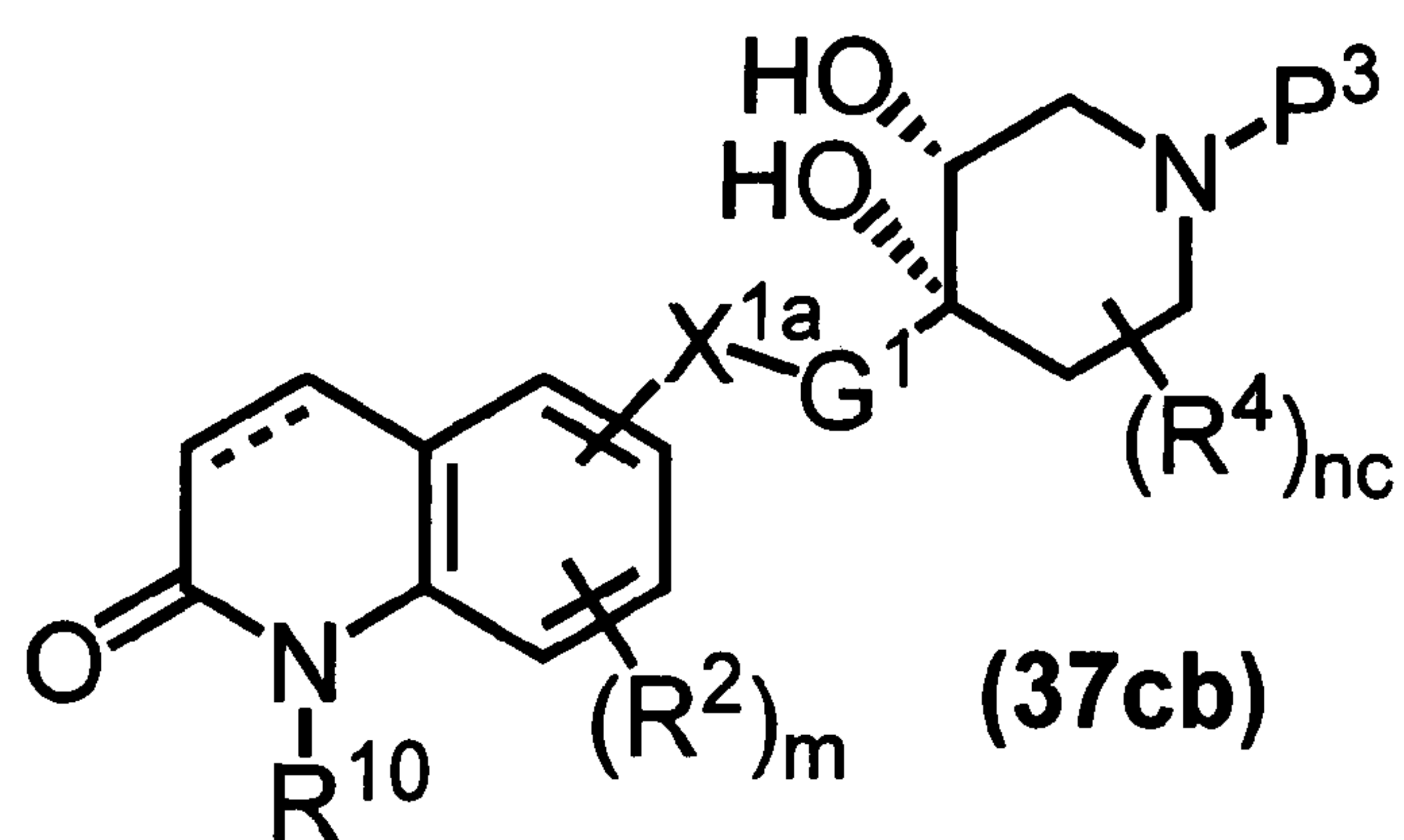
不對稱胺配位基的實例包含，例如，氫化奎寧醚類例如氫化奎寧蔥醌-1,4-二基二醚 $[(DHQ)_2AQN]$ 、氫化奎寧 2,5-二苯基-4,6-嘧啶二基二醚 $[(DHQ)_2PYR]$ 及氫化奎寧 1,4-呋喃二基二醚 $[(DHQ)_2PHAL]$ 及；氫化奎寧啉醚類例如氫化奎寧啉蔥醌-1,4-二基二醚 $[(DHQD)_2AQN]$ 、氫化奎寧啉 2,5-二苯基-4,6-嘧啶二基二醚 $[(DHQD)_2PYR]$ 及氫化奎寧啉 1,4-呋喃二基二醚 $[(DHQD)_2PHAL]$ 。不對稱胺配位基使用量相對於化合物(42)通常為 0.001 至 1 莫耳當量。

例如，採用氫化奎寧醚時，一般主要可得到，式(37ca)表示之化合物：



其中各符號如上述化合物(37c)所定義。

例如，使用氫化奎寧啉醚時，一般主要可得到，式(37cb)表示之化合物：



其中各符號與上述化合物(37c)定義相同。

此外，如需要可添加鹼。鹼的實例包含鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬氫氧化物類、芳族胺類及三級胺類。鹼使用量相對於化合物(42)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可加入添加劑。添加劑的實例包含甲磺醯胺。添加劑使用量相對於化合物(42)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，可使用可購自市售的試劑盒例如 AD-mix- α (包括 $K_2OsO_2(OH)_4$ 、 $(DHQ)_2PHAL$ 、 $K_3Fe(CN)_6$ 及 K_2CO_3) 或 AD-mix- β (包括 $K_2OsO_2(OH)_4$ 、 $(DHQD)_2PHAL$ 、 $K_3Fe(CN)_6$ 及 K_2CO_3)。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0182】

(步驟 B-3-4：(42)->(43))

例如，可在惰性溶劑中在氧化劑存在下使化合物(42)反應而得到化合物(43)。該反應可在與上述步驟 A-4-4 類似之條件下進行。

【0183】

(步驟 B-3-5：(43)->(37d))

式(37)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(43)而得到化合物(37d)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(43)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0184】

(步驟 B-3-6：(43)->(37e))

式(37)表示之化合物中，例如，可用氰源及鹼處理化合物(43)而得到化合物(37e)。

氰源的實例包含，例如， α -氰醇類例如 α -羥基異丁腈。氰源使用量相對於化合物(43)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(43)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0185】

(步驟 B-3-7：(43)->(37f))

式(37)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中或沒有溶劑下使化合物(43)與鹵化氫反應而得到化合物(37f)。

當 Hal^1 為氟時，可使用四丁基二氫三氟化銨作為鹵化氫。

鹵化氫使用量相對於化合物(43)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0186】

(步驟 B-3-8：(43)+(44)->(37g))

式(37)表示之化合物中，例如，可使化合物(43)與化合物(44)反應而得到化合物(37g)。

化合物(44)使用量相對於化合物(43)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用化合物(44)作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0187】

(步驟 B-3-9：(43)+(45)->(37h))

式(37)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中使化合物(43)與化合物(45)反應而得到化合物(37h)。

化合物(45)使用量相對於化合物(43)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用銅化合物作為催化劑。

銅化合物的實例包含例如，氯化亞銅(I)、氯化銅(II)、溴化亞銅(I)、溴化銅(II)、碘化亞銅(I)、氧化亞銅(I)、氧

化銅(II)、乙酸亞銅(I)、乙酸銅(II)、氰化亞銅(I)、硫酸銅(II)，或其二甲基硫複合物。銅化合物使用量相對於化合物(43)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、醚類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0188】

(步驟 B-3-10：(43)+(46)→(37i))

式(37)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中使化合物(43)與化合物(46)反應而得到化合物(37i)。

化合物(46)使用量相對於化合物(43)通常為 1 莫耳當量至過量。

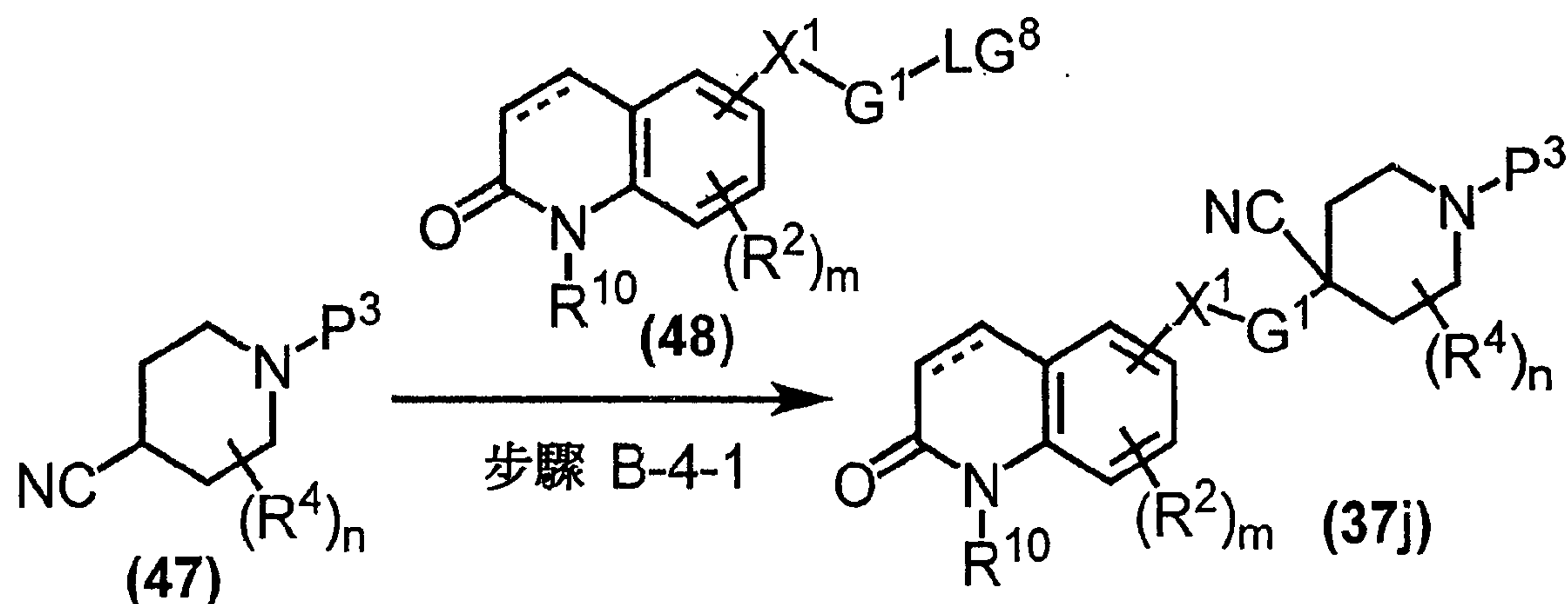
M 表示之鹼金屬的實例包含鉀、鈉及銫。

惰性溶劑的實例包含，例如，相應於化合物(46)之醇類，或烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0189】

方案 B-4



其中 LG^8 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0190】

(步驟 B-4-1: (47)+(48)→(37j))

式(37)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(47)與化合物(48)反應而得到化合物(37j)。

化合物(48)使用量相對於化合物(47)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

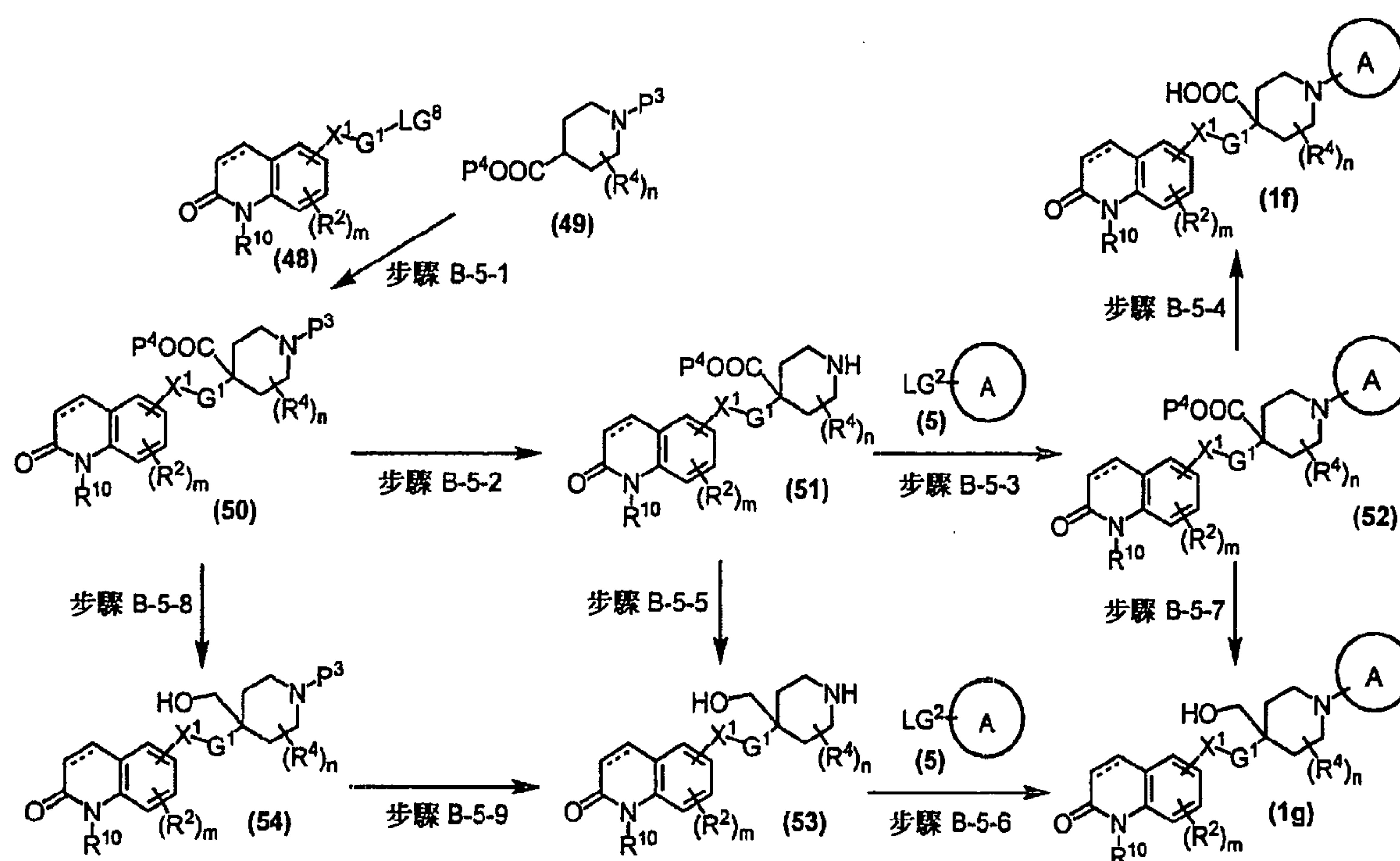
鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(47)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、醯胺類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C 。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0191】

方案 B-5



其中 P^4 表示羧基保護基；及其他符號如上述所定義。

【0192】

(步驟 B-5-1: (49)+(48)->(50))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(49)與化合物(48)反應而得到化合物(50)。該反應可在與上述步驟 B-4-1 類似之條件下進行。

【0193】

(步驟 B-5-2: (50)->(51))

可使化合物(50)進行去保護反應而得到化合物(51)。例如，該反應可在與上述步驟 B-1-2 類似之條件下進行。

【0194】

(步驟 B-5-3: (51)+(5)->(52))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(51)與化

合物(5)反應而得到化合物(52)。該反應可在與上述步驟 A-2-1 類似之條件下進行。

【0195】

(步驟 B-5-4：(52)->(1f))

式(1)表示之化合物中，可使化合物(52)進行去保護反應而得到化合物(1f)。

可使用任何已知反應作為去保護反應，例如，當 P^4 為低碳烷基時，可經由在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物反應而使該基去保護。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(50)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0196】

(步驟 B-5-5：(51)->(53))

可使用與上述步驟 B-5-4 類似之反應使化合物(51)之 P^4 進行去保護反應而得到羧酸，然後使所得化合物在惰性溶劑中在還原劑存在下進行還原反應，或者，在惰性溶劑

中在還原劑存在下使化合物(51)直接進行還原反應，而得到化合物(53)。

還原劑的實例包含硼氫化鈉、硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鋰、氫化鋁鋰、二氫雙(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、硼烷四氫呋喃錯合物及二異丁基氫化鋁。還原劑使用量相對於化合物(51)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0197】

(步驟 B-5-6：(53)+(5)->(1g))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(53)與化合物(5)反應而得到化合物(1g)。該反應可在與上述步驟 A-2-1 類似之條件下進行。

【0198】

(步驟 B-5-7：(52)->(1g))

式(1)表示之化合物中，可使用與上述步驟 B-5-4 類似之反應使化合物(52)之 P^4 進行去保護反應而得到羧酸，然後使所得化合物在惰性溶劑中在還原劑存在下進行還原反應，或者，在惰性溶劑中在還原劑存在下使化合物(52)直

接進行還原反應，而得到化合物(1g)。該反應可在與上述步驟 B-5-5 類似之條件下進行。

【0199】

(步驟 B-5-8：(50)->(54))

可使用與上述步驟 B-5-4 類似之反應使化合物(50)之 P^4 進行去保護反應而得到羧酸，然後使所得化合物在惰性溶劑中在還原劑存在下進行還原反應，或者，在惰性溶劑中在還原劑存在下使化合物(50)直接進行還原反應，而得到化合物(54)。該反應可在與上述步驟 B-5-5 類似之條件下進行。

【0200】

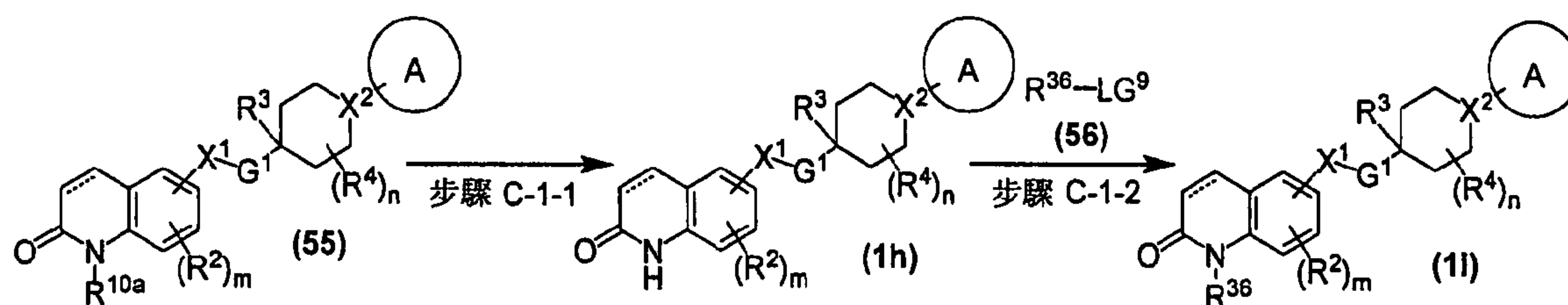
(步驟 B-5-9：(54)->(53))

可使化合物(54)進行去保護反應而得到化合物(53)。例如，該反應可在與上述步驟 B-1-2 類似之條件下進行。

【0201】

[製備方法 C：各種衍生化]

方案 C-1



其中 R^{10a} 表示胺基保護基； LG^9 表示脫離基； R^{36} 表示視需要具有 1 個或多個低碳烷基的胺基或低碳烷基；及其他符號如上述所定義。

【0202】

(步驟 C-1-1：(55)->(1h))

式(1)表示之化合物中，可使化合物(55)進行去保護反應而得到化合物(1h)。

可使用任何已知反應作為去保護反應，例如，當 R^{10a} 為 4-甲氧基苄基(PMB)時，可在氫源及金屬催化劑存在下經由氫化，用氧化劑處理，或在強酸條件下處理，而得到化合物(1h)。

當上述式(aa)的亞式為上述式(aa1)表示之式，即，化合物(55)經保護為醯亞胺酸(低碳烷基保護)時，可在強酸條件下將其處理，而得到化合物(1h)。

氫源的實例包含，例如，氫氣、甲酸、甲酸鈉、甲酸銨、環己烯、次膦酸鹽及聯胺。使用氫氣作為氫源時，可在氫氣壓力為約 1 至 10 atm 下進行反應。另一種氫源的使用量相對於化合物(55)通常為 1 莫耳當量至過量，較佳為 1 至 10 莫耳當量。

金屬催化劑的實例包含，例如，鈀碳、鈀黑、氯化鈀、氫氧化鈀碳、氧化鉑、鉑黑、鉑-鈀、鉑-碳、雷氏鎳及雷氏鈷。金屬催化劑使用量相對於化合物(55)通常為 0.001 至 1000 莫耳當量，較佳為 0.01 至 100 莫耳當量。

氧化劑的實例包含醌氧化劑例如 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌(DDQ)及；金屬氧化劑例如硝酸銻(IV)銨(ammonium hexanitratocerate(IV))(CAN)。氧化劑使用量相對於化合物(55)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5

莫耳當量。

強酸的實例包含無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；有機酸類例如三氟乙酸及三氟甲烷磺酸。強酸使用量相對於化合物(55)通常為 1 莫耳當量至過量。

此外，使用強酸時，如需要可使用陽離子捕捉劑。陽離子捕捉劑的實例包含，例如，苯甲醚、苯甲硫醚、酚、間甲酚、對甲酚及二甲基硫。陽離子捕捉劑使用量相對於化合物(55)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

可使用強酸作為溶劑，或使用惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酮類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0203】

(步驟 C-1-2: (1h)+(56)->(1i))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1h)與化合物(56)反應而得到化合物(1i)。

化合物(56)使用量相對於化合物(1h)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當

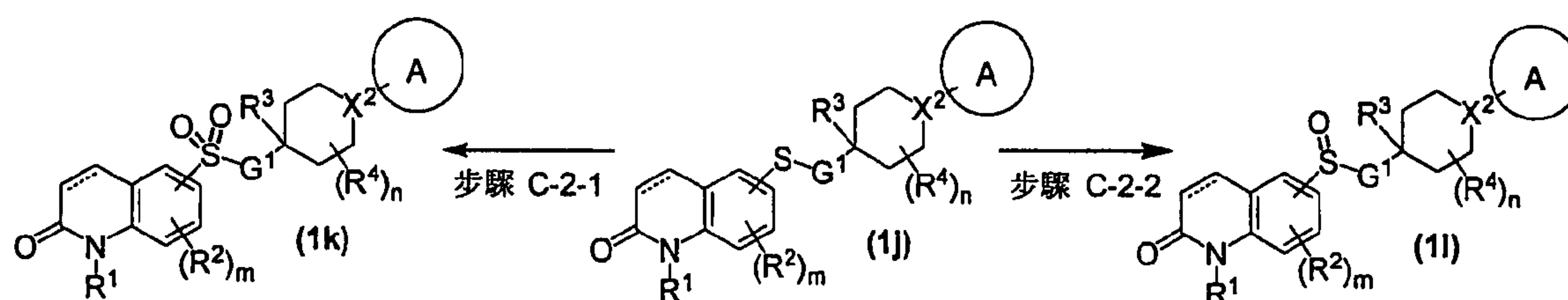
比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1h)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0204】

方案 C-2



其中各符號如上述所定義。

【0205】

(步驟 C-2-1: (1j)→(1k))

例如，可在惰性溶劑中在氧化劑存在下使化合物(1j)反應而得到化合物(1k)。

氧化劑的實例包含無機過氧化物類(例如過氧化氫、次氯酸鈉及過碘酸鈉)、有機過氧化物類(例如間氯過氧苯酸、過氧苯酸、過氧乙酸及三氟過氧乙酸)及二氧雜環丙烷類(例如二甲基二氧雜環丙烷)。氧化劑使用量相對於化合物(1j)通常為 2 至 10 莫耳當量，較佳為 2 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、

酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

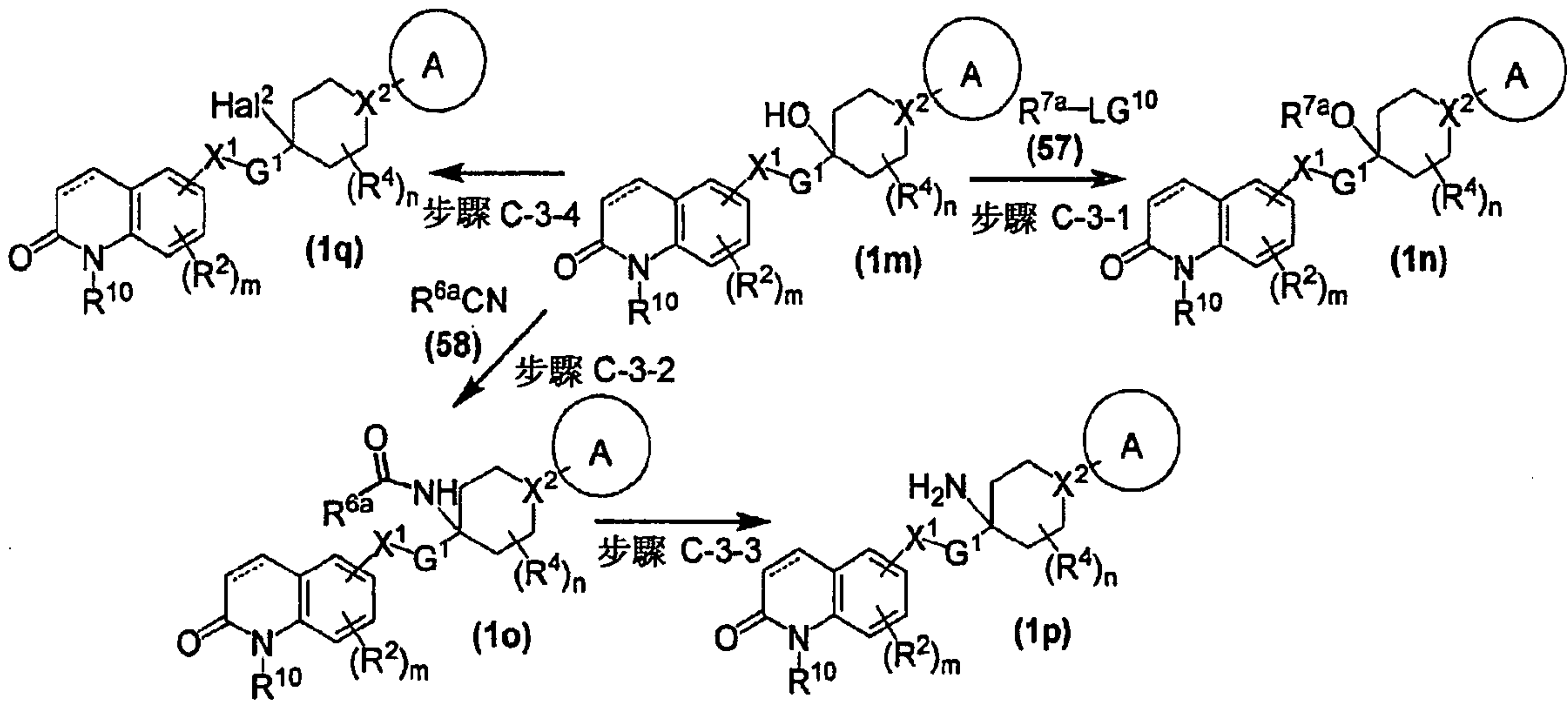
【0206】

(步驟 C-2-2：(1j)->(1l))

例如，可在惰性溶劑中在氧化劑存在下使化合物 (1j) 反應而得到化合物 (1l)。可在與上述步驟 C-2-1 類似之條件下進行該反應。氧化劑使用量相對於化合物 (1j) 通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 1.5 莫耳當量。

【0207】

方案 C-3



其中 R^{6a} 表示視需要具有 1 個或多個胺基的低碳烷基而該胺基視需要具有 1 個或多個低碳烷基；R^{7a} 表示胺基、低碳烷醯基或低碳烷基；Hal² 表示鹵素原子；LG¹⁰ 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0208】

(步驟 C-3-1 : (1m)+(57)->(1n))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1m)與化合物(57)反應而得到化合物(1n)。可在與上述步驟 A-1-1 類似之條件下進行該反應。

此外，當 R^{7a} 為低碳烷醯基時，可使用羧酸酐例如 $(R^{7a})_2O$ 置換化合物(57)。

【0209】

(步驟 C-3-2 : (1m)+(58)->(1o))

例如，可在酸存在下使化合物(1m)與化合物(58)反應而得到化合物(1o)。

化合物(58)使用量相對於化合物(1m)通常為 1 莫耳當量至過量。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；有機酸類例如三氟乙酸及三氟甲磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(1m)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸或化合物(58)作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、亞砷類及腈類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0210】

(步驟 C-3-3：(1o)->(1p))

例如，可用酸處理化合物(1o)而得到化合物(1p)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；有機酸類例如三氟乙酸及三氟甲磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(1o)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酮類、醯胺類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0211】

(步驟 C-3-4：(1m)->(1q))

例如，可在惰性溶劑中使化合物(1m)與鹵化劑反應而得到化合物(1q)。

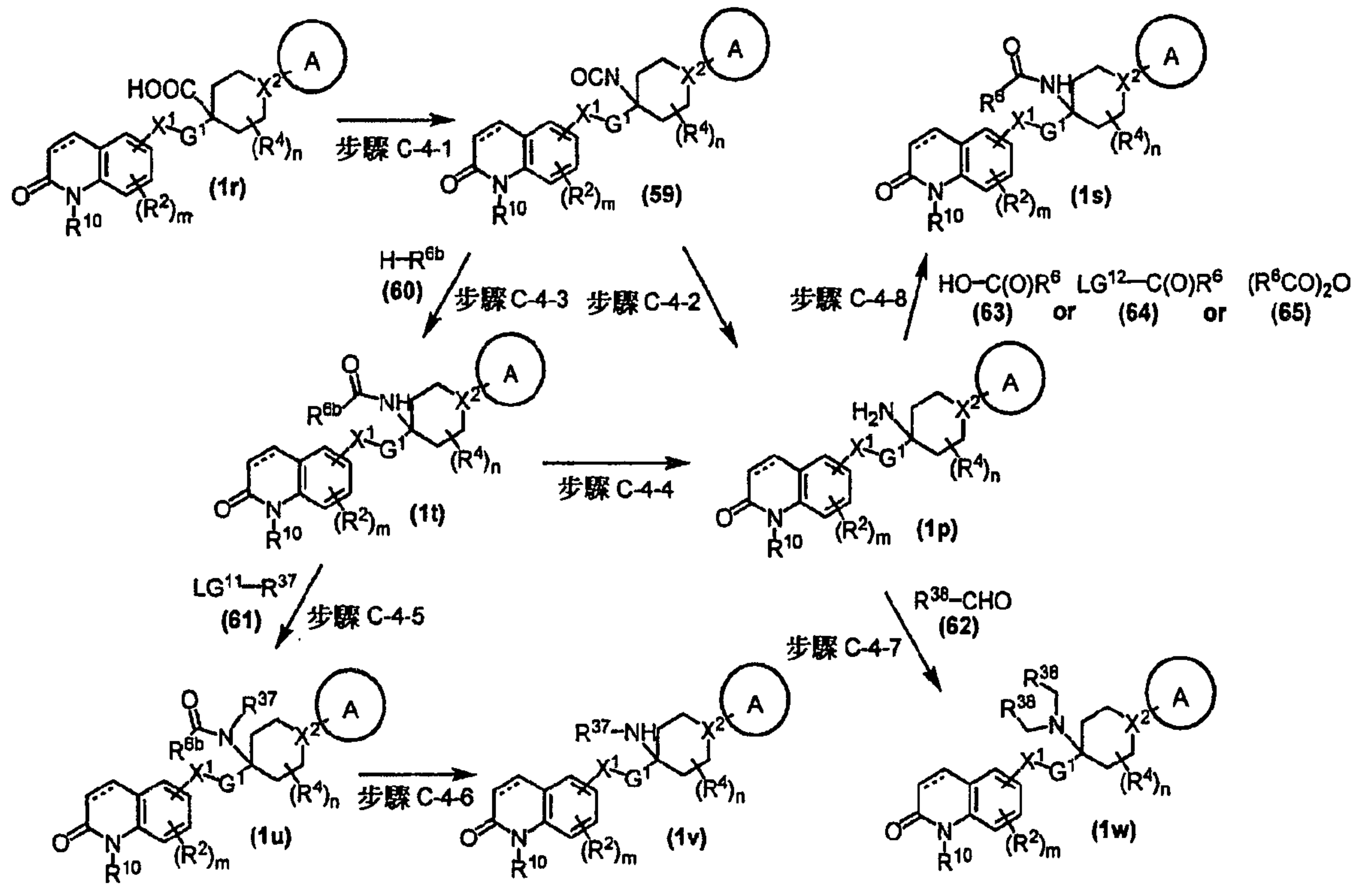
鹵化劑的實例包含，例如，氯化用的亞硫酰氯、氯化草酰、氯化碳酰、氧氯化磷、五氯化磷及三氯化磷；溴化用的溴化亞硫酰及三溴化磷；及氟化用的雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫及二乙基胺基三氟化硫。鹵化劑使用量相對於化合物(1m)通常為 1 至 10 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0212】

方案 C-4



其中 R^{6b} 表示低碳烷氧基；R³⁷ 表示低碳烷基；R³⁸ 表示氫原子或具有 1 至 5 個碳原子的烷基；LG¹¹ 或 LG¹² 各自獨立表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0213】

(步驟 C-4-1：(1r)->(59))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1r)與磷醯基疊氮化合物反應而得到化合物(59)。

磷醯基疊氮化合物的實例包含，例如，疊氮磷酸二苯酯、疊氮磷酸雙(對硝基苯基)酯及疊氮磷酸二乙酯。磷醯基疊氮化合物使用量相對於化合物(1r)通常為 0.1 至 10 莫耳

當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，較佳為三級胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1r)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0214】

(步驟 C-4-2：(59)->(1p))

式(1)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(59)而得到化合物(1p)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸及磷酸；有機酸類例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及 10-樟腦磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(59)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、

醇類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0215】

(步驟 C-4-3：(59)+(60)->(1t))

式(1)表示之化合物中，例如，可使化合物(59)與化合物(60)反應而得到化合物(1t)。

化合物(60)使用量相對於化合物(59)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用化合物(60)作為溶劑，或除化合物(60)之外還可使用惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0216】

(步驟 C-4-4：(1t)->(1p))

式(1)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(1t)而得到化合物(1p)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；及有機酸類例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸

使用量相對於化合物(1t)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、水、醇類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0217】

(步驟 C-4-5：(1t)+(61)->(1u))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1t)與化合物(61)反應而得到化合物(1u)。

化合物(61)使用量相對於化合物(1t)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫化物類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1t)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -40 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0218】

(步驟 C-4-6：(1u)->(1v))

式(1)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(1u)而得到化合物(1v)。該反應可在與上述步驟 C-4-4 類似之條件下進行。

【0219】

(步驟 C-4-7：(1p)+(62)->(1w))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中，在還原劑存在下使化合物(1p)與化合物(62)反應(還原胺化反應)而得到化合物(1w)。

化合物(62)使用量相對於化合物(1p)通常為 2 莫耳當量至過量。

還原劑的實例包含硼氫化鈉、硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鈉、三乙基硼氫化鋰、氫化鋁鋰、二氫雙(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、硼烷四氫呋喃錯合物、二異丁基氫化鋁、甲酸、甲酸鈉及甲酸銨。還原劑使用量相對於化合物(1p)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醇類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0220】

(步驟 C-4-8：(1p)+(63)或(64)或(65)->(1s))

式(1)表示之化合物中，可在惰性溶劑中經由化合物(1p)

與化合物(63)、(64)或(65)之縮合反應而得到化合物(1s)。

化合物(63)、(64)或(65)的各自使用量相對於化合物(1p)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可添加鹼。鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1p)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用鹼性活化劑。鹼性活化劑的實例包含 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(DMAP)及吡啶。鹼性活化劑使用量相對於化合物(1p)通常為 0.01 莫耳當量至過量。

此外，特別是與化合物(63)進行縮合反應時，較佳為於縮合中使用縮合劑。縮合劑的實例包含，例如，碳二亞胺類例如 1,3-二環己基碳二亞胺、1-環己基-3-N-嗎啉基乙基碳二亞胺、1-環己基-3-(4-二乙基胺基環己基)碳二亞胺、1,3-二乙基碳二亞胺、1,3-二異丙基碳二亞胺及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺或其鹽類。縮合劑使用量相對於化合物(1p)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，除縮合劑之外還可添加縮合加速劑。縮合加速劑的實例包含，例如，1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)及羥基-3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三唑(HOObt)。縮合加速劑使

用量相對於化合物(1p)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

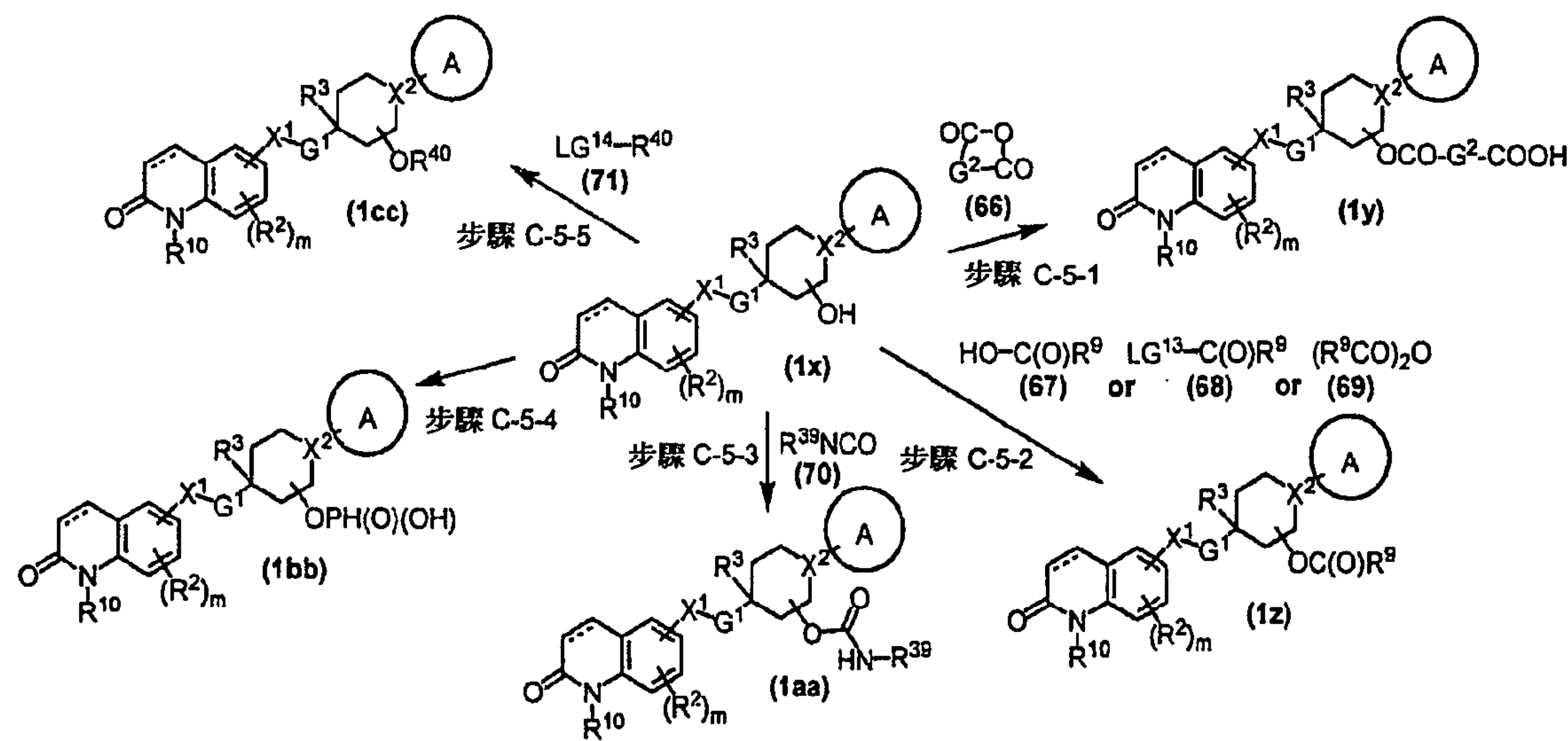
此外，可使用三級胺例如吡啶作為溶劑，或使用惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0221】

方案 C-5



其中 R^{39} 表示烷基； R^{40} 表示視需要具有 1 個或多個低碳烷氧基的苄基，或低碳烷基； LG^{13} 或 LG^{14} 各自獨立表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0222】

(步驟 C-5-1：(1x)+(66)->(1y))

式(1)表示之化合物中，可在惰性溶劑中使化合物(1x)

與化合物(66)反應而得到化合物(1y)。

化合物(66)使用量相對於化合物(1x)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用鹼性活化劑。鹼性活化劑的實例包含，N,N-二甲基-4-胺基吡啶(DMAP)及吡啶。鹼性活化劑使用量相對於化合物(1x)通常為 1 莫耳當量至過量。

此外，可使用吡啶等作為溶劑，或使用惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0223】

(步驟 C-5-2：(1x)+(67)或(68)或(69)->(1z))

式(1)表示之化合物中，可在惰性溶劑中經由化合物(1x)與化合物(67)、(68)或(69)之縮合反應而得到化合物(1z)。

化合物(67)、(68)或(69)的各自使用量相對於化合物(1x)一般為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可添加鹼。鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氮化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1x)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，如需要可使用鹼性活化劑。鹼性活化劑的實例包含，N,N-二甲基-4-胺基吡啶(DMAP)及吡啶。鹼性活化劑使用量相對於化合物(1x)通常為 0.01 莫耳當量至過量。

此外，特別是與化合物(67)進行縮合反應時，較佳於縮合中使用縮合劑。縮合劑的實例包含，例如，碳二亞胺類例如 1,3-二環己基碳二亞胺、1-環己基-3-N-嗎啉基乙基碳二亞胺、1-環己基-3-(4-二乙基胺基環己基)碳二亞胺、1,3-二乙基碳二亞胺、1,3-二異丙基碳二亞胺及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺或其鹽類。縮合劑使用量相對於化合物(1x)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，除縮合劑之外還可添加縮合加速劑。縮合加速劑的實例包含，例如，1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)及羥基-3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三唑(HOObt)。縮合加速劑使用量相對於化合物(1x)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

此外，可使用三級胺例如吡啶作為溶劑，或使用惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0224】

(步驟 C-5-3：(1x)+(70)->(1aa))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中使化合物(1x)與化合物(70)反應而得到化合物(1aa)。

化合物(70)使用量相對於化合物(1x)通常為 1 莫耳當量至過量。

此外，如需要可使用鹼性活化劑。鹼性活化劑的實例包含，N,N-二甲基-4-胺基吡啶(DMAP)及吡啶。鹼性活化劑使用量相對於化合物(1x)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0225】

(步驟 C-5-4：(1x)->(1bb))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1x)與亞磷酸二苯酯反應而得到化合物(1bb)。

亞磷酸二苯酯使用量相對於化合物(1x)通常為 1 莫耳當量至過量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當

比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1x)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砒類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

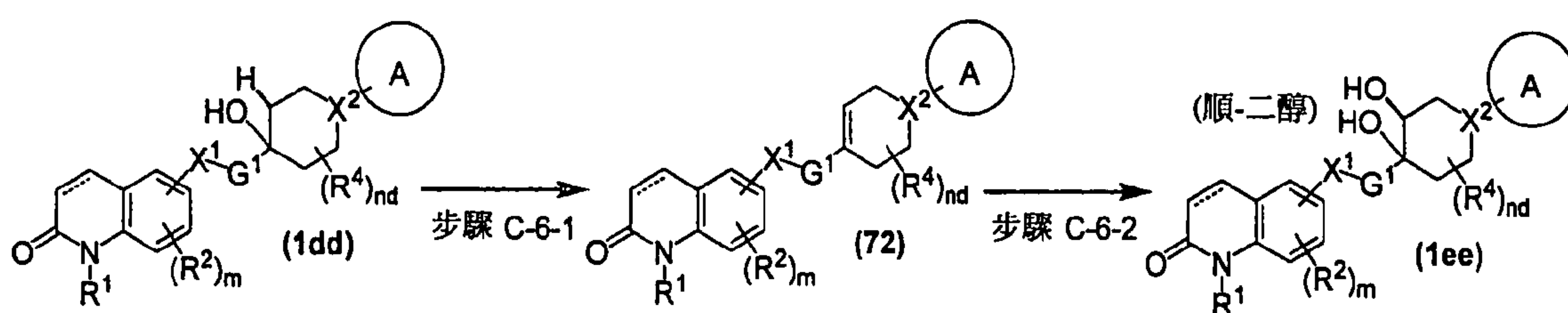
【0226】

(步驟 C-5-5：(1x)+(71)->(1cc))

式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(1x)與化合物(71)反應而得到化合物(1cc)。可在與上述步驟 A-1-1 類似之條件下進行該反應。

【0227】

圖示 C-6



其中 nd 為 0 至 7 的整數；及其他符號如上述所定義。

【0228】

(步驟 C-6-1：(1dd)->(72))

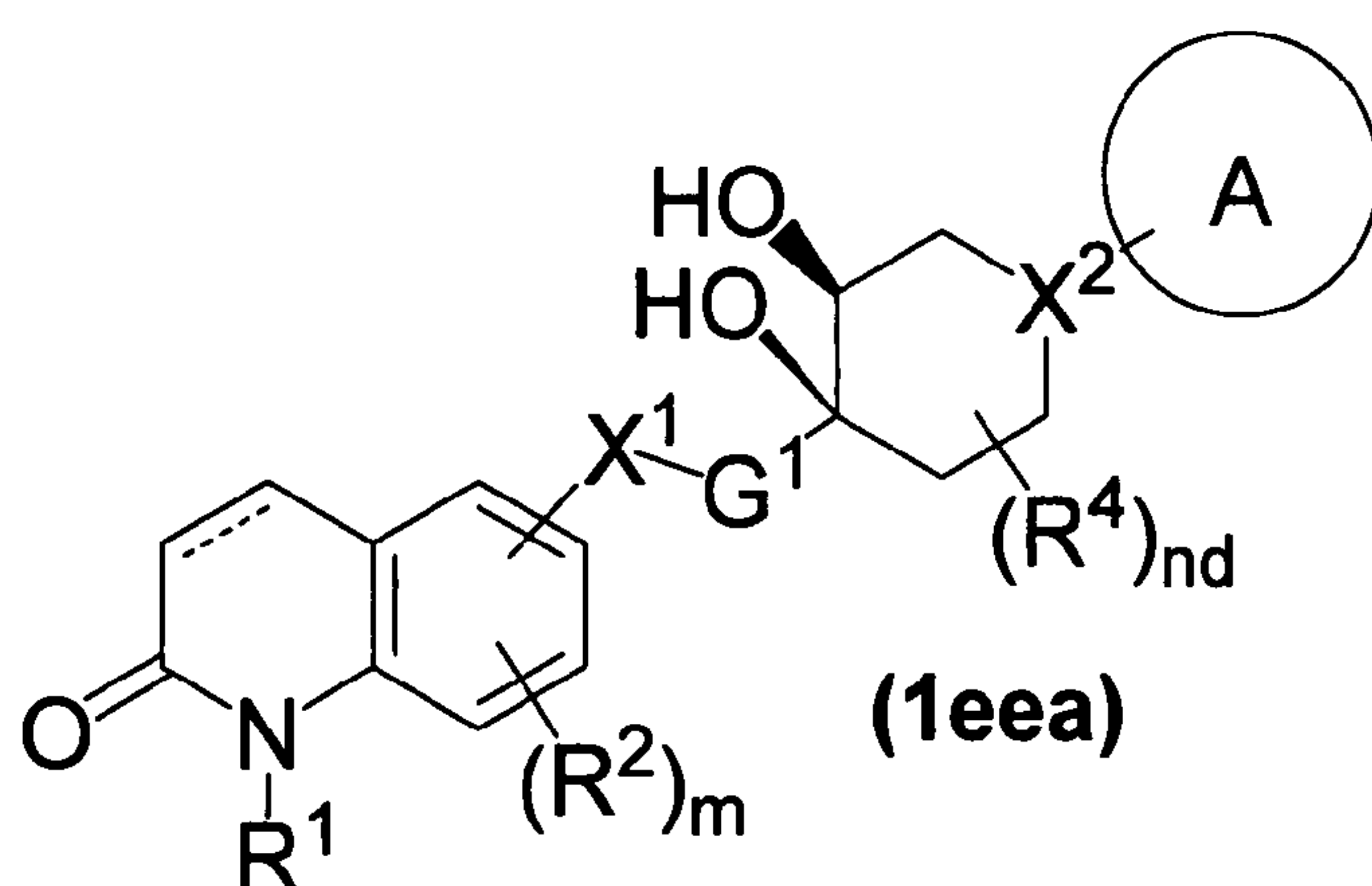
例如，可使用任何已知方法經由轉換化合物(1dd)中的羟基成脫離基隨後經由烯化反應而得到化合物(72)。該反應可在與上述步驟 A-10-1 類似之條件下進行。

【0229】

(步驟 C-6-2 : (72)->(1ee))

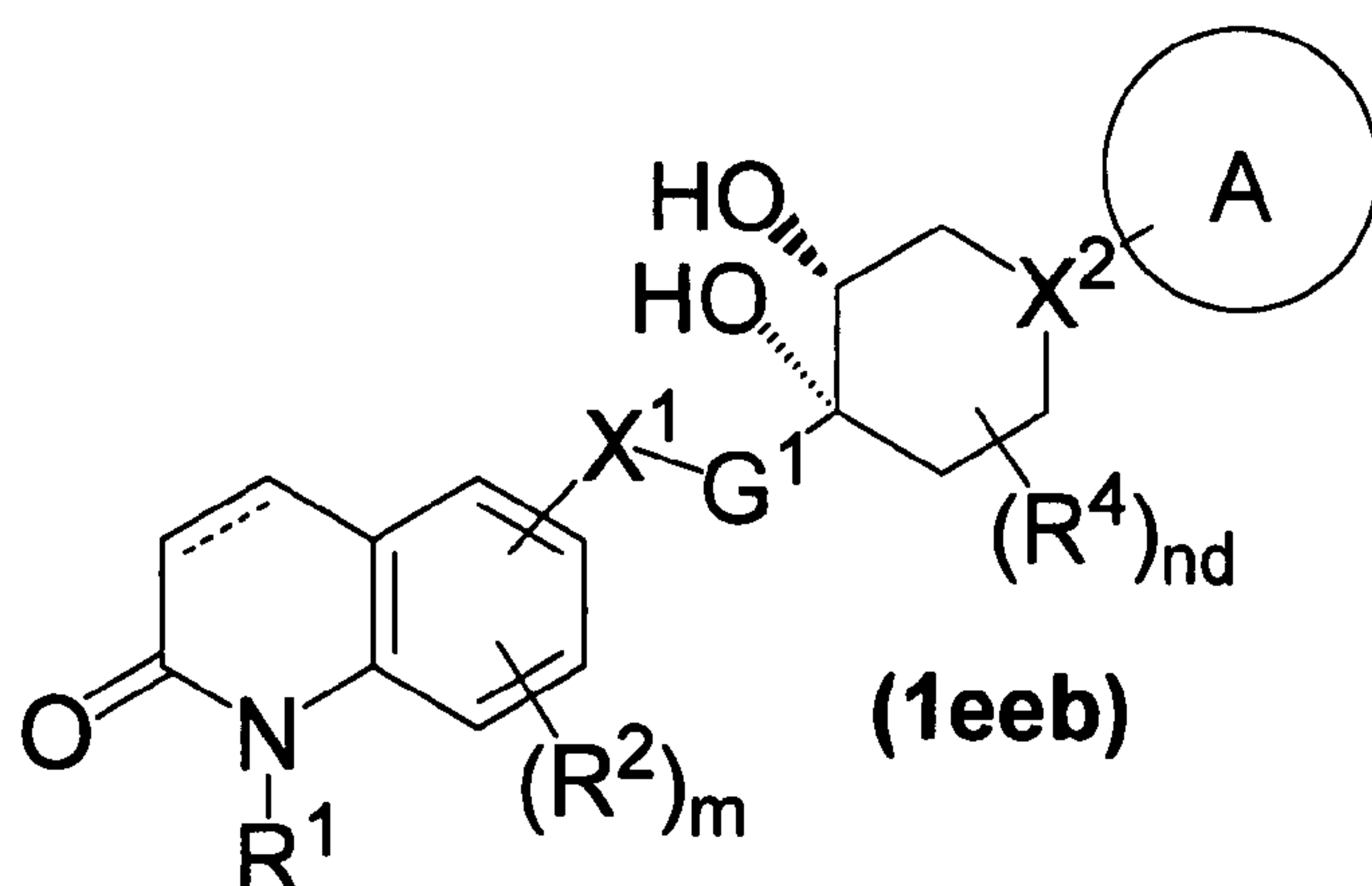
式(1)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中在四氧化鐵及再氧化劑存在下，使化合物(72)反應而得到化合物(1ee)。該反應可在與上述步驟 B-3-3 類似之條件下進行。

與上述步驟 B-3-3 類似例如，當使用氫化奎寧醚作為催化劑時，通常主要可得到，式(1eea)表示之化合物：



其中各符號與上述化合物(1ee)定義相同。

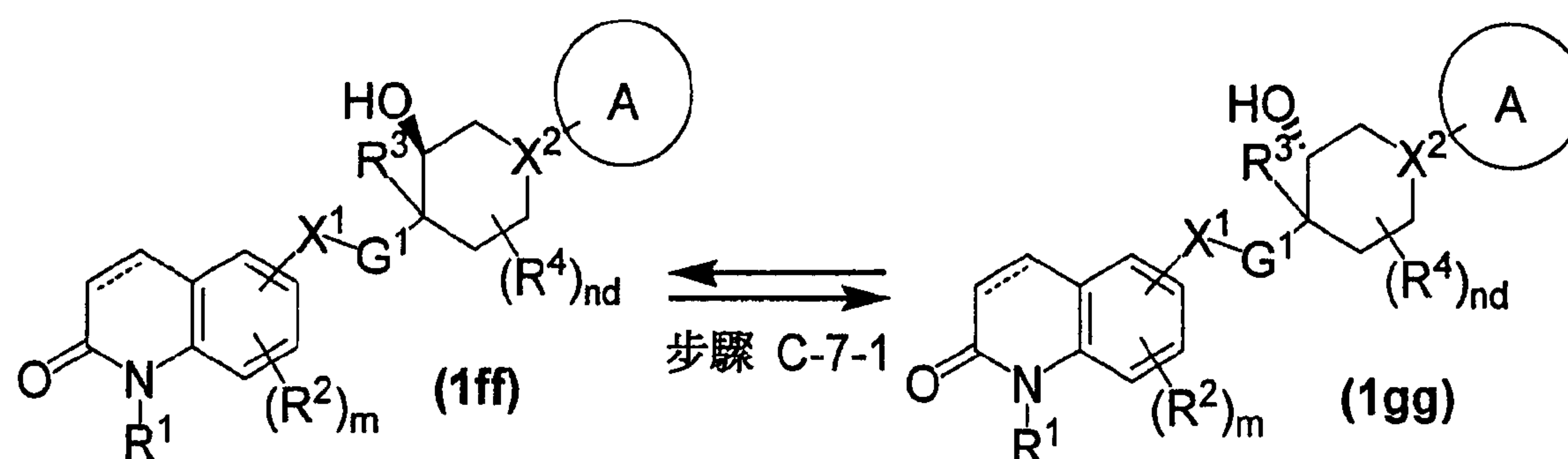
例如，使用氫化奎寧啉醚時，通常主要可得到，式(1eeb)表示之化合物：



其中各符號與上述化合物(1ee)定義相同。

【0230】

方案 C-7



其中各符號如上述所定義。

【0231】

(步驟 C-7-1 : (1ff) <--> (1gg))

式(1)表示之化合物中，可從化合物(1ff)經光延(Mitsunobu)反應隨後經水解反應而得到化合物(1gg)。

例如，可在惰性溶劑中在偶氮二羧酸酯及磷存在下，使化合物(1ff)與羧酸反應，而進行光延(Mitsunobu)反應。

偶氮二羧酸酯的實例包含，例如，偶氮二羧酸二甲酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸二苄酯、偶氮二羧酸二第三丁酯及 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶。偶氮二羧酸酯使用量相對於化合物(1ff)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

磷的實例包含，例如，三苯基磷、三環己基磷及三丁基磷。磷使用量相對於化合物(1ff)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

羧酸的實例包含苯甲酸、對硝基苯甲酸及對甲氧基苯甲酸。羧酸使用量相對於化合物(1ff)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

此外，可在光延(Mitsunobu)反應之後進行水解反應，例如，在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物反應。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(1ff)通常為 1 莫耳當量至過量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

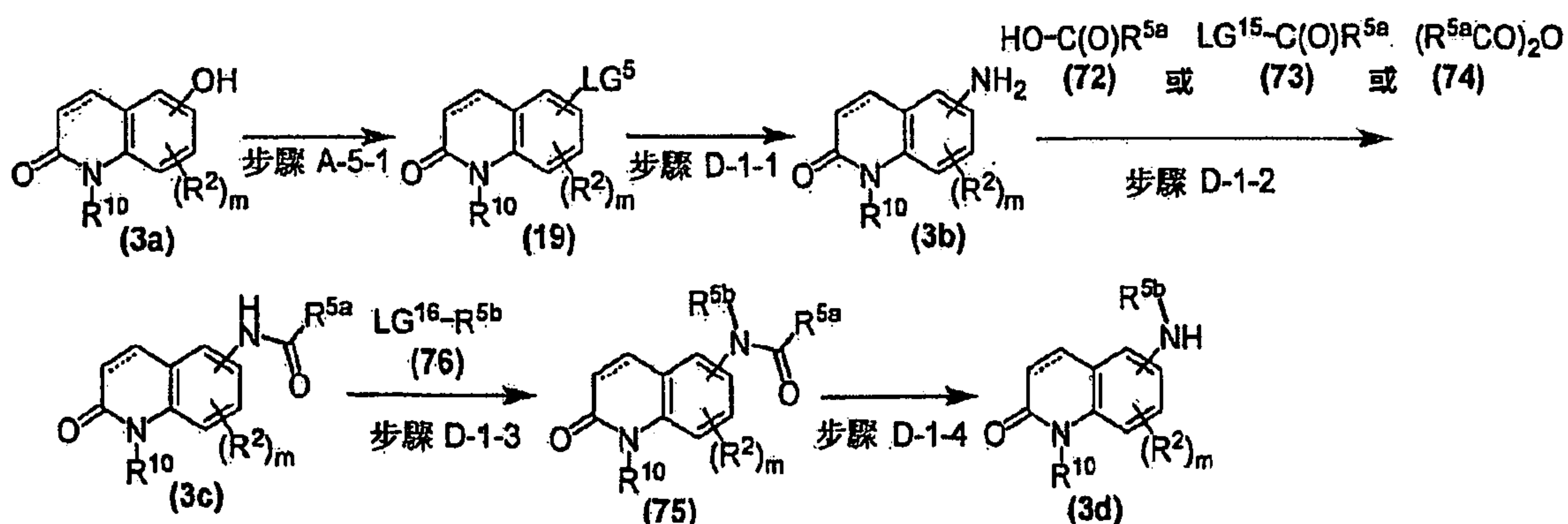
反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

此外，可使用類似方法從化合物(1gg)得到化合物(1ff)。

【0232】

[製備方法 D：起始物質合成]

方案 D-1



其中 R^{5a} 表示氫原子或低碳烷基；R^{5b} 表示低碳烷基；LG¹⁵ 及 LG¹⁶ 各獨立表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0233】

(步驟 D-1-1：(19)->(3b))

式(3)表示之化合物中，可使用用以導入胺基之任何已知方法從化合物(19)得到化合物(3b)，例如，在惰性溶劑中，在鹼及過渡金屬催化劑存在下使化合物(19)與二苯甲酮亞胺或六甲基二矽氮烷反應，隨後經水解所得化合物而得到化合物(3b)。

二苯甲酮亞胺的實例包含，例如，二苯甲酮亞胺及4,4'-二甲氧基二苯甲酮亞胺。

二苯甲酮亞胺或六甲基二矽氮烷使用量相對於化合物(19)通常為1至10莫耳當量，較佳為1至5莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何2種或更多種。鹼使用量相對於化合物(19)通常為1至10莫耳當量，較佳為1至5莫耳當量。

過渡金屬催化劑的實例包含，例如，鈀催化劑例如乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈀(0)、苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑-2-基亞基]鈀(II)及苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑啉基亞基]鈀(II)；銅催化劑例如碘化銅(I)及氧化銅(I)；銻催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(III)；鎳催化劑例如四

(三苯基膦)鎳 (0)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。過渡金屬催化劑使用量相對於化合物 (19) 通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可添加配位基。配位基的實例包含，例如，三苯基膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、4,5'-雙(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配位基使用量相對於化合物 (19) 通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0234】

(步驟 D-1-2: (3b)+(72)或(73)或(74)->(3c))

式 (3) 表示之化合物中，可在惰性溶劑中經由化合物 (3b) 與化合物 (72)、(73) 或 (74) 之縮合反應而得到化合物 (3c)。該反應可在與上述步驟 C-4-8 類似之條件下進行。

【0235】

(步驟 D-1-3: (3c)+(76)->(75))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物 (3c) 與化合物 (76) 反應而得到化合物 (75)。該反應可在與上述步驟 C-4-5 類似之條件下進行。

【0236】

(步驟 D-1-4：(75)->(3d))

式(3)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(75)而得到化合物(3d)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；及有機酸類例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(75)通常為 1 莫耳當量至過量。

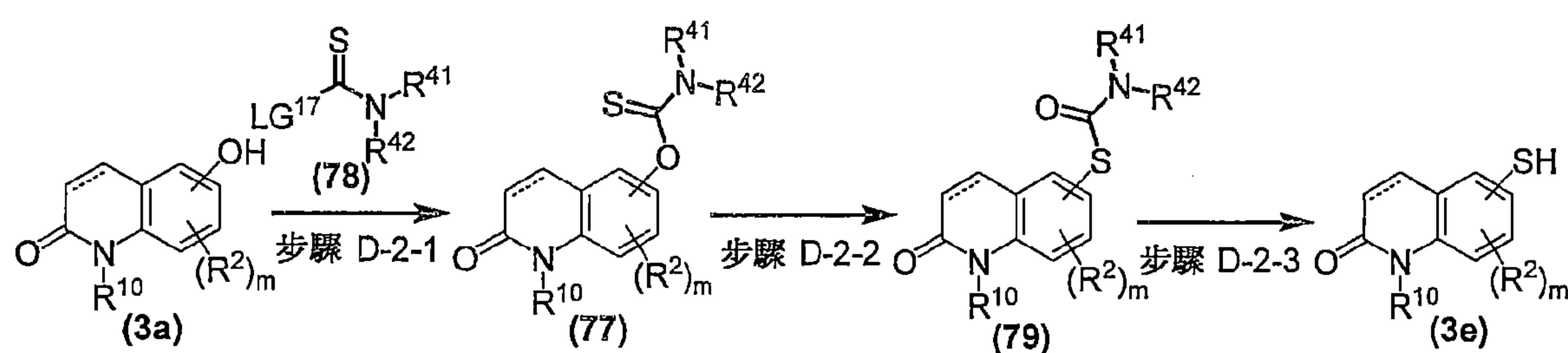
可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、水、醇類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0237】

方案 D-2



其中 R^{41} 及 R^{42} 各自獨立表示低碳烷基； LG^{17} 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0238】

(步驟 D-2-1：(3a)+(78)->(77))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(3a)與化

合物(78)反應而得到化合物(77)。

化合物(78)使用量相對於化合物(3a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(3a)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0239】

(步驟 D-2-2：(77)->(79))

可在惰性溶劑中經由熱處理化合物(77)而得到化合物(79)。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醇類、水、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 100 至 300℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0240】

(步驟 D-2-3 : (79)->(3e))

式(3)表示之化合物中，例如，可用鹼處理化合物(79)隨後經水解而得到化合物(3e)。

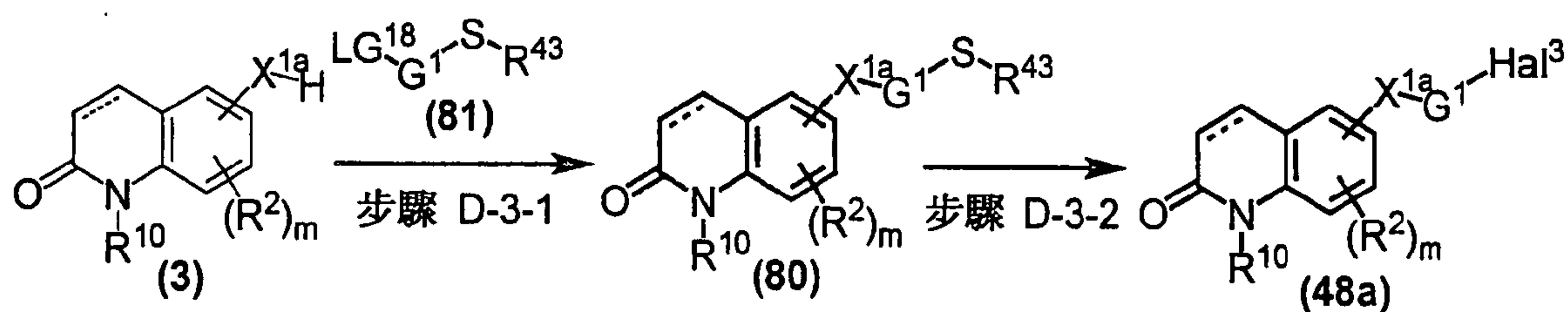
鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類及金屬胺類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(79)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、水、醇類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0241】

方案 D-3



其中 R^{43} 表示低碳烷基； LG^{18} 表示脫離基； Hal^3 表示鹵素原子；及其他符號如上述所定義。

【0242】

(步驟 D-3-1 : (3)+(81)->(80))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(3)與化合

物(81)反應而得到化合物(80)。該反應可類似上述步驟A-1-1進行。

【0243】

(步驟 D-3-2：(80)->(48a))

式(48)表示之化合物中，例如，可在惰性溶劑中使化合物(80)與鹵化劑反應而得到化合物(48a)。

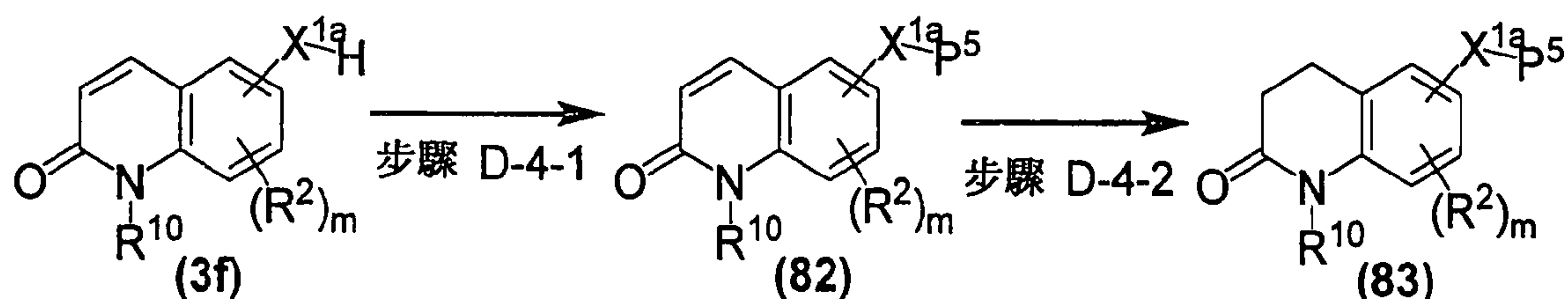
鹵化劑的實例包含，例如，硫醯氯、硫醯氟。鹵化劑使用量相對於化合物(80)通常為 1 至 10 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0244】

方案 D-4



其中 P⁵ 表示保護基；及其他符號如上述所定義。

【0245】

(步驟 D-4-1：(3f)->(82))

可使化合物(3f)進行用於導入保護基的任何已知反應而得到化合物(82)。

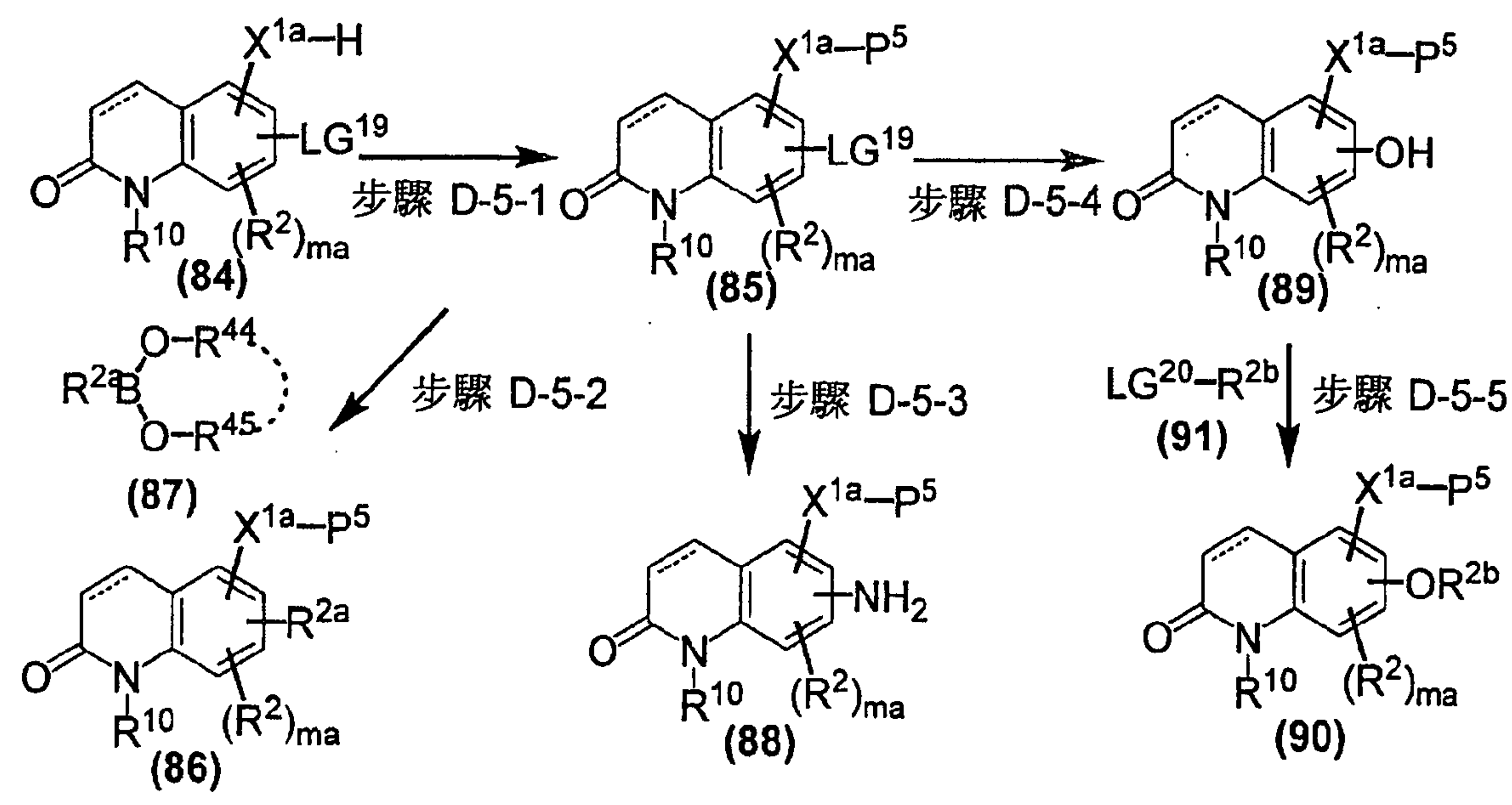
【0246】

(步驟 D-4-2 : (82)->(83))

例如，可在惰性溶劑中在氫源及金屬催化劑存在下使化合物(82)進行還原反應而得到化合物(83)。可在與上述步驟 A-5-5 類似之條件下進行該反應。

【 0247 】

圖示 D-5



其中 R^{2a} 及 R^{2b} 各獨立表示低碳烷基；R⁴⁴ 及 R⁴⁵ 各獨立表示氫原子或低碳烷基，或 R⁴⁴ 及 R⁴⁵ 可聯合形成環；LG¹⁹ 表示脫離基；LG¹⁹ 及 LG²⁰ 各獨立表示脫離基；ma 為 0 至 2 的整數；及其他符號如上述所定義。

【 0248 】

(步驟 D-5-1 : (84)->(85))

可使化合物(84)進行用於導入保護基的任何已知反應而得到化合物(85)。

【 0249 】

(步驟 D-5-2 : (85)+(87)->(86))

例如，可在惰性溶劑中在鹼及過渡金屬催化劑存在下使化合物(85)與化合物(87)反應而得到化合物(86)。

化合物(87)使用量相對於化合物(85)通常為 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為 0.2 至 5 莫耳當量。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(85)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

過渡金屬催化劑的實例包含，例如，鈀催化劑例如乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、四(三苯基膦)鈀(0)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)、雙(三苯基膦)-二氯化鈀(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈀(0)、苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑-2-基亞基]鈀(II)及苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑啉基亞基]鈀(II)；銅催化劑例如碘化銅(I)及氧化銅(I)；銻催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(III)；鎳催化劑例如四(三苯基膦)鎳(0)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。過渡金屬催化劑使用量相對於化合物(85)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可添加配位基。配位基的實例包含，例如，三苯基膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、

4,5'-雙(二苯基磷基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配位基使用量相對於化合物(85)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0250】

(步驟 D-5-3：(85)->(88))

可使用用於導入胺基之任何已知方法從化合物(85)得到化合物(88)，例如，在惰性溶劑中，在鹼及過渡金屬催化劑存在下使化合物(85)與二苯甲酮亞胺或六甲基二矽氮烷反應，隨後經水解所得化合物而得到化合物(88)。該反應可在與上述步驟 D-1-1 類似之條件下進行。

【0251】

(步驟 D-5-4：(85)->(89))

可使用用於導入羥基之任何已知方法從化合物(85)得到化合物(89)，例如，在惰性溶劑中，使化合物(85)與二硼酸二酯反應，二硼酸二酯為 $((R^{B1}O)_2B)_2$ 其中 R^{B1} 各獨立表示低碳烷基或可聯合形成環(例如聯硼酸頻那醇酯)，或與硼酸酯反應，硼酸酯為 $B(OR^{B2})_3$ 其中 R^{B2} 各獨立表示氫原子或低碳烷基，隨後經水解所得化合物而得到化合物(89)。

可使用 Oxone(註冊商標名)、羥胺及鹼來進行水解反應。

二硼酸二酯或硼酸酯使用量相對於化合物(85)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。使用二硼酸二酯時，較佳為在鹼及過渡金屬催化劑存在下反應。

鹼的實例包含，例如，鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類、鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬羧酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬磷酸氫鹽類、芳族胺類、三級胺類、金屬胺類及金屬烷氧化物類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。鹼使用量相對於化合物(85)通常為 1 至 10 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

過渡金屬催化劑的實例包含，例如，鈮催化劑例如乙酸鈮(II)、氯化鈮(II)、四(三苯基膦)鈮(0)、三(二亞苺基丙酮)二鈮(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈮(II)、雙(三苯基膦)-二氯化鈮(II)、雙(三-(第三丁基膦))鈮(0)、苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑-2-基亞基]鈮(II)及苯基烯丙基氯[1,3-雙(二異丙基苯基)-2-咪唑啉基亞基]鈮(II)；銅催化劑例如碘化銅(I)及氧化銅(I)；銻催化劑例如三(三苯基膦)氯化銻(III)；鎳催化劑例如四(三苯基膦)鎳(0)，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。過渡金屬催化劑使用量相對於化合物(85)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

此外，如需要可添加配位基。配位基的實例包含，例如，三苯基膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、4,5'-雙(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配位基使

用量相對於化合物(85)通常為 0.001 至 3 莫耳當量。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、酯類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150℃。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

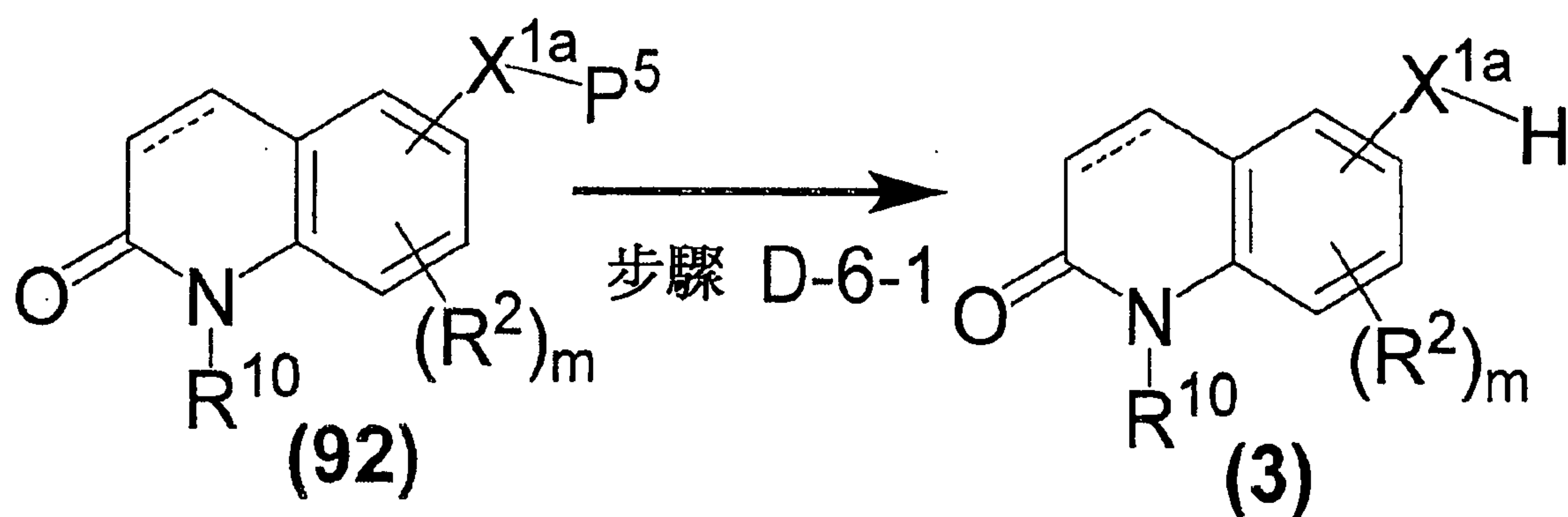
【0252】

(步驟 D-5-5：(89)+(91)->(90))

例如，可在惰性溶劑中在鹼存在下使化合物(89)與化合物(91)反應而得到化合物(90)。該反應可在與上述步驟 C-4-5 類似之條件下進行。

【0253】

方案 D-6



其中各符號如上述所定義。

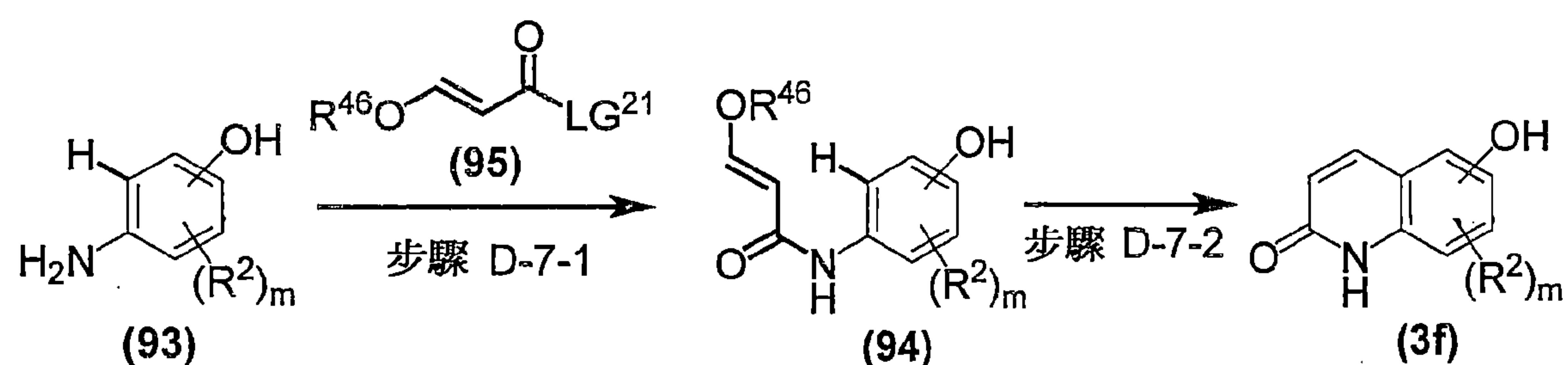
【0254】

(步驟 D-6-1：(92)->(3))

可使化合物(92)進行任何已知之去保護反應而得到化合物(3)。

【0255】

方案 D-7



其中 R^{46} 表示低碳烷基； LG^{21} 表示脫離基；及其他符號如上述所定義。

【0256】

(步驟 D-7-1：(93)+(95)->(94))

可在惰性溶劑中經由化合物(93)與化合物(95)之縮合反應而得到化合物(94)。該反應可在與上述步驟 C-4-8 類似之條件下進行。

【0257】

(步驟 D-7-2：(94)->(3f))

式(3)表示之化合物中，例如，可用酸處理化合物(94)而得到化合物(3f)。

酸的實例包含，例如，無機酸類例如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸；及有機酸類例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。酸使用量相對於化合物(94)通常為 1 莫耳當量至過量。

可使用酸作為溶劑，或可使用另外的惰性溶劑。

惰性溶劑的實例包含，例如，烴類、鹵化烴類、醚類、水、醇類、酮類、醯胺類、腈類及亞砷類，亦可以適當比率使用其中的任何 2 種或更多種。

反應溫度通常為 -80 至 150°C。反應時間通常為 0.1 至 200 小時。

【0258】 可經由各種包含上述各步驟或與上述者類似的方法之任何合成方法而製備本發明化合物(1)。此外，可考量任何合成方法而製備各步驟的中間物及起始物質，該等合成方法包含上述各步驟或與上述者類似的方法，或本文揭露之參考例及實施例中的方法或與實施例中說明者類似的方法，及在本申請案申請日期已知或已公開的方法。中間物及起始物質可購自市售時，可照原樣使用此種化合物。

【0259】 此外，製備化合物(1)時，除上述步驟外亦可視需要使化合物進行下列任何已知反應而進一步衍化所得化合物，例如各種烷化反應、醯化反應、醯胺化反應、酯化反應、醚化反應、鹵化反應、羥基化反應、胺化反應、芳基偶合反應、縮合反應例如碳鏈延長反應、加成反應、取代反應、氧化反應、還原反應、脫水反應及水解反應。

【0260】 如需要，上述各步驟之起始物質及中間物的官能基，可在進行特定反應前使用任何已知方法用任何保護基保護，並可於該特定反應完成後，使用任何已知方法脫去保護基。

【0261】 上述各步驟之各中間物及最終化合物可照原樣使用於次一個步驟，或可在反應完成後分離及純化該化合物。例如，當該化合物必須經分離及純化時，可將反應混合物冷卻而進行分離粗反應產物的程序例如過濾、濃

縮或萃取，然後，使粗反應產物進行普通純化程序例如管柱層析或再結晶而從反應混合物分離及純化產物。

【0262】 起始物質、中間物與最終化合物及本發明化合物(1)包含於彼等化合物中添加溶劑之溶劑合物(例如，水合物及乙醇溶劑合物等)。

【0263】 起始物質、中間物及最終化合物及本發明化合物(1)包含彼等之幾何異構物、立體異構物及光學異構物。此等異構物可用任何已知分離方法分離。例如，可使用普通光學解析方法(例如，經由結晶之光學解析、經由層析之直接解析等)將消旋化合物分離成立體性純異構物。此外，可使用適當的光學活性起始物質來製備光學活性化合物。

【0264】 上述各步驟之起始物質及最終化合物可以適當之鹽的形式而使用。該鹽的實例包含以下例示為本發明化合物(1)之鹽者。

【0265】 各步驟得到的化合物或購自市售的產品為游離形式時，可使用本來已知的方法轉化該化合物成所需鹽。或者，各步驟得到的化合物或購自市售的產品為鹽形式時，可使用本來已知的方法轉化該化合物成所需游離形式或所需之另一種鹽形式。

【0266】 本發明化合物(1)包含其藥學上可接受之鹽形式。

【0267】 本發明化合物(1)中，有 1 個或多個鹼性基團的化合物可與藥學上可接受之酸形成鹽。酸的實例包

含，例如，無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及磷酸，及有機酸例如甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸及乳酸。

【0268】 本發明化合物(1)中，有 1 個或多個酸性基團的化合物可與藥學上可接受之鹼形成鹽。鹼的實例包含，例如，無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀，及有機鹼例如甲基胺、二乙基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羥基甲基)甲基胺、二環己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲吡啶及膽鹼。

【0269】 本發明化合物(1)包含其中 1 個或多個原子經 1 個或多個同位素原子取代之化合物。同位素原子的實例包含，例如，氘(^2H)、氚(^3H)、 ^{13}C 、 ^{14}N 及 ^{18}O 。

【0270】 說明包括本發明化合物(1)作為活性成分之醫藥製劑/醫藥組成物如下。

【0271】 醫藥製劑為將本發明化合物(1)調配成一般醫藥配方的形式，其係用本發明化合物(1)及藥學上可接受之載體製備。載體包含稀釋劑或賦形劑例如常用的填料、膨脹劑、黏合劑、增濕劑、崩解劑、表面活性劑及潤滑劑。

【0272】 取決於治療目的而可選擇該醫藥製劑的各種不同劑型，製劑的一般實例包含，例如，錠劑、丸劑、粉劑、液體、懸浮液、乳狀液、顆粒劑、膠囊、栓劑及注射劑(例如液體及懸浮液)。

【0273】 任何已知載體可廣泛使用作為於製備錠製劑使用之載體，及包含，例如，賦形劑例如乳糖、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土及結晶纖維素，黏合劑例如水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀及聚乙烯吡咯烷酮，崩解劑例如乾澱粉、海藻酸鈉、洋菜粉、海帶多糖粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧伸乙基去水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯及澱粉、乳糖，崩解抑制劑例如蔗糖、硬酯、可可酯(cacao butter)及氫化油，吸收促進劑例如四級銨鹽及十二烷基硫酸鈉，保濕劑例如甘油及澱粉，吸附劑例如澱粉、乳糖、高嶺土、皂土及膠質氧化矽，潤滑劑例如純化滑石、硬脂酸酯、硼酸粉及聚乙二醇。

【0274】 如需要，亦可將錠劑調配成有普通塗層的錠劑包含，例如，糖衣錠、明膠封裝錠、腸溶衣錠、膜衣錠、雙層錠或多層錠。

【0275】 任何已知載體可廣泛使用作為於製備丸劑製劑使用之載體，及包含，例如，賦形劑例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可酯、氫化植物油、高嶺土及滑石，黏合劑例如粉狀阿拉伯膠、粉狀黃蓍膠、明膠及乙醇，及崩解劑例如海帶多糖及洋菜。

【0276】 任何已知載體可廣泛使用作為於製備栓製劑使用之載體，及包含，例如，聚乙二醇、可可酯、高級醇、高級醇酯類、明膠及半合成甘油。

【0277】 製備注射劑時較佳為將液體、乳狀液及懸浮液滅菌並與血液等滲。任何已知稀釋劑可廣泛使用作為於製備液體、乳狀液及懸浮液使用之稀釋劑，及包含，例如，水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬酯醇、聚氧基化異硬酯醇及聚氧伸乙基去水山梨糖醇脂肪酸酯。此時，如需要，醫藥製劑可包括足夠量的鹽、葡萄糖或甘油而製備等張溶液，且亦可包括普通的助溶劑、緩衝劑、舒緩劑等以及著色劑、防腐劑、香料、調味劑、甜味劑及其他藥物產品。

【0278】 本發明化合物(1)的含量於醫藥製劑中沒有限制且可視需要在廣泛範圍內調整；醫藥製劑較佳為通常包括 1 至 70 重量%之本發明化合物(1)。

【0279】 本發明中醫藥製劑的給藥方法沒有限制且可取決於各種不同劑型、患者年齡及性別、疾病狀態及其他條件而給予醫藥製劑。例如，錠劑、丸劑、液體、懸浮液、乳狀液、顆粒劑及膠囊可經口服給予。注射劑可單獨或與普通置換液例如葡萄糖及胺基酸之組合而經靜脈給予，如需要，可單獨經肌肉內、皮內、皮下或腹膜內給藥。栓劑可經直腸給藥。

【0280】 醫藥製劑的劑量可取決於劑量方案、患者年齡及性別、疾病程度及其他條件而視需要調整；通常每日每公斤體重給予 0.01 至 100 mg，較佳為 0.1 至 50 mg，單劑量或多劑量。

【0281】 劑量可基於不同情況而變動，以及於某些

情況少於上述之劑量可能足夠而於其他情況則需要多於上述之劑量。

【0282】 本發明化合物(1)特別於對抗結核病菌例如分枝桿菌，包含結核病菌屬及非結核分枝桿菌屬上具有特定功效，亦具有優異活性對抗多重抗藥性結核病菌。本發明化合物(1)不僅顯示體外抗菌活性亦由於經口服給藥在主要感染器官肺組織中良好的分布而表現體內抗菌活性。因此本發明化合物(1)適用於作為診斷、預防及/或治療結核病之藥劑。

【0283】 本發明化合物(1)不會如用於常見細菌例如革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌之已知寬譜抗菌劑誘發下痢，因此可成為能夠長期給藥之藥用物質。

【0284】 本發明化合物(1)對細胞內寄生菌有效，例如寄生於巨噬細胞之人起源結核病菌，在殺菌力試驗中即使低濃度仍具有比現有抗結核藥劑較強的殺菌活性。因此可預期降低結核病的復發率，而最終能夠用為短期化療。

【0285】 由於比現有藥物具有較低毒性，本發明化合物(1)亦可預期作為長期治療潛伏結核病之用途。

【0286】 本發明化合物(1)顯示對藥物代謝酵素之低抑制活性及 CYP3A 酵素誘發之低可能性。由於藥物交互作用之限制顧慮，可預期其與其他治療劑之組合用途。可作為組合用途的藥劑包含，例如，第一線抗結核病藥物、第二線抗結核病藥物、喹啉酮抗菌劑、巨環內酯抗菌劑、噁唑啉酮抗菌劑、磺胺藥物、抗 HIV 藥物、達拉馬尼

(delamanid)、貝達喹啉 (bedaquiline)，或目前開發中的 PA-824、蘇特柔利 (Sutezolid)。

【0287】

[實施例]

【0288】 以下，將參照參考例、實施例及試驗例對本發明詳細說明。該等實施例非意圖限制本發明，且可在本發明之範圍內修改該等實施例。

下列實施例中的術語"室溫"通常指約 10℃ 至約 35℃ 間的溫度。除非另有說明，混合溶劑的比率意指體積比。除非另有說明，%意指重量%。

測定 ^1H NMR(質子核磁共振光譜)係於室溫使用傅氏轉換型 NMR (Bruker AVANCE 300 (300 M Hz)、 Bruker AVANCE 500 (500 M Hz)、 Bruker AVANCE III 400 (400 M Hz) 及 Bruker AVANCE III 500 (500 M Hz)之任一種)。矽膠管柱層析法中，當說明其為鹼性時，使用胺基丙基矽烷鍵合矽膠。

【0289】

參考例 1

(2E)-N-(2-氯-5-羥基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺

冰冷卻下，於 3-胺基-4-氯酚(10.35 g)、吡啶(6.41 mL)的 N,N-二甲基乙醯胺(90 mL)溶液中，逐滴添加(2E)-3-乙氧基丙-2-烯醯氯(10.9 g)的 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)溶液，並將反應混合物在同溫下攪拌 1 h。將反應溶液倒入水中，於過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物(10.7 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.9 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.68 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 8.13 (1H, brs), 8.33 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

【0290】

參考例 2

(2E)-3-乙氧基-N-(2-氟-5-羥基苯基)丙-2-烯醯胺

類似參考例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.99 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 6.49-6.55 (1H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 8.9 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.67 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 8.08 (1H, brs), 8.23-8.29 (1H, m).

【0291】

參考例 3

(2E)-N-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺

類似參考例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.38-6.46 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.82-7.87 (1H, m).

【0292】

參考例 4

(2E)-N-(2,4-二溴-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺

類似參考例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0293】

參考例 5

8-氟-5-羥基喹啉-2(1H)-酮

於 65°C ，於濃鹽酸 (270 mL) 中，逐滴添加 (2E)-3-乙氧基-N-(2-氟-5-羥基苯基)丙-2-烯醯胺 (27.0 g) 的甲醇 (135 mL) 溶液，然後將反應混合物於 85°C 攪拌 30 min。將反應溶液倒入水中，於過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (19.2 g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.46 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 3.7 Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.6 Hz), 10.33 (1H, brs), 11.60 (1H, brs).

【0294】

參考例 6

8-氯-5-羥基喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 5 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.47 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 10.68 (1H, s), 10.75 (1H, brs).

【0295】

參考例 7

7,8-二氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

於 70 至 80°C，於濃硫酸(17 mL)中添加(2E)-N-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯醯胺(1.66 g)，並攪拌反應混合物 5 min。將反應溶液加至冰水中後，於過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物(1.0 g)。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.90 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 6.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 1.5 Hz), 12.00 (1H, s).

【0296】

參考例 8

6,8-二溴-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 7 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.91 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.5 Hz), 10.96-11.10 (1H, brs).

【0297】

參考例 9

7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於氫氣氛圍下，將 7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(29.0 g)及 10%鈀碳(10 g)的乙酸(600 mL)懸浮液於 105°C 攪拌 2.5 h。過濾不溶物質並濃縮濾液。以水洗滌殘留物並乾燥而提供標題化合物(25.7 g)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.56-2.62 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.1 Hz), 6.32

(1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, brs).

【0298】

參考例 10

7,8-二氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 9 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.58 - 2.64 (2H, m), 2.90 - 2.96 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.37 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 6.3 Hz), 7.51 (1H, brs).

【0299】

參考例 11

7-胺基-8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

將 7-胺基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.90 g) 及 48% 溴化氫於水 (18 mL) 的混合物加熱回流 20 h。於過濾器上收集沉澱物，以 48% 溴化氫之水洗滌。將所得固體於飽和碳酸氫鈉水溶液中攪拌，並在過濾器上收集沉澱結晶而提供標題化合物 (0.68 g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.30 - 2.36 (2H, m), 2.61 - 2.66 (2H, m), 4.90 (2H, brs), 5.90 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.90 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

【0300】

參考例 12

7-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 11 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.37 - 2.42 (2H, m), 2.71 (2H, t, J

= 7.5 Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 2.4 Hz), 6.23 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 2.4 Hz), 9.01-11.2 (2H, m).

【0301】

參考例 13

7,8-二氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 11 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.39-2.44 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 6.37 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 6.6 Hz), 9.86 (1H, brs), 10.16 (1H, s).

【0302】

參考例 14

8-氟-5-羥基-7-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 11 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.11 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.36-2.44 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 9.25 (1H, s), 9.77 (1H, s).

【0303】

參考例 15

8-氯-7-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 11 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.41-2.50 (2H, m), 2.72-2.82 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 9.48 (1H, brs), 10.22 (1H, brs).

【0304】

參考例 16

7-氟-5-羥基-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 11 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.34-2.40 (2H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 9.45 (1H, s), 9.69 (1H, s).

【0305】

參考例 17

8-乙基-7-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

冰冷卻下，於 8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(150 mg)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，逐滴添加 1N 三溴化硼的二氯甲烷(2.02 mL)溶液，並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將甲醇(1 mL)加至反應溶液中，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(100 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.34-2.39 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 9.50 (1H, s), 9.71 (1H, s).

【0306】

參考例 18

6,8-二氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.50 g)的 1,2-二氯乙烷(10 mL)溶液中，添加氟吡啶三氟甲磺酸鹽(2.27 g)，並將反應混合物加熱回流過夜。濃縮反應溶液，將水加至殘留物，然後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫

酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(38 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.44 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 9.57 (1H, brs), 9.97 (1H, brs).

【0307】

參考例 19

8-氯-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

將 8-氯-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(2.00 g)、3,4-二氫-2H-哌喃(2.55 g)及吡啶對甲苯磺酸鹽(0.51 g)的二氯甲烷(40 mL)溶液於室溫攪拌過夜。用鹽水洗滌反應溶液，經硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(2.74 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48-1.78 (3H, m), 1.79-2.08 (3H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (1H, brs).

【0308】

參考例 20

8-氟-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 19 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.57-1.75 (3H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.96-3.10 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 5.35 (1H, t, $J = 3.3$ Hz),

6.74 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.2 Hz), 6.89 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.90 (1H, brs).

【0309】

參考例 21

7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (29.8 g) 的甲醇/水 (3/1) (900 mL) 溶液中，添加溴化銅(II) (62.1 g)，並將反應混合物加熱回流 3 h。將水加至反應溶液，然後經冰冷卻而在過濾器上收集沉澱物。於形成的沉澱物中添加乙酸乙酯 (1000 mL)，回流一段時間後，濾除不溶物質。濃縮濾液並在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (21.4 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59-2.67 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.71 (1H, brs).

【0310】

參考例 22

7-胺基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將二苯甲酮亞胺 (31.3 mL)、7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (21.4 g)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (3.65 g)、第三丁醇鈉 (19.5 g) 及三(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (1.79 g) 的甲苯 (250 mL) 溶液加熱回流 2 h。經矽藻土過濾反應溶液，將水 (150 mL) 及 6N 鹽酸 (75 mL) 加至濾液中並將反應混合物於 80°C 攪拌 30 min。將反應溶液冷卻至室溫，倒入氫氧化鈉水溶液中，並在過濾器上收

集沉澱物而提供標題化合物(13.0 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, brs), 6.05 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 9.76 (1H, brs).

【0311】

參考例 23

8-氟-5-甲氧基-7-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將 7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(50 mg)、甲基硼酸(16.4 mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷加成物(14.9 mg)及磷酸三鉀(77 mg)的 1,4-二氧雜環己烷(2 mL)溶液於 100°C 攪拌 15 h。於反應溶液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物質。以水及鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇)純化殘留物而提供標題化合物(34 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.26 (3H, d, $H = 1.8$ Hz), 2.55-2.65 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.14 (1H, brs).

【0312】

參考例 24

8-氟-7-羥基-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(98 mg)的乙醇(7 mL)溶液中，添加羥基胺鹽酸鹽(32.8 mg)及氫氧化鈉(24.4

mg)，並將反應混合物於 40℃ 攪拌 72 h。蒸餾掉反應溶液的溶劑後，於殘留物中添加飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(20 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.36-2.41 (2H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 3.69 (3H, s), 6.20 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.72 (1H, brs), 9.90 (1H, brs).

【0313】

參考例 25

8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將 8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(50 g)、聯硼酸頻那醇酯(98 g)、4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基 (5.50 g)及二- μ -甲氧基雙(1,5-環辛二烯)二銻(I)(6.79 g)的四氫呋喃(900 mL)溶液加熱回流 2.5 h。冷卻至室溫後，濃縮反應溶液，並經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(44.5 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 3.9$ Hz), 7.50 (1H, brs).

【0314】

參考例 26

7-乙氧基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-7-羥基-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.1 g) 的 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中添加碳酸鉀(0.864 g) 及碘乙烷(0.505 mL)，並將反應混合物在室溫攪拌 3 h。將反應溶液倒入水中，在過濾器上收集固體而提供標題化合物(1.05 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.00 (1H, brs).

【0315】

參考例 27

7-乙氧基-8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 17 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.37-2.42 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.98 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 9.34 (1H, s), 9.82 (1H, brs).

【0316】

參考例 28

8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(10 g)的乙酸(600 mL)溶液中，逐滴添加溴(2.76 mL)，然後將反應混合物在室溫攪拌 20 min。將反應溶液倒入水中，在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物(8.31 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.42-2.53 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 9.17 (1H, brs).

【0317】

參考例 29

8-氯-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氬氣氛圍下，將 8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(11.3 g)及氯化亞銅(I)(8.56 g)的 N-甲基-2-吡咯啉酮(300 mL)溶液於 130℃ 攪拌 20 h。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入 5%氯化銨水溶液中，在過濾器上收集沉澱物。經由矽膠管柱層析(鹼性矽膠；二氯甲烷)純化所得固體而提供標題化合物(7.31 g)。

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 = 11.7 Hz), 9.60 (1H, brs).

【0318】

參考例 30

7-氟-5-甲氧基-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氬氣氛圍下，將 8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.23 g)、甲基硼酸(0.81 g)、磷酸鉀(2.86 g)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷加成物(0.73 g)的 1,4-二氧雜環己烷(25 mL)溶液於 110℃ 攪拌 1 h。將反應溶液冷卻至室溫，濃縮，然後經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇)純化。用活性碳處理所得物質，過濾並濃縮而提供標題化合物(410 mg)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.06 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.54-2.60 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.34 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.30-7.40 (1H, brs).

【0319】

參考例 31

7-氟-5-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮

於氮氣氛圍下，將 6,8-二溴-7-氟-5-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮 (40.6 g)、氫氧化鈉 (9.13 g) 及 20% 氫氧化鈉碳 (4 g) 的 N,N-二甲基乙醯胺 (800 mL) 懸浮液於 45°C 攪拌 2 h。使用矽藻土過濾不溶物質，將濾液倒入水中並用 6N 鹽酸 (57.1 mL) 中和。在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (18.2 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

【0320】

參考例 32

8-乙烯基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將 8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (100 mg)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,3-二氧雜硼雜環戊烷 (112 mg)、碳酸鈉 (116 mg) 及四(三苯基膦)鈦 (42.2 mg) 的 1,4-二氧雜環己烷/水 (5/1) (2 mL) 溶液於 100°C 攪拌過夜。將反應溶液冷卻至室溫，濃縮，然後經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (50 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0321】

參考例 33

8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，於 8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (200 mg) 的乙酸 (4 mL) 溶液中添加 10% 鈹碳 (50 mg)，並在氮氣氛圍下將反應混合物於室溫攪拌 10 min。經矽藻土過濾反應溶液並蒸餾掉濾液的溶劑。將水加至所得殘留物中，並在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (150 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.51-2.60 (4H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.39 (1H, brs).

【0322】

參考例 34

5-(苯甲氧基)-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

將 7-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (500 mg)、碳酸鉀 (496 mg) 及苄基溴 (0.39 mL) 的 N,N -二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液於室溫攪拌 1 h。將反應溶液倒入冷水中，在過濾器上收集沉澱物，用水、乙醇及二乙醚洗滌而提供標題化合物 (748 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.56-2.62 (2H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.1 Hz), 6.39 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.99 (1H, s).

【0323】

參考例 35

5-(苄基氧基)-8-溴-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 28 而合成。

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 = 10.2 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.44 (1H, s).

【0324】

參考例 36

5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 34 而合成。

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 = 9.0 Hz, 3.9 Hz), 6.95-7.04 (4H, m), 10.01 (1H, s).

【0325】

參考例 37

5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.0 g)、聯硼酸頻那醇酯(1.27 g)、4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(0.07 g)及二- μ -甲氧基雙(1,5-環辛二烯)二鋇(I)(0.09 g)的四氫呋喃(20 mL)溶液加熱回流 10 h。讓反應溶液冷卻至室溫後，添加甲醇(20 mL)隨後添加 Oxone[®] (2.46 g)的水(20 mL)溶液，將反應混合物於室溫攪拌 10 min。於反應溶液中添加水，在過濾器上收集沉

澱結晶，然後用水、乙醇及二乙醚洗滌而提供標題化合物 (500 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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).

【0326】

參考例 38

5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

將 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (100 mg)、3,4-二氫-2H-哌喃 (1 mL) 及對甲苯磺酸 (10.9 mg) 的混合物於室溫攪拌 30 min，並用飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯萃取。蒸餾掉有機層的溶劑，然後經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (106 mg, 84 %)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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), m 6.65 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.03 (2H, s), 10.00 (1H, s).

【0327】

參考例 39

5-(苄氧基)-7-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氮氣氛圍下，將 5-(苄氧基)-8-溴-7-氟-3,4-二氫喹啉

-2(1H)-酮(1.0 g)、聯硼酸頻那醇酯(1.45 g)、乙酸鉀(0.84 g)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.12 g)的 DMSO(10 mL)溶液於 110°C 攪拌 3.5 h。讓反應溶液冷卻至室溫，用乙酸乙酯及水萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(850 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 12.0$ Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 9.19 (1H, s).

【0328】

參考例 40

5-(苄氧基)-7-氟-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於水冷卻下，在 5-(苄氧基)-7-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(800 mg)的甲醇(6 mL)溶液中添加 Oxone®(1.86 g)的水(6 mL)溶液並將反應混合物在室溫攪拌 5min。於反應溶液中添加水，在過濾器上收集沉澱物，用水洗滌。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化所得粗結晶而提供標題化合物(300 mg)。

^1H NMR (CD_3CN) 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).

【0329】

參考例 41

5-(苄氧基)-7-氟-8-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 38 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.3$ Hz), 7.40-7.45 (5H, m), 8.18 (1H, s).

【0330】

參考例 42

8-氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氫氣氛圍下，於 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (2.17 g) 的乙醇/乙酸乙酯 (1:1) (40 mL) 溶液中添加 20 % 氫氧化鈣碳 (用 50% 水濕潤) (0.2 g) 並於室溫攪拌 1.5 h。過濾反應溶液並將濾液的溶劑蒸餾掉。用己烷洗滌殘留物而提供標題化合物 (1.39 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.71-6.78 (3H, m), 7.09-7.14 (2H, m).

【0331】

參考例 43

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 0°C ，在攪拌過的 8-氟-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧

基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(8.8 g)的 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中添加 60%氫化鈉(1.46 g)並於同溫攪拌 20 min。於室溫添加 4-甲氧基苄基氯(5.40 mL)並攪拌 5 h。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(12.7 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.56-1.72 (3H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.91-2.03 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 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, $J = 15.3$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.27-5.30 (1H, m), 6.73-6.84 (4H, m), 7.10-7.15 (2H, m).

【0332】

參考例 44

8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.03-7.15 (3H, m).

【0333】

參考例 45

8-氯-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧

基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(43.7 g)的乙醇(450 mL)溶液中添加對甲苯磺酸吡啶鹽(5.47 g)並將反應混合物於 80℃ 攪拌 1 h。將反應溶液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取該溶液，經無水硫酸鈉乾燥有機層，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(33.75 g，定量)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 9.79 (1H, brs).

【0334】

參考例 46

5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 6.3$ Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.95-6.99 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0335】

參考例 47

2,8-二氯喹啉-5-醇

於 8-氯-5-羥基喹啉-2(1H)-酮(13.0 g)的 N,N -二甲基甲醯胺(150 mL)溶液中，逐滴添加亞硫醯氯(14.52 mL)，並將反應混合物於 80℃ 攪拌 2 h。讓反應溶液冷卻至室溫，倒

入冰水中，在過濾器上收集沉澱物並用水洗。將所得結晶溶在乙酸乙酯中，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(9.8 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 11.03 (1H, brs).

【0336】

參考例 48

2-氯-8-氟喹啉-5-醇

類似參考例 47 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.88-6.94 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.47-8.55 (1H, m), 10.74 (1H, brs).

【0337】

參考例 49

2-氯-8-氟-5-(四氫-2H-呓喃-2-基氧基)喹啉

類似參考例 19 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 3.1$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 3.7 Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 1.6 Hz).

【0338】

參考例 50

8-氟-2-甲氧基喹啉-5-醇

於 2-氯-8-氟-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)喹啉 (2.65 g) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (25 mL) 溶液中，逐滴添加甲氧鈉 (5M 甲醇溶液) (5.6 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 10 h。將反應溶液倒入水中，用乙酸中和，並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。將殘留物溶於甲醇 (25 mL)，於其中添加 5N 鹽酸 (2 mL) 並將反應混合物於室溫攪拌 5 h。於混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (150 mL) 及水 (150 mL)，將反應混合物於室溫攪拌 1 h，在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (1.61 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.11 (3H, s), 5.38 (1H, brs), 6.60 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 8.4 Hz), 8.34 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.7 Hz).

【0339】

參考例 51

2,8-二氯-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)喹啉

類似參考例 19 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 3.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0340】

參考例 52

8-氯-2-甲氧基喹啉-5-醇

類似參考例 50 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.14 (3H, s), 5.70 (1H, brs), 6.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0341】

參考例 53

8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氬氣氛圍下，於 0°C ，在 8-氯-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(10.0 g)的 N,N -二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中添加氫化鈉(55%油中)(5.14 g)，將反應混合物在同溫攪拌 30 min，並於此逐滴添加 4-甲氧基苄基氯(16.0 mL)。將反應混合物於同溫攪拌 1.5 h，然後於室溫攪拌 7 h。於反應溶液中添加氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(23.2 g，定量)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m).

【0342】

參考例 54

7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 53 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.7$ Hz, 6.1 Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.88-6.93 (2H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m).

【0343】

參考例 55

7,8-二氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0344】

參考例 56

8-氟-5-[(甲基硫基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在氫氣氛圍下，於 0°C ，在 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (5.0 g) 及碳酸鉀 (5.72 g) 的 N,N -二甲基甲醯胺 (50 mL) 懸浮液中，逐滴添加氯甲基甲基硫醚 (3.32 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 36 h。於反應溶液中添加水，在過濾子上收集沉澱物而提供標題化合物 (4.95 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.26 (3H, s), 2.60-2.25 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0

Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 9.2 Hz), 7.54 (1H, brs).

【0345】

參考例 57

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.5 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m).

【0346】

參考例 58

5-(氯甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

在冰冷卻下，於 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (5.48 g) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中，逐滴添加硫醯氯 (1.22 mL)，並將反應混合物在同溫攪拌 1 h。蒸餾掉溶劑而提供標題化合物 (5.3 g，定量)。

^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, $J = 9.2$ Hz, 3.5 Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 9.2 Hz), 7.09-7.14 (2H, m).

【0347】

參考例 59

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯

在氬氣氛圍下，於 -70°C ，在哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯 (9.75 g) 的四氫呋喃 (90 mL) 溶液中，逐滴添加二異丙基胺鋰 (2M 庚烷/四氫呋喃/乙苯溶液) (19.7 mL)，將反應混合物在同溫攪拌 1 h，逐滴添加 5-(氯甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (5.3 g) 的四氫呋喃 (50 mL) 溶液，將反應混合物於 -40°C 攪拌 7 h。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，讓反應回溫至室溫，用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (6.31 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ 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, $J = 7.1$ Hz), 5.21 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.14 (2H, m).

【0348】

參考例 60

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

於 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯

(6.31 g)的乙酸乙酯(60 mL)溶液中添加 4N 鹽酸/乙酸乙酯(60 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 3 h。蒸餾掉溶劑並於殘留物中添加乙酸乙酯及水，用氫氧化鈉水溶液鹼化反應混合物，然後用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(5.37 g，定量)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ 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, $J = 7.1$ Hz), 5.21 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.15 (2H, m).

【0349】

參考例 61

8-氯-5-[(甲基硫基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 56 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.26 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.74 (1H, brs).

【0350】

參考例 62

8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (3H, s), 2.55 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0351】

參考例 63

8-氯-5-(氯甲氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-
酮

類似參考例 58 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.55 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 5.37 (2H, s), 5.85 (2H, s), 6.70-6.73 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0352】

參考例 64

4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-
基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯

類似參考例 59 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.52 (2H, br), 2.19-2.22 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.66-2.69 (2H, m), 3.00 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 3.92 (4H, brs), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0353】

參考例 65

4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 60 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

【0354】

參考例 66

1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

將 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (5.37 g)、2,3,5-三氯吡啶 (2.50 g) 及碳酸鉀 (2.37 g) 的 N-甲基-2-吡咯啉酮 (50 mL) 溶液於 100°C 攪拌 3 天。於反應溶液中添加氯化銨水溶液，攪拌反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (3.17 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0355】

參考例 67

1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.72-1.80 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.05-3.12 (2H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.23 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0356】

參考例 68

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯

在氮氣氛圍下，將 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (2.69 g)、2-氯-5-氟-3-甲基吡啶 (1 g)、三(二苯亞甲基)丙

酮)二鈹(0)(0.105 g)、2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘(0.178 g)及第三丁醇鈉(1.10 g)的甲苯(20 mL)溶液於 100°C 攪拌過夜。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(1.36 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.9 Hz), 7.99 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

【0357】

參考例 69

1-(2,4-二氯苯基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 68 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6$

Hz, 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0358】

參考例 70

1-(2,5-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

在氮氣氛圍下，將 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (300 mg)、1,4-二氯-2-碘苯 (0.103 mL)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (0) (11.7 mg)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (19.85 mg) 及碳酸鉀 (415 mg) 的甲苯 (6 mL) 溶液於 110°C 攪拌過夜。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (240 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.26-7.27 (1H, m).

【0359】

參考例 71

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-

基]氧基}甲基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.09-7.13 (4H, m).

【0360】

參考例 72

1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0361】

參考例 73

1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0362】

參考例 74

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 8.9 Hz), 7.07 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1H, s).

【0363】

參考例 75

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.3 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 6.4 Hz).

【0364】

參考例 76

1-(2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.56-6.66 (2H, m), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0365】

參考例 77

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 68 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.80-6.88 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0366】

參考例 78

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.61 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0367】

參考例 79

1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

在氮氣氛圍下，將 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (0.85 g)、1-溴-4-氯-2,5-二氟苯 (0.616 g)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (0)(0.033 g)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)二苯并哌喃 (Xantphos) (0.063 g) 及碳酸鉀 (1.177 g) 的甲苯 (12 mL) 溶液於 110°C 攪拌過夜。將反應溶液倒入水中，並用乙

酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(555 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 6.8 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0368】

參考例 80

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0369】

參考例 81

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.74-6.93 (5H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0370】

參考例 82

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0371】

參考例 83

1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.07 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45-7.46 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

【0372】

參考例 84

1-(2,4-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.75-6.84 (6H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0373】

參考例 85

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.80-6.86 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0374】

參考例 86

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0375】

參考例 87

1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 7.5 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 6.4 Hz).

【0376】

參考例 88

1-(2',4'-二氯-2,5-二氟聯苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

在氮氣氛圍下，於 1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (287 mg)、2,4-二氯苯硼酸 (108 mg) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷加成物 (17.7 mg) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (4 mL) 溶液中添加 2M 碳酸鈉水溶液 (0.651 mL)，並將反應混合物於回流下攪拌 20 h。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (213 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J

= 9.2 Hz, 3.2 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 6.7 Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0377】

參考例 89

1-(4'-氯-2,2',5-三氟聯苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 88 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 6.7 Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

【0378】

參考例 90

4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.71-6.73 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0379】

參考例 91

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 7.02-7.07 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0380】

參考例 92

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0381】

參考例 93

1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

於 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯 (3.17 g) 的甲醇/四氫呋喃 (1:1) (60 mL) 溶液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液 (10.3 mL)，並將反應混合物於 60°C 攪拌 5.5 h。蒸餾掉溶劑並於殘留物中添加水及 5N 鹽酸使反應殘留物成酸性，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物 (3.15 g，定量)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0382】

參考例 94

1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.71-1.80 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.70-6.74 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 9.0 Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.77 (1H, brs).

【0383】

參考例 95

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 8.01 (1H, s).

【0384】

參考例 96

1-(2,4-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 2.9 Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.95-6.97 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17-7.19 (1H, m), 7.35-7.36 (1H, m).

【0385】

參考例 97

1-(2,5-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.1 Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.4 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0386】

參考例 98

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.1 Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 6.87-6.94 (2H, m), 7.07-7.14 (4H, m).

【0387】

參考例 99

1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.82-6.86 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0388】

參考例 100

1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.1 Hz), 6.72-6.74 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (1H, d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$).

【0389】

參考例 101

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7 \text{ Hz}, 9.1 \text{ Hz}$), 7.09-7.12 (3H, m), 7.44 (1H, s).

【0390】

參考例 102

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.2 \text{ Hz}$), 6.72-6.75 (2H, m), 6.83-6.91 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 10.1 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8 \text{ Hz}, 6.3 \text{ Hz}$).

【0391】

參考例 103

1-(2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.57-6.62 (1H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0392】

參考例 104

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0393】

參考例 105

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.62 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0394】

參考例 106

1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 6.9 Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0395】

參考例 107

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.71-6.73 (2H, m), 6.82-6.89
(2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0396】

參考例 108

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.1 Hz), 6.72-6.73 (2H, m), 6.85 (1H,
dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J =$
8.6 Hz).

【0397】

參考例 109

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 6.98 (1H,
dd, $J = 13.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (1H, t,

$J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.44-7.46 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1.8 Hz).

【0398】

參考例 110

1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 3.3 Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 9.0 Hz), 7.11-7.12 (3H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$).

【0399】

參考例 111

1-(2,4-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸
類似參考例 93 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 3.21 Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.84-6.99 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$).

【0400】

參考例 112

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-

基]氧基}甲基)-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.72-6.73 (2H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0401】

參考例 113

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0402】

參考例 114

1-(2',4'-二氯-2,5-二氟聯苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.0 Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 9.1 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0403】

參考例 115

1-(4'-氯-2,2',5-三氟聯苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.80 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 6.7 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m).

【0404】

參考例 116

4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.67-6.68 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0405】

參考例 117

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.67-6.69 (2H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 7.02-7.06 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0406】

參考例 118

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.9$ Hz),

6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0407】

參考例 119

1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

將 4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸 (1.33 g) 及 苯甲醚 (0.527 mL) 的三氟乙酸 (10 mL) 溶液於 65 °C 攪拌 3 h。濃縮反應溶液，經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (1.00 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 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).

【0408】

參考例 120

1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.04 (1H,

m), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.02 (1H, s), 12.59-12.79 (1H, br).

【0409】

參考例 121

1-(2,5-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d $J = 2.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.54-12.81 (1H, br).

【0410】

參考例 122

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (CDCl $_3$) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.34-7.35 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 8.57-8.63 (1H, br).

【0411】

參考例 123

1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹

啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.60-12.81 (1H, br).

【0412】

參考例 124

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.03 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 6.4 Hz), 10.03 (1H, s), 12.58-12.73 (1H, br).

【0413】

參考例 125

1-(2,5-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.71-6.76 (1H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 10.03 (1H, s), 12.71 (1H, brs).

【0414】

參考例 126

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs).

【0415】

參考例 127

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs).

【0416】

參考例 128

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J = 9.3$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.68 (1H, brs).

【0417】

參考例 129

1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.04 (1H, s), 12.69 (1H, brs).

【0418】

參考例 130

1-(4-氯-2,5-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.7$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 7.1 Hz), 10.04 (1H, s), 12.72 (1H, brs).

【0419】

參考例 131

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 2.4 Hz), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs).

【0420】

參考例 133

1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.67-1.75 (2H, m), 2.12-1.19 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.99 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.72 (1H, brs).

【0421】

參考例 134

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸 (1.46 g) 的 1,4-二氧雜環己烷 (15 mL) 懸浮液中添加三乙基胺 (0.456 mL) 及疊氮磷酸二苯酯 (0.705 mL)，並將反應混合物加熱回流 2 h。蒸餾掉溶劑並於殘留物中添加水，濾除不溶物質而提供標題化合物 (1.41 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-2.02 (4H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 3.06 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.54 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0422】

參考例 135

5-{[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.92 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.20-3.28 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.49

(1H, brs), 7.95 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0423】

參考例 136

8-氟-5-{[1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.7 Hz), 7.51 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

【0424】

參考例 137

5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.53 (1H, brs).

【0425】

參考例 138

5-{[1-(2,5-二氯苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟

-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.69 (1H, brs).

【0426】

參考例 139

8-氟-5-({4-異氰酸基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0427】

參考例 140

5-{{1-(2,4-二氟-5-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.89-6.96 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (1H, brs).

【0428】

參考例 141

8-氟-5-({1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 6.1 Hz).

【0429】

參考例 142

(4-{{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}胺甲酸第三丁酯)類似參考例 134 而合成。使用第三丁醇代替 1,4-二氧雜環己烷作為溶劑。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.4 Hz), 7.54-7.63 (2H, m).

【0430】

參考例 143

5-{{[1-(2,5-二氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.61-6.65 (1H, m), 6.69-6.73 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.50 (1H, brs).

【0431】

參考例 144

8-氟-5-{[4-異氰酸基-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, brs).

【0432】

參考例 145

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.54 (1H, brs).

【0433】

參考例 146

8-氟-5-{[4-異氰酸基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.63-6.66 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, brs).

【0434】

參考例 147

5-{[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (1H, brs).

【0435】

參考例 148

5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 6.9 Hz), 7.58 (1H, brs).

【0436】

參考例 149

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.91-2.00 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.02-3.07 (4H, m), 3.32-3.34 (2H, m), 3.94 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.57 (1H, brs).

【0437】

參考例 150

8-氟-5-{[4-異氰酸基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.76-6.78 (2H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0438】

參考例 151

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.76-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.04 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0439】

參考例 152

5-({1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.76-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.13-7.16 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0440】

參考例 153

5-{{1-(2,4-二氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.2 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.80-6.87 (3H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0441】

參考例 154

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-甲基苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.82-6.93 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0442】

參考例 155

5-({1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-異氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78

(2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0443】

參考例 156

5-{[1-(2',4'-二氯-2,5-二氟聯苯-4-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.76-6.79 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 6.8 Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.2 Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0444】

參考例 157

5-{[1-(4'-氯-2,2',5-三氟聯苯-4-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.2 Hz), 6.76-6.87 (4H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J =$

8.6 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m).

【0445】

參考例 158

8-氯-5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.9$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0446】

參考例 159

8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.72-6.74 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.05-7.08 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0447】

參考例 160

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.83-1.91 (4H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 2.80-2.83 (2H, m), 3.12-3.14 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.71-6.75 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0448】

參考例 161

5-{[4-胺基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-5-{[4-異氰酸基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (364 mg) 中添加乙酸 (4 mL) 及 2N 鹽酸 (3.2 mL)，將反應混合物於室溫攪拌過夜。於反應溶液中，添加氫氧化鈉水溶液使反應殘留物成鹼性，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑並經由矽膠管柱層析 (鹼性矽膠；二氯甲烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (305 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.80-6.94 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J =$

8.6 Hz).

【0449】

參考例 162

5-({4-胺基-1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.13-7.15 (3H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0450】

參考例 163

5-({4-胺基-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.03 (1H, t, 8.5 Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0451】

參考例 164

5-{[4-胺基-1-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.86 (5H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0452】

參考例 165

5-{[4-胺基-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, s), 6.52 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.81-6.92 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0453】

參考例 166

5-({4-胺基-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.2 Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47-7.49 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0454】

參考例 167

5-{[4-胺基-1-(2',4'-二氯-2,5-二氟聯苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.78 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 6.8 Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0455】

參考例 168

5-{[4-胺基-1-(4'-氯-2,2',5-三氟聯苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.76-6.86 (4H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 6.9 Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, m).

【0456】

參考例 169

5-{[4-胺基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.71-6.73 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0457】

參考例 170

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m),
7.03-7.09 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0458】

參考例 171

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯
-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.72-6.74 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m),
7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0459】

參考例 172

1-(第三丁氧羰基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基
-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz,
2.7 Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0460】

參考例 173

4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-

基]氧基}甲基)-4-異氰酸基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 134 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

● 【0461】

參考例 174

5-[(4-胺基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

將 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-異氰酸基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.18 g)、乙酸 (10 mL) 及 2N 鹽酸 (10 mL) 的混合物於室溫攪拌過夜。濃縮反應溶液，將水加入殘留物中，用氫氧化鈉水溶液使反應混合物成鹼性，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥。蒸餾掉溶劑，並經由矽膠管柱層析(鹼性矽膠；二氯甲烷/甲醇)純化殘留物而提供標題化合物 (683 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz),

7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0462】

參考例 175

5-{[4-胺基-1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.3 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.12-7.14 (3H, m).

【0463】

參考例 176

1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0464】

參考例 177

1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m).

【0465】

參考例 178

8-氟-2-甲氧基-5-[(甲基硫基)甲氧基]喹啉

類似參考例 56 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.4 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 8.39 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.7 Hz).

【0466】

參考例 179

8-氯-2-甲氧基-5-[(甲基硫基)甲氧基]喹啉

類似參考例 56 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0467】

參考例 180

1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}

哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 59 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

【0468】

參考例 181

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 59 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 8.6 Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 1.6 Hz).

【0469】

參考例 182

4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J =$

8.7 Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

【0470】

參考例 183

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}
哌啶-4-羧酸乙酯

類似參考例 79 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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, $J = 7.1$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

【0471】

參考例 184

1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}
哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 8.7$ Hz, 3.3 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.5 Hz), 12.77 (1H, brs).

【0472】

參考例 185

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}
哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz, 3.2 Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.1$ Hz),
7.84-6.87 (1H, m), 7.03-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 10.5$
Hz, 8.7 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

【0473】

參考例 186

4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)
哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
7.19 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz),
7.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (1H, d,
 $J = 9.0$ Hz), 12.79 (1H, brs).

【0474】

參考例 187

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}
哌啶-4-羧酸

類似參考例 93 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.6$ Hz), 7.07-7.18 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.80 (1H, brs).

【0475】

參考例 188

5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-2-甲氧基喹啉

類似參考例 134 而合成。

^1H 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, $J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 6.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.22-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.5 Hz).

【0476】

參考例 189

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-2-甲氧基喹啉

類似參考例 134 而合成。

^1H 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, $J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m),

7.22-7.26 (1H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.6 Hz).

【0477】

參考例 190

8-氯-5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-2-甲氧基喹啉

類似參考例 134 而合成。

^1H 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, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0478】

參考例 191

8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-2-甲氧基喹啉

類似參考例 134 而合成。

^1H 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, $J = 8.5$ Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0479】

參考例 192

4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-胺

類似參考例 161 而合成。

^1H 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, $J = 8.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0480】

參考例 193

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

類似參考例 161 而合成。

^1H 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, $J = 8.5$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0481】

參考例 194

1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

類似參考例 161 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J =$

2.4 Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz).

【0482】

參考例 195

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

類似參考例 161 而合成。

^1H 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), 3.91 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.4 Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 8.6 Hz), 8.39 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.5 Hz).

【0483】

參考例 196

8-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

於微波反應試管中加入 1-溴-2,5-二氯-4-氟苯 (1.00 g)、第三丁醇鈉 (0.473 g)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (0.038 g)、2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘 (0.077 g)、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (0.590 mL) 及甲苯 (3 mL)。密封試管，然後於 130°C 用微波照射 1 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (845 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.05 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (1H, d,

$J = 8.5 \text{ Hz}$).

【0484】

參考例 197

8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.88 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.14 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.88 (1H, t, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.01-7.05 (2H, m).

【0485】

參考例 198

8-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.09 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.84 (1H, d, $J = 10.5 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$).

【0486】

參考例 199

8-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.23 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.99 (4H, s), 6.83-6.89 (2H, m).

【0487】

參考例 200

8-(2-氯-6-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.24 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.01 (4H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.13-7.16 (1H, m).

【0488】

參考例 201

8-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.15 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 7.0 Hz).

【0489】

參考例 202

8-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

在氮氣氛圍下，於 3-溴-4-氯硝基苯 (3.05 g)、第三丁醇鈉 (1.49 g)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0.118 g)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (0.241 g) 及 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (1.86 mL) 的混合物中添加甲苯 (24 mL)，並將反應混合物於 90-110°C 攪拌 18 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (346 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.93 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.20 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.02 (4H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82 (1H,

dd, $J = 8.5 \text{ Hz}, 2.5 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$).

【0490】

參考例 203

8-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$).

【0491】

參考例 204

8-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.91 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.13 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.01 (4H, s), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0 \text{ Hz}, 2.5 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

【0492】

參考例 205

8-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

在氮氣氛圍下，於 5-溴-2-氯甲苯(2.19 mL)、第三丁醇鈉(1.85 g)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0.147 g)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯(0.300 g)及 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(2.31 mL)的混合物中添加甲苯(24 mL)，並將反應混合物加熱回流 3 h。讓反應混合物冷卻至室溫後，於反應溶

液中添加水，用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(4.28 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.32 (3H, s), 3.28 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0493】

參考例 206

2-氯-5-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸乙酯

在氮氣氛圍下，於 5-溴-2-氯苯甲酸乙酯(2.12 mL)、碳酸銨(12.2 g)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0.114 g)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.233 g)及 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(1.79 mL)的混合物中添加甲苯(24 mL)，並將反應混合物加熱回流 5 h。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (852 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.33 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 3.5 Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 3.5$ Hz).

【0494】

參考例 207

8-(4-乙氧基-2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

將 1-溴-4-乙氧基-2-氟苯 (758 mg)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈾 (31.7 mg)、2',4',6'-三異丙基-2-(二環己基膦基)-1,1'-聯苯 (X-PHOS) (39.6 mg)、第三丁醇鈉 (499 mg) 及 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (0.50 mL) 加入茄形燒瓶中，用氮氣吹淨燒瓶，然後於其中添加甲苯 (3.8 mL) 並將混合物於 100°C 攪拌 3 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (310 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.59 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0495】

參考例 208

8-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

於 8-[4-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (803 mg) 的 N,N -二甲基甲醯胺 (6.5 mL) 溶液中添加 N -氯琥珀醯亞胺 (451 mg)，並將反應混合物於室溫攪拌 45 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (726 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.90 (4H, t,

$J = 5.5$ Hz), 2.83 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.09 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0496】

參考例 209

8-(2-氟-4-丙氧基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.74-1.81 (2H, m), 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0497】

參考例 210

8-(2-氯-4-乙基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.09 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0498】

參考例 211

8-(2-氯-4-丙基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.92 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.50 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0499】

參考例 212

8-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.21 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 1.5 Hz).

【0500】

參考例 213

8-(4-丁氧基-2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.43-1.51 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.89 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.59 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0501】

參考例 214

8-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 4.43 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.58 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0502】

參考例 215

8-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.10 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.01 (4H, s), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07-7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0503】

參考例 216

8-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.16 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.92-6.97 (3H, m).

【0504】

參考例 217

8-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.00 (4H, s), 6.60 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0505】

參考例 218

8-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H 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, $J = 1.0$ Hz), 7.46 (1H, s).

【0506】

參考例 219

8-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.19 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 9.0 Hz).

【0507】

參考例 220

8-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (4H, m).

【0508】

參考例 221

8-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0509】

參考例 222

8-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 207 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.49 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.92 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.22 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.02 (4H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.61 (1H, s), 8.18 (1H, s).

【0510】

參考例 223

8-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺

[4.5]癸烷

類似參考例 208 而合成。

^1H 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, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0511】

參考例 224

8-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.88 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.07 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 7.5 Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz).

【0512】

參考例 225

8-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.16 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.52 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.00 (4H, s), 4.41 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.05 (2H, m).

【0513】

參考例 226

8-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷
類似參考例 205 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.18 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (4H, s), 6.38-6.44 (2H, m).

【0514】

參考例 227

2-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-2,5-二氟苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

類似參考例 205 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.88 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.33 (6H, s), 2.72 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 4.06 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.72-6.78 (2H, m).

【0515】

參考例 228

8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 196 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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).

【0516】

參考例 229

8-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.84 (4H, t,

$J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.26 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.00 (4H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$).

【0517】

參考例 230

8-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.08 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.56-3.58 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.83 (2H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.99 (4H, s), 4.08 (2H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 6.61 (1H, ddd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 3.0 Hz , 1.0 Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 3.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

【0518】

參考例 231

8-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.88 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 3.13 (4H, t, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$).

【0519】

參考例 232

8-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.11 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.00 (4H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 13.5$ Hz).

【0520】

參考例 233

8-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷
類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.17 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.99 (4H, s), 6.36-6.42 (2H, m).

【0521】

參考例 234

8-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.09 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 4.12-4.19 (2H, m), 4.67-4.78 (2H, m), 6.63 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0522】

參考例 235

2-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.32 (6H, s), 2.70 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.08 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.99 (4H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0523】

參考例 236

8-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.10 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 4.29 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.65 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0524】

參考例 237

8-(1-苯并呋喃-5-基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.27 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.01 (4H, s), 6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0525】

參考例 238

6-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)喹噁啉

類似參考例 205 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.57 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.02 (4H, s), 7.30 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 3.0 Hz), 7.92 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0526】

參考例 239

8-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 206 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.13 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.43 (1H, t, $J = 74.0$ Hz), 6.78-6.88 (2H, m), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0527】

參考例 240

8-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

類似參考例 206 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.23 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.44 (1H, t, $J = 73.0$ Hz), 6.64-6.70 (2H, m).

【0528】

參考例 241

8-[2-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷
類似參考例 208 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.45 (3H, s),
3.09 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.12 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0529】

參考例 242

8-[4-(乙基硫基)-2,6-二氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]
癸烷

類似參考例 196 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.83 (4H, t,
 $J = 5.5$ Hz), 2.89 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.24 (4H, t, $J = 5.5$ Hz),
3.99 (4H, s), 6.77-6.83 (2H, m).

【0530】

參考例 243

8-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜
螺[4.5]癸烷

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.19 (4H, t,
 $J = 5.5$ Hz), 4.00 (4H, s), 4.27 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.45-6.50
(2H, m).

【0531】

參考例 244

1-(2,5-二氯-4-氟苯基)哌啶-4-酮

於 8-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (845 mg)的丙酮(20 mL)溶液中添加 5N 鹽酸(10 mL)，並將反應混合物加熱回流 3 h。濃縮反應溶液，經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(556 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.29 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0532】

參考例 245

1-(2,4-二氯-5-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.65 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.32 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

【0533】

參考例 246

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.58 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.46 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.89-6.95 (2H, m).

【0534】

參考例 247

1-(2-氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.46 (4H, dt,

$J = 1.5 \text{ Hz}, 6.0 \text{ Hz}), 6.92\text{-}7.04 \text{ (2H, m)}, 7.20\text{-}7.22 \text{ (1H, m)}$.

【0535】

參考例 248

1-(4-氯-2,5-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$ δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.40 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 10.5 \text{ Hz}, 7.5 \text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 11.5 \text{ Hz}, 7.0 \text{ Hz}$).

【0536】

參考例 249

1-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$ 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, $J = 9.0 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

【0537】

參考例 250

1-(2-氯-5-硝基苯基)哌啶-4-酮

於 8-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (346 mg) 的四氫呋喃 (4 mL) 溶液中添加 5N 鹽酸 (2 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 13 h。濃縮反應溶液，用 5N 氫氧化鈉水溶液中和，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合

物 (229 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.69 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.43 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0538】

參考例 251

1-(4-氯-3-甲基苯基)哌啶-4-酮

於 8-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (2.26 g) 的四氫呋喃 (46 mL) 溶液中添加 5N 鹽酸 (23 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 14 h，然後於 70°C 攪拌 3 h。濃縮反應溶液，用 5N 氫氧化鈉水溶液中和，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (1.58 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.35 (3H, s), 2.55 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.56 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0539】

參考例 252

2-氯-5-(4-側氧基哌啶-1-基)苯甲酸乙酯

類似參考例 250 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.57 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),

7.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

【0540】

參考例 253

1-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.86 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0541】

參考例 254

1-(2,4-二氯-6-甲基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.5$ Hz).

【0542】

參考例 255

1-(4-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.98 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.62 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0543】

參考例 256

1-(2-氟-4-丙氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.03 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.76-1.83 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.62 (1H, ddd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

【0544】

參考例 257

1-(2-氯-4-乙基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0545】

參考例 258

1-(2-氯-4-丙基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.32 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0546】

參考例 259

1-(2,4-二氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.43 (4H, dt, $J = 1.0$ Hz, 6.0 Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.24 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

【0547】

參考例 260

1-(4-丁氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.44-1.52 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.62 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0548】

參考例 261

1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.45 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0549】

參考例 262

1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.65 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0550】

參考例 263

1-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.65 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.53 (1H, s).

【0551】

參考例 264

1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.96-7.02 (3H, m).

【0552】

參考例 265

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t,

$J = 6.0$ Hz), 3.77 (3H, s), 6.63 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.95 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0553】

參考例 266

1-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.37-7.43 (4H, m).

【0554】

參考例 267

1-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.73-3.74 (2H, m), 4.06-4.08 (2H, m), 6.66 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0555】

參考例 268

1-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.42 (4H, t,

$J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J = 8.0 \text{ Hz}, 1.0 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 11.5 \text{ Hz}$).

【0556】

參考例 269

1-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮

於 8-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(2.70 g)的四氫呋喃(54 mL)溶液添加 2N 鹽酸(54 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 64 h，然後於 70°C 攪拌 6 h。於反應混合物中添加丙酮(80 mL)及 5N 鹽酸(40 mL)，將反應混合物加熱回流 5 h。濃縮反應溶液，用 5N 氫氧化鈉水溶液中和，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(662 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.69 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.44 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 8.21 (1H, s).

【0557】

參考例 270

1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.61 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.31 (4H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.06 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J = 13.0 \text{ Hz}, 8.0 \text{ Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 12.5 \text{ Hz},$

8.0 Hz).

【0558】

參考例 271

1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

於 8-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (1.19 g) 的乙醇/水 (12-1.2 mL) 溶液中添加草酸 (1.81 g)，並將反應混合物加熱回流 6 h。於反應溶液中添加水，用 5N 氫氧化鈉水溶液中中和混合物，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (756 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.43 (2H, s), 6.95 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 2.0 Hz).

【0559】

參考例 272

1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.57 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 6.42-6.48 (2H, m).

【0560】

參考例 273

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,5-二氟苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.34 (6H, s), 2.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.08 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.74-6.81 (2H, m).

【0561】

參考例 274

1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.59 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.48 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz).

【0562】

參考例 275

1-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)哌啶-4-酮

於 8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (3.46 g) 的 N,N -二甲基甲醯胺 (28 mL) 溶液中添加 N -氯琥珀醯亞胺 (2.57 g)，並將反應混合物於室溫攪拌 77h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而得到 8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷及標題化合物的混合物 (1.9 g)。於混合物中添加四氫呋喃 (40 mL) 及 2N 鹽酸 (20L)，並將反應混合物於室溫攪拌 13 h，然後於 70℃ 攪拌 6 h。濃縮反應溶液並用 5N 氫氧化鈉水溶液中和，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉

乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (307 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 6.92 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.00-7.02 (1H, m).

【0563】

參考例 276

1-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.71-3.72 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.10 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.64 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0564】

參考例 277

1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.37 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0565】

參考例 278

1-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 13.0$ Hz).

【0566】

參考例 279

1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.57 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.96 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40-6.46 (2H, m).

【0567】

參考例 280

1-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.32 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.68-4.79 (2H, m), 6.66 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0568】

參考例 281

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2-氟苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.33 (6H, s), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz),

2.71 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0569】

參考例 282

1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.31 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.68 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.96 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0570】

參考例 283

1-(喹啉-6-基)哌啶-4-酮

類似參考例 271 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.84 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 3.0 Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0571】

參考例 284

1-(1-苯并呋喃-5-基)哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.54 (4H, t,

$J = 6.0$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 0.5 Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 0.5 Hz), 7.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0572】

參考例 285

1-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.37 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 73.5$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0573】

參考例 286

1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 244 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.45 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.47 (1H, t, $J = 72.5$ Hz), 6.70-6.76 (2H, m).

【0574】

參考例 287

1-[2-氯-4-(甲基硫基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 271 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.47 (3H, s), 2.64 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.00$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0575】

參考例 288

1-[4-(乙基硫基)-2,6-二氟苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 271 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.58 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.92 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.45 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m).

【0576】

參考例 289

1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.58 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.49-6.55 (2H, m).

【0577】

參考例 290

1-溴-4-乙氧基-2-氟-5-硝基苯

於 4-溴-5-氟-2-硝基酚 (5.14 g) 及碳酸鉀 (6.02 g) 的乙腈 (100 mL) 懸浮液中添加碘乙烷 (2.29 mL)，並將反應混合物加熱回流 4h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (4.73 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.0$ Hz).

【0578】

參考例 291

4-溴-2,5-二氟苯基乙基醚

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 7.0 Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 7.0 Hz).

【0579】

參考例 292

1-溴-4-(乙氧基甲基)-2-氟苯

於(4-溴-3-氟苯基)甲醇(2.19 g)的 N,N -二甲基甲醯胺(22 mL)溶液中添加氫化鈉(55%油中)(0.282 g)，並將反應混合物於室溫攪拌 1.5 h。然後於其中添加碘乙烷(1.12 mL)並將反應混合物於 60°C 攪拌 5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用 5N 氧化鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(1.28 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 7.0 Hz).

【0580】

參考例 293

2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-N,N-二甲基乙烷胺

於 4-溴-2,5-二氟酚 (4.44 g) 及碳酸鉀 (9.69 g) 的乙腈 (90 mL) 懸浮液中添加碘化鈉 (4.14 g) 及 2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽 (3.98 g)，並將反應混合物加熱回流 5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用 5N 氧化鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/甲醇) 純化殘留物而提供標題化合物 (2.11 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.39 (6H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m).

【0581】

參考例 294

1-溴-4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 6.5$ Hz).

【0582】

參考例 295

4-溴-3,5-二氟苯基乙基醚

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.99 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.50-6.54 (2H, m).

【0583】

參考例 296

4-溴-3,5-二氟苯基乙基硫醚

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.84-6.87 (2H, m).

【0584】

參考例 297

4-溴-3,5-二氟苯基 2,2,2-三氟乙基醚

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.33 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.59-6.62 (2H, m).

【0585】

參考例 298

4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯胺

類似參考例 292 而合成。

^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, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0586】

參考例 299

4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

類似參考例 290 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.78 (2H, brs), 4.32 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0587】

參考例 300

4-氯-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2-氟苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.36 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.72 (2H, brs), 4.03 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0588】

參考例 301

4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.70 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 7.34-7.39 (4H, m).

【0589】

參考例 302

4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.47 (3H, s), 3.72 (2H, brs), 3.76 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 10.0$ Hz).

【0590】

參考例 303

4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.73 (2H, brs), 4.26-4.31 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90-6.92 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 10.0$ Hz).

【0591】

參考例 304

4-氯-2-氟-5-丙基苯胺

在氮氣氛圍下，將 1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯 (1.40 g)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.318 g)、碳酸鈉 (1.75 g) 及反-丙烯基硼酸 (0.945 g) 的 1,4-二氧雜環己烷-水 (30-6 mL) 於 100°C 攪拌 5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而得到 (E)-4-氯-2-氟-5-(1-丙烯基)苯胺。在氮氣氛圍下，於鉑碳(用 56% 水濕潤) (140 mg) 中添加所得化合物之乙醇 (14 mL) 溶液並在氮氣氛圍下將反應混合物於室溫攪拌 5 h。用矽藻土過濾反應溶液，用乙醇洗滌濾液，並蒸餾掉濾液的溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (405 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.55-1.63 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.64 (2H, brs), 6.61 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 11.0$ Hz).

【0592】

參考例 305

1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯

在氮氣氛圍下，將 1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯(4.14 g)、四(三苯基磷)鈰(0)(0.941 g)、碳酸鈉(5.18 g)及乙烯基硼酸頻那醇酯(5.95 mL)的 1,4-二氧雜環己烷-水(80-16 mL)溶液於 100°C 攪拌 3 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(3.20 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 5.57 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 7.00 (1H, $J = 17.0$ Hz, 11.0 Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0593】

參考例 306

4-氯-5-乙基-2-氟苯胺

在氮氣氛圍下，於鉑碳(用 56%水濕潤)(150 mg)的乙醇懸浮液中添加 1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯(1.49 g)的乙醇溶液，在氮氣氛圍下將反應混合物於室溫攪拌 5 h。用矽藻土過濾反應溶液，用乙醇洗滌濾液，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(929 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.65 (2H, brs), 6.63 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0594】

參考例 307

2-(2-氯-4-氟-5-硝基苯基)乙醇

在氮氣氛圍下，於 1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯(3.69 g)的四氫呋喃(70 mL)溶液中添加 1M 硼烷-四氫呋喃錯合物溶液(18.3 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 10 h。於反應溶液中添加 10% 氫氧化鈉水溶液(0.925 g)及 30% 過氧化氫水(2.26 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 14 h。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(1.08 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.51 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.93-3.96 (2H, m), 7.36 (1H, $J = 10.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0595】

參考例 308

5-乙氧基-2,4-二氟苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (2H, brs), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 10.5$ Hz).

【0596】

參考例 309

4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯胺

類似參考例 306 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.70 (2H, brs), 4.10 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (2H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.96 (2H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0597】

參考例 310

4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯胺

類似參考例 292 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.88 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.67 (2H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0598】

參考例 311

1-氯-5-氟-2-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-4-硝基苯

在氮氣氛圍下，於 0°C ，在 2-(2-氯-4-氟-5-硝基苯基)乙醇(507 mg)、4-氟酚(259 mg)及三苯基膦(666 mg)的二氯甲烷(10 mL)溶液中添加 2.2M 偶氮二羧酸二乙酯的甲苯(1.26 mL)溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 20 h。於反應溶液中添加 1N 鹽酸，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(260 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.25 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.82 (2H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.5 Hz), 6.97 (2H, dd, J

= 9.0 Hz, 8.5 Hz), 7.37 (1H, J = 10.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz).

【0599】

參考例 312

5-乙烯基-2,4-二氟苯胺

在氮氣氛圍下，將 5-溴-2,4-二氟苯胺 (2.04 g)、乙烯基硼酸頻那醇酯 (3.44 mL)、氟化鉀 (1.81 g)、四氟硼酸三第三丁基磷 (0.137 g) 及三(二苯亞甲基丙酮)二鈣 (0.172 g) 的四氫呋喃/水 (4:1) (25 mL) 溶液加熱回流 9 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (1.09 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.58 (2H, brs), 5.29 (1H, d, J = 11.5 Hz), 5.67 (1H, d, J = 17.5 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 7.5 Hz).

【0600】

參考例 313

2,4-二氟-5-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯胺

類似參考例 312 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87 (3H, dd, J = 6.5 Hz, 1.0 Hz), 3.54 (2H, brs), 6.15 (1H, dq, J = 16.0 Hz, 6.5 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 16.0 Hz, 1.0 Hz), 6.72 (1H, t, J = 10.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 7.5 Hz).

【0601】

參考例 314

5-乙基-2,4-二氟苯胺

在氮氣氛圍下，於 10%鈀碳(以 50%水濕潤)(110 mg)中添加 5-乙基-2,4-二氟苯胺(1.09 g)的乙醇(11 mL)溶液，並在氮氣氛圍下將反應混合物於室溫攪拌 5 h。用矽藻土過濾反應溶液，用乙醇洗滌濾液，並蒸餾掉濾液的溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(692 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.55 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.51 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 7.5 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 10.0 Hz).

【0602】

參考例 315

2,4-二氟-5-丙基苯胺

類似參考例 314 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.58 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 2.49 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.49 (2H, brs) 6.57 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 7.5 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 9.5 Hz).

【0603】

參考例 316

2-(5-胺基-2-氯-4-氟苯基)乙醇

類似參考例 306 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (1H, brs), 2.88 (2H, t, $J = 6.5$

Hz), 3.70 (2H, brs), 3.84 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0604】

參考例 317

1-甲基-1-(2-硝基苄基)-4-側氧基哌啶溴化物

於 1-甲基-4-哌啶酮 (29.1 mL) 的丙酮 (300 mL) 溶液中添加 2-硝基苄基溴化物 (48.8 g)，並於室溫攪拌該反應混合物。2 h 後，在過濾器上收集沉澱物，用丙酮及乙醇洗滌而提供標題化合物 (63.2 g)。

^1H NMR (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, $J = 7.2$ Hz).

【0605】

參考例 318

1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

於 4-氯-5-乙氧基-2-氟苯胺 (2.60 g) 的乙醇-水 (27-18 mL) 溶液中添加 1-苄基-1-甲基-4-側氧基哌啶溴化物 (3.90 g)，並將反應混合物於 100°C 攪拌 14 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (2.42 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.06 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0606】

參考例 319

1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.25 (2H, dt, $J = 28.0$ Hz, 4.0 Hz), 4.77 (2H, dt, $J = 47.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0607】

參考例 320

1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.38 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.43 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0608】

參考例 321

1-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0609】

參考例 322

1-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.35 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.36-7.40 (4H, m).

【0610】

參考例 323

1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.76-3.78 (2H, m), 4.14-4.16 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0611】

參考例 324

1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.37 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.30-4.35 (4H, m), 6.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0612】

參考例 325

1-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.07 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0613】

參考例 326

1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.17 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.87 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0614】

參考例 327

1-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 2.61-2.64 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.38 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0615】

參考例 328

1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t,

$J = 6.0$ Hz), 3.33 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0616】

參考例 329

1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.77-6.81 (2H, m).

【0617】

參考例 330

1-(4-氯-5-乙基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.68 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.38 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0618】

參考例 331

1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0619】

參考例 332

1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.32 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

【0620】

參考例 333

1-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (1H, t, $J = 11.0$ Hz).

【0621】

參考例 334

1-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.35 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.63 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 11.5$ Hz).

【0622】

參考例 335

1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.38 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.5$ Hz),

6.79-6.84 (1H, m), 6.91-6.98 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0623】

參考例 336

1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.34 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 9.5 Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 8.0 Hz).

【0624】

參考例 337

1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60 (2H, sext, $J = 7.5$ Hz), 2.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.33 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.76-6.82 (2H, m).

【0625】

參考例 338

1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.39 (4H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.58 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0626】

參考例 339

1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮

類似參考例 318 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, brs), 3.34-3.51 (4H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, 2.0 Hz).

【0627】

參考例 340

6-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

將 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-酮(3.0 g)、三甲基碘化亞砷(2.69 g)及第三丁氧化鉀(1.37 g)的 1,2-二甲氧基乙烷(60 mL)溶液回流 21 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(1.01 g)。

^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, $J = 2.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

【0628】

參考例 341

6-(2,4-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

於三甲基碘化亞砷(550 mg)的二甲基亞砷(6.8 mL)溶液中添加氫化鈉(55%油中)(109 mg)，並將反應混合物於室溫攪拌 30 min。於反應混合物中添加 1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-

酮(555 mg)的二甲基亞碲(3 mL)溶液，將反應混合物於室溫攪拌 2.5 h。在冰冷卻下，於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。依序用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(442 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0629】

參考例 342

6-(2,5-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0630】

參考例 343

6-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0631】

參考例 344

6-(2-氯-4-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz, 8.0 Hz, 3.0 Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 5.5 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 3.0 Hz).

【0632】

參考例 345

6-苯基-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, dd, $J = 8.0$ Hz, 7.0 Hz).

【0633】

參考例 346

N,N-二甲基-4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯胺

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.5$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.5$ Hz).

【0634】

參考例 347

6-(3-氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

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 = 2.0 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.5 Hz).

【0635】

參考例 348

6-(吡啶-3-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

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 = 8.5 Hz, 4.5 Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 8.5 Hz, 3.0 Hz, 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 1.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【0636】

參考例 349

6-(噻吩-3-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

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).

【0637】

參考例 350

6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0638】

參考例 351

6-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.5$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

【0639】

參考例 352

6-(2,3-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.13-7.17 (2H, m).

【0640】

參考例 353

6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0641】

參考例 354

6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0642】

參考例 355

6-(3,4-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0643】

參考例 356

6-(4-氯-2-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0644】

參考例 357

6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz), 7.19-7.26 (2H, m).

【0645】

參考例 358

6-(2-氯-6-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0646】

參考例 359

6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 7.0 Hz).

【0647】

參考例 360

6-(2-溴-4-氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0648】

參考例 361

6-(2,4,6-三氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0649】

參考例 362

6-(2,6-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 7.25-7.29 (2H, m).

【0650】

參考例 363

6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0651】

參考例 364

6-(3-乙氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.51 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

【0652】

參考例 365

6-(4-乙氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0653】

參考例 366

6-[3-(丙-2-基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.63-1.68 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.86 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.30-3.34 (2H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.5$ Hz).

【0654】

參考例 367

6-[4-(丙-2-基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.71 (2H, s), 2.84 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.26-3.38 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0655】

參考例 368

6-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0656】

參考例 369

4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苜腈

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0657】

參考例 370

3-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苜腈

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz, 1.0 Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 7.5 Hz).

【0658】

參考例 371

6-(4-苯氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 7.28-7.31 (2H, m).

【0659】

參考例 372

6-(聯苯-2-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 7.25-7.31 (3H, m), 7.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.64-7.66 (2H, m).

【0660】

參考例 373

6-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0661】

參考例 374

6-[2-(丙-2-基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 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 $J = 7.0$ Hz), 7.08-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (1H, m).

【0662】

參考例 375

6-(2-氯-5-硝基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0663】

參考例 376

6-(2-乙基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

於三甲基碘化亞砷(1.48 g)的二甲基亞砷(10 mL)溶液中添加第三丁醇鈉(0.65 g)，並將反應混合物於室溫攪拌 30 min。於反應溶液中添加 1-(2-乙基苯基)哌啶-4-酮(1.24 g)的二甲基亞砷(4 mL)溶液，將反應混合物於室溫攪拌 8.5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供呈無色油狀的標題化合物(880 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.65-1.69 (2H, m), 1.96-1.99 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.73 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.96-3.00 (2H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 7.02-7.19 (3H, m), 7.21-7.28 (1H, m).

【0664】

參考例 377

6-[3-(三氟甲基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

【0665】

參考例 378

6-(4-氯-3-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0666】

參考例 379

4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸乙酯

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0667】

參考例 380

2-氯-5-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸乙酯

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

【0668】

參考例 381

6-(2-氯-4-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【0669】

參考例 382

6-(4-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0670】

參考例 383

6-(4-氯-2-硝基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.45

(1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0671】

參考例 384

6-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.62 - 1.65 (2H, m), 2.05 - 2.10 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.84 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.09 - 3.16 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0672】

參考例 385

6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.17 - 7.21 (2H, m).

【0673】

參考例 386

6-(4-乙氧基-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$

Hz).

【0674】

參考例 387

6-(2-氟-4-丙氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.02 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 6.5$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0675】

參考例 388

6-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0676】

參考例 389

6-(2-氯-4-乙基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.66

(2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.72 (2H, s), 3.09-3.17 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0677】

參考例 390

6-(2-氯-4-丙基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.65 (4H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.72 (2H, s), 3.09-3.20 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0678】

參考例 391

6-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 2.0 Hz).

【0679】

參考例 392

6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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

= 11.5 Hz, 8.5 Hz, 3.0 Hz), 6.96 (1H, ddd, $J = 8.0$ Hz, 3.0 Hz, 2.0 Hz).

【0680】

參考例 393

6-(4-丁氧基-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 6.5$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0681】

參考例 394

6-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 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, $J = 6.0$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 8.5 Hz).

【0682】

參考例 395

6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0683】

參考例 396

6-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 1.0$ Hz), 7.48 (1H, s).

【0684】

參考例 397

6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.96 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0685】

參考例 398

6-(2,4,6-三氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

於 0°C ，在三甲基碘化亞砷(4.89 g)的二甲基亞砷(50

mL)溶液中添加第三丁醇鈉(1.93 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 30 min。於反應混合物中逐滴添加 1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-酮 (4.85 g)的二甲基亞砷(10 mL)溶液，將反應混合物於室溫攪拌 2 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(4.3 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0686】

參考例 399

6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷
類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0687】

參考例 400

6-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷
類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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 = 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.0 Hz),

6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.36-7.43 (4H, m).

【0688】

參考例 401

6-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0689】

參考例 402

6-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0690】

參考例 403

6-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.63 (1H, s), 8.19 (1H, s).

【0691】

參考例 404

6-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷
類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 7.5 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz).

【0692】

參考例 405

6-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷
類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 4.42 (2H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.02-7.07 (2H, m).

【0693】

參考例 406

6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷
類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0694】

參考例 407

2-[2,5-二氟-4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 6.0$ Hz), 3.06-3.18 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 8.0 Hz).

【0695】

參考例 408

6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 7.5 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz).

【0696】

參考例 409

6-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0697】

參考例 410

6-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0698】

參考例 411

6-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz, 2.0 Hz), 6.96-6.98 (1H, m).

【0699】

參考例 412

6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0700】

參考例 413

6-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 13.0$ Hz).

【0701】

參考例 414

6-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 28.0$ Hz, 4.0 Hz), 4.73 (2H, dt, $J = 47.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.95 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0702】

參考例 415

6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 6.38-6.43 (2H, m).

【0703】

參考例 416

2-[3-氟-4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1.0 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0704】

參考例 417

6-(1-苯并噻吩-5-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0705】

參考例 418

6-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.96 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0706】

參考例 419

6-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)喹噁啉

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.5$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.94 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0707】

參考例 420

6-(1-苯并呋喃-5-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

【0708】

參考例 421

6-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 73.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0709】

參考例 422

6-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)喹啉

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0710】

參考例 423

6-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.95-7.99 (1H, m).

【0711】

參考例 424

6-(2,4-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0712】

參考例 425

6-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 28.0$ Hz, 4.5 Hz), 4.76 (2H, dt, $J = 47.5$ Hz, 4.5 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0713】

參考例 426

6-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0714】

參考例 427

6-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 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, $J = 6.5$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0715】

參考例 428

6-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0716】

參考例 429

6-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 5.0$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0717】

參考例 430

2-[2-氯-4-氟-5-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

於 4-氯-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2-氟苯胺 (4.46 g) 的乙醇-水 (45-30 mL) 溶液中添加 1-苄基-1-甲基-4-側氧基哌啶溴化物 (5.45 g)，並將反應混合物於 100°C 攪拌 23 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑而得到 1-(4-氯-5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-2-氟苯基)哌啶-4-酮 (酮化合物)。於三甲基碘化亞砷 (4.22 g) 的二甲基亞砷 (55 mL) 溶液中添加氫化鈉 (55% 油中) (0.84 g)，並將反應混合物於室溫攪拌 30 min。於其中添加所得酮化合物的二甲基亞砷 (8 mL) 溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 2.5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (NH 矽膠；己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (2.10 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 6.0$ Hz), 3.13-3.18 (2H, m), 3.22-3.26 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0718】

參考例 431

6-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1-氧雜-6-氮
雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (2H,
dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.99 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, d,
 $J = 11.5$ Hz).

【0719】

參考例 432

6-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.06 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 6.5$ Hz),
6.57 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0720】

參考例 433

6-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 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, $J = 6.5$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0721】

參考例 434

6-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.56-1.65 (4H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.73 (2H, s), 3.13-3.18 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0722】

參考例 435

6-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 73.5$ Hz), 6.66-6.72 (2H, m).

【0723】

參考例 436

6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0724】

參考例 437

6-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H 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, $J = 12.0$ Hz, 9.5 Hz), 6.80 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

【0725】

參考例 438

6-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H 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, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 11.5$ Hz).

【0726】

參考例 439

6-(4-氯-5-乙基-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.61-1.66 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.73 (2H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0727】

參考例 440

6-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-1-氧雜-6-氮雜
螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H 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, $J = 7.0$ Hz), 6.86
(1H, d, $J = 10.0$ Hz).

【0728】

參考例 441

6-[2-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H 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).

【0729】

參考例 442

6-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ 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, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, t, $J =$
9.0 Hz), 6.85 (1H, t, $J = 11.5$ Hz).

【0730】

參考例 443

6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H 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, $J = 8.5$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 11.5$ Hz).

【0731】

參考例 444

6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H 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 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m).

【0732】

參考例 445

6-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.73 (2H, s), 3.11-3.20 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 10.0 Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz).

【0733】

參考例 446

6-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}-1-氧雜-6-氮雜

螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.0$ Hz), 3.21-3.25 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.80-6.84 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0734】

參考例 447

6-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.55-1.66 (4H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.73 (2H, s), 3.11-3.19 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 9.5 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 8.0 Hz).

【0735】

參考例 448

6-[4-(乙基硫基)-2,6-二氟苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.66 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.70 (2H, s), 2.90 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.19-3.25 (2H, m), 3.34-3.38 (2H, m), 6.78-6.84 (2H, m).

【0736】

參考例 449

6-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺
[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 6.46-6.52 (2H, m).

【0737】

參考例 450

6-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]
辛烷

類似參考例 341 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m),
2.73 (2H, s), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.14-3.19 (2H, m),
3.21-3.25 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.88
(1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

【0738】

參考例 451

6-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-1-氧雜-6-氮雜螺
[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (1H, d,
 $J = 8.5$ Hz).

【0739】

參考例 452

6-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.3$ Hz, 2.4 Hz), 7.39 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

【0740】

參考例 453

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

氫氣氛圍下，將 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (1.0 g)、1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-羧酸第三丁酯 (1.30 g) 及磷酸三鉀 (0.234 g) 的 N,N -二甲基甲醯胺/2-丙醇 (1:1) (10 mL) 溶液於 70°C 攪拌 48 h。於反應溶液中添加水，用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。用二乙醚洗滌殘留物而提供標題化合物 (1.15 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.56-1.78 (4H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.12-3.30 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.82-4.10 (2H, m), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.56 (1H, brs).

【0741】

參考例 454

8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.4$
Hz), 7.59 (1H, brs).

【0742】

參考例 455

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-
基]氧基)甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯
類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz,
3.3 Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz),
7.10-7.15 (2H, m).

【0743】

參考例 456

8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-
二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

於 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫
喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(6.35 g)

的乙酸乙酯(60 mL)溶液中添加 4N 鹽酸/乙酸乙酯(60 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 4 h。蒸餾掉溶劑，用乙酸乙酯/乙醇結晶殘留物而提供標題化合物(5.15 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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), 5.10 (2H, brs), 5.14 (1H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 9.2 Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 8.45-8.71 (2H, m).

【0744】

參考例 457

8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(1.10 g)的乙酸乙酯懸浮液中添加水及 5N 氫氧化鈉水溶液而使反應殘留物成微鹼性，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用飽和鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(1.03 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0745】

參考例 458

4-{[(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-
羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.12-3.30 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.82-4.10 (2H,
m), 6.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.74 (1H,
brs).

【0746】

參考例 459

8-氯-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.55-2.20 (6H, m), 2.62 (2H, t, $J =$
7.7 Hz), 2.84-2.96 (2H, m), 2.96-3.11 (4H, m), 3.81 (2H, s),
6.53 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.78 (1H,
brs).

【0747】

參考例 460

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基三
氟甲磺酸酯

於 8-氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-
酮(10 g)的二氯甲烷(100 mL)懸浮液中添加吡啶(4.03 mL),

於冰冷卻下，在混合物中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(6.70 mL)然後將反應混合物在同溫攪拌 4 h。於反應溶液中添加水，用二氯甲烷萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(12.8 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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).

【0748】

參考例 461

5-胺基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，將 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基三氟甲磺酸酯(17.5 g)、二苯甲酮亞胺 (9.44 mL)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基(1.89 g)、乙酸鈮(II)(0.453 g)及碳酸銫(13.16 g)的甲苯(170 mL)溶液加熱回流 12 h。讓反應混合物冷卻至室溫後，於反應溶液中添加鹼性矽膠(80 g)，過濾反應混合物。用水及鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(170 mL)，並於其中添加 1N 鹽酸(80 mL)。將混合物於室溫攪拌 1 h，於其中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(80 mL)及水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(鹼性矽膠；二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(9.74 g)。

^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, $J = 8.8$ Hz, 3.8 Hz), 6.70-6.78 (3H, m), 7.10-7.14 (2H, m).

【0749】

參考例 462

N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺

於乙酸酐 (7 mL) 中添加 5-胺基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (782 mg)，並將反應混合物於室溫攪拌 15 min。於反應溶液中添加二乙醚，在過濾器上收集沉澱物而提供標題化合物 (760 mg)。

^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).

【0750】

參考例 463

8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基三氟甲磺酸酯

類似參考例 460 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

【0751】

參考例 464

5-胺基-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 461 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (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, $J = 8.7$ Hz), 6.67-6.76 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03-7.10 (2H, m).

【0752】

參考例 465

N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]

乙醯胺

類似參考例 462 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (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, $J = 8.9$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 9.58 (1H, brs).

【0753】

參考例 466

三氟甲磺酸 7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-

四氫喹啉-5-基酯

類似參考例 460 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (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, $J = 9.3$ Hz, 6.1 Hz), 7.07-7.12 (2H, m).

【0754】

參考例 467

5-胺基-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 461 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.3$ Hz, 6.4 Hz), 6.71-6.81 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m).

【0755】

參考例 468

N-[7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺

類似參考例 462 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.0$ Hz, 6.9 Hz).

【0756】

參考例 469

2,2,2-三氟-N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺

於 5-胺基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.7 g) 的二氯甲烷 (7 mL) 溶液中，逐滴添加三氟乙酐 (0.389 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 1.5 h。蒸餾掉溶劑，用二異丙醚洗滌殘留物而提供標題化合物 (0.87 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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,

$J = 12.3 \text{ Hz}, 8.9 \text{ Hz}), 7.08-7.12 (2\text{H}, \text{m}), 7.15 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.9 \text{ Hz}, 4.1 \text{ Hz}), 7.69 (1\text{H}, \text{brs}).$

【0757】

參考例 470

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(甲胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，冰冷卻下，於 2,2,2-三氟-N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺(0.87 g)的 N-甲基-2-吡咯啉酮(8 mL)溶液中，添加氫化鈉(55%油中)(0.105 g)。將反應混合物在同溫攪拌 15 min，於其中逐滴添加碘甲烷 (0.273 mL)。將反應混合物於室溫攪拌 15 h。於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。將殘留物溶於甲醇/四氫呋喃(1:1)(16 mL)，於反應混合物中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.32 mL)，將混合物於室溫攪拌 2 h。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加飽和氯化銨水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(0.60 g)。

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm: } 2.58-2.63 (2\text{H}, \text{m}), 2.63-2.68 (2\text{H}, \text{m}), 2.82 (3\text{H}, \text{brs}), 3.33 (1\text{H}, \text{brs}), 3.73 (3\text{H}, \text{s}), 5.21 (2\text{H}, \text{brs}), 6.32 (1\text{H}, \text{dd}, J = 9.0 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}), 6.72-6.77 (2\text{H}, \text{m}), 6.83 (1\text{H}, \text{dd}, J = 12.9 \text{ Hz}, 9.0 \text{ Hz}), 7.09-7.14 (2\text{H}, \text{m}).$

【0758】

參考例 471

5-([1-(2,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)(甲基)胺基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(甲胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.61 g) 的乙酸 (3 mL) 溶液中添加 6-(2,4-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (3.00 g) 的乙酸 (3 mL) 溶液，並將反應混合物於 60°C 攪拌 13 h。蒸餾掉溶劑並於殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，並經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (0.53 g)。

^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, $J = 8.6$ Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0759】

參考例 472

5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.78-6.89 (3H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0760】

參考例 473

5-([1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^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, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.71-6.87 (4H, m), 7.03-7.18 (3H, m).

【0761】

參考例 474

5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.71-6.94 (5H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0762】

參考例 475

5-([1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺

基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.72-6.88 (3H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.10-7.21 (3H, m).

【0763】

參考例 476

5-([1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.69-6.88 (4H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m).

【0764】

參考例 477

5-([1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.73-6.86 (3H, m), 7.04-7.11 (5H, m).

【0765】

參考例 478

5-([1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 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, $J = 6.9$ Hz), 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).

【0766】

參考例 479

5-([1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.68-2.00 (5H, m), 2.58 (2H, q, $H = 7.8$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.70-6.88 (3H, m), 6.96-7.25 (5H, m).

【0767】

參考例 480

8-氟-5-([1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.30 (6H, d, $J = 6$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.54-6.98 (6H, m), 7.04-7.16 (2H, m).

【0768】

參考例 481

5-([1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.60 (2H, sex, $J = 7.4$ Hz), 1.77-1.99 (4H, m), 2.22 (1H, brs), 2.50 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz), 6.67-6.88 (3H, m), 6.94-7.05 (2H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m).

【0769】

參考例 482

8-氟-5-([4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 471 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.6 Hz),

6.58-6.67 (2H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.0 Hz), 7.10-7.16 (2H, m).

【0770】

參考例 483

8-氯-5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺 (200 mg) 及 6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (202 mg) 的 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇 (1:1) (2 mL) 溶液中添加磷酸三鉀 (59.2 mg)，並將反應混合物於 90 °C 攪拌 18 h。於反應混合物中添加氫氧化鈉 (11.2 mg)，並將反應混合物於 90 °C 攪拌 18 h。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (279 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.7$ Hz), 6.63-6.72 (2H, m), 6.83-6.93 (1H, m), 6.98-7.11 (5H, m).

【0771】

參考例 484

8-氯-5-({[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 483 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.7$ Hz), 6.65-6.72 (2H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 7.01-7.13 (3H, m).

【0772】

參考例 485

8-氯-5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺 (200 mg) 及 6-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (200 mg) 的 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇 (1:1) (2 mL) 溶液中添加磷酸三鉀 (59.2 mg)，並將反應混合物於 90°C 攪拌 16 h。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (324 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.66-6.70 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 7.00-7.13 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0773】

參考例 486

8-氯-5-([1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺

基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 483 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.60-1.78 (4H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.89-2.98 (4H, m), 3.04 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.17-3.23 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.96 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.50 (1H, brs), 4.72-4.75 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.62-6.71 (2H, m), 6.72-6.79 (2H, m), 6.94-7.08 (4H, m).

【0774】

參考例 487

8-氯-5-({[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 483 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.55-6.72 (4H, m), 7.01-7.12 (3H, m).

【0775】

參考例 488

8-氯-5-({[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 485 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.7$ Hz), 6.66-6.80 (3H, m),
7.01-7.12 (4H, m).

【0776】

參考例 489

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基)-7,8-
二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 485 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J =$
12.4 Hz, 6.3 Hz), 6.71-6.81 (2H, m), 6.87-6.95 (1H, m),
7.01-7.08 (2H, m), 7.09-7.17 (2H, m).

【0777】

參考例 490

5-([1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基)-7,8-
二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 485 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.4$ Hz, 6.3 Hz),
6.73-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m),
7.17-7.22 (2H, m).

【0778】

參考例 491

5-{[1-(2-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

¹H NMR (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, 3.0 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 9.0 Hz), 6.97 (1H, dt, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, dt, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz).

【0779】

參考例 492

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下將 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (630 mg)、碳酸鉀(335 mg)及 10%鈰碳(300 mg)的 2-丙醇(15ml)溶液於室溫攪拌 1 h。過濾反應溶液並於濾液中添加氫氧化鈉(445 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)及 6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷(740 mg)，然後將該溶液於 70℃攪拌 19.5 h。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫

酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(370 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 6.0$ Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m).

【0780】

參考例 493

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-醇

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.7$ Hz, 3.4 Hz), 6.85-6.93 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 8.7 Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.6 Hz).

【0781】

參考例 494

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-醇

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz, 3.4 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 8.6 Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.6 Hz).

【0782】

參考例 495

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

將 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (4.66 g)、4-(氯甲基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯 (5.95 g) 及碳酸鉀 (3.55 g) 的 N-甲基-2-吡咯啉酮 (100 mL) 溶液於 80°C 攪拌 4 h。於反應溶液中添加水 (400 mL) 及乙酸乙酯 (100 mL) 並將該溶液於室溫攪拌 20 min。在過濾器上收集沉澱結晶並用乙酸乙酯洗滌而提供標題化合物 (8.48 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 10.01 (1H, brs).

【0783】

參考例 496

4-{[(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

於 4-{[(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基吡啶-1-羧酸第三丁酯 (13.7 g) 的乙腈 (180 mL) 溶

液中添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷(31.8 mL)及甲烷磺醯氯(7.74 mL)，並將該溶液於室溫攪拌過夜。將反應溶液倒入水中，並在過濾上收集沉澱物。經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(10.7 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 2.14-2.24 (2H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 2.97-3.02 (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, $J = 9.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs).

【0784】

參考例 497

4-{[(8-氯-7-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

類似參考例 495 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.9$ Hz), 7.75 (1H, brs).

【0785】

參考例 498

4-{[(7,8-二氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

類似參考例 495 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.0$ Hz, 6.3 Hz), 7.58 (1H, brs).

【0786】

參考例 499

(3S*,4S*)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯 (0.38 g) 的丙酮 (3 mL)-水 (1 mL) 溶液中添加 4.8M N-甲基嗎啉-N-氧化物 (0.42 mL) 水溶液及 4% 四氧化鐵 (0.01 mL) 水溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 6 天。蒸餾掉溶劑，用乙酸乙酯洗滌所得粗結晶而提供標題化合物 (0.36 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.40 (9H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74-3.09 (4H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.66-3.85 (2H, m), 3.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.58 (1H, brs), 4.92-5.01 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 10.01 (1H, brs).

【0787】

參考例 500

(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯 (0.753 g) 及

AD-Mix-beta (2.8 g)的丙酮(25 mL)懸浮液中添加水(15 mL)，將反應混合物於室溫攪拌過夜。在冰冷卻下，於反應溶液中添加飽和亞硫酸鈉水溶液，並將該溶液攪拌 10 min。然後用乙酸乙酯萃取該溶液，用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物，用乙醇再結晶而提供標題化合物(347 mg，超過 99% ee)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 2.91-3.00 (3H, m), 3.01-3.20 (1H, m), 3.68-4.17 (5H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.51 (1H, brs).

【0788】

參考例 501

(3S,4S)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(200 mg)及 AD-Mix-alpha(743 mg)的丙酮/水=(2:1)(10 mL)溶液於室溫攪拌過夜，以類似參考例 500 的方式處理反應溶液而提供標題化合物 (131 mg，90% ee)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.6$ Hz), 2.91-3.20 (4H, m), 3.71-4.19 (5H, m), 6.49

(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.50 (1H, brs).

【0789】

參考例 502

(3R,4R)-4-{[(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 500 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (1H, brs).

【0790】

參考例 503

(3S,4S)-4-{[(8-氯-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 501 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.74 (1H, brs).

【0791】

參考例 504

(3R*,4R*)-4-{[(8-氯-7-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 4-{[(8-氯-7-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(250 mg)的四氫呋喃/水(3:1)(4 mL)溶液中添加四氧化鐵(Osmium Oxide)、Immobilized Catalyst I(含量: 7 %)(110 mg)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.254 mL), 並將反應混合物於室溫攪拌過夜。在冰冷卻下, 於反應溶液中添加飽和亞硫酸鈉水溶液, 濾除不溶物質, 用乙酸乙酯萃取濾液。用鹽水洗滌有機層, 經無水硫酸鎂乾燥, 並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物(249 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 2.88-3.01 (3H, m), 3.02-3.19 (1H, m), 3.69-4.17 (5H, m), 6.47 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.75 (1H, brs).

【0792】

參考例 505

(3R,4R)-4-{[(8-氯-7-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯
類似參考例 500 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.6$ Hz), 7.75 (1H, brs).

【0793】

參考例 506

(3R,4R)-4-{[(7,8-二氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 500 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 6.3 Hz), 7.61 (1H, brs).

【0794】

參考例 507

(3R*,4R*)-4-{[(7,8-二氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 504 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 6.3 Hz), 7.71 (1H, brs).

【0795】

參考例 508

5-{[(3S*,4S*)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.71-1.80 (1H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.83-3.16 (6H, m), 3.66 (1H, d, J

= 8.8 Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.07 (1H, brs), 5.34-5.44 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.63-8.83 (2H, m), 10.04 (1H, brs).

【0796】

參考例 509

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.8$ Hz), 3.90-3.93 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.97-5.22 (1H, m), 5.28-5.51 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.03 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 8.73-8.96 (2H, m), 10.06 (1H, brs).

【0797】

參考例 510

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.20 (1H, s), 4.50 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 10.02 (1H, brs).

【0798】

參考例 511

5-{[(3S,4S)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

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 = 8.8 Hz), 3.90-3.93 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.41-5.77 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.6 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 8.76-9.00 (2H, m), 10.05 (1H, brs).

【0799】

參考例 512

4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

類似參考例 495 而合成。

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 = 9.1 Hz, 3.4 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m).

【0800】

參考例 513

(3S*,4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 499 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.2 Hz), 7.09-7.16 (2H, m).

【0801】

參考例 514

(3R,4R)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 500 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0802】

參考例 515

(3S,4S)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 501 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0803】

參考例 516

(3R,4R)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯
類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.68-1.74 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.29 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0804】

參考例 517

(3S,4S)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯
類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.67-1.74 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.27 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.15

(1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0805】

參考例 518

(3R,4R)-4-([8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.5$ Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0806】

參考例 519

(3R*,4R*)-4-([8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.5$ Hz), 6.72-6.75 (2H, m), 7.05-7.07 (2H, m).

【0807】

參考例 520

(3R,4R)-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-

四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.4$ Hz, 5.9 Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0808】

參考例 521

(3R*,4R*)-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 43 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz, 5.9 Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0809】

參考例 522

5-([(3S*,4S*)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.8$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.86-3.95 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.00-5.20 (3H, m), 5.40 (1H, brs), 6.67 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 8.91 (2H, brs).

【0810】

參考例 523

5-{[(3S*,4S*)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 457 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.16 (2H, m).

【0811】

參考例 524

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 (3R,4R)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.89 g) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加三氟乙酸 (10 mL)，並將反應混合物於室溫攪拌 3 h。於反應溶液

中添加 5N 氫氧化鈉水溶液，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物 (1.84 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0812】

參考例 525

5- $\{[(3S,4S)$ -3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 524 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0813】

參考例 526

5- $\{[(3S^*,4S^*)$ -1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，於 5- $\{[(3S^*,4S^*)$ -3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸

鹽 (0.37 g)、1-溴-2,4-二氯苯 (0.20 g)、三乙胺 (0.27 mL) 及第三丁醇鈉 (0.18 g) 的甲苯 (3 mL) 溶液中添加 2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘 (15 mg) 及三(二苯亞甲基丙酮)二鈾 (0) (7 mg)，並將反應混合物於 100°C 加熱中攪拌過夜。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (40 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz), 4.00-4.08 (2H, m), 5.15-5.34 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.67-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0814】

參考例 527

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz), 3.97-4.07 (2H, m), 5.14-5.32 (2H, m), 6.56 (1H,

dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.3 \text{ Hz}$), 6.73-6.79 (2H, m), 6.81-6.95 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m).

【0815】

參考例 528

2-[(3R,4R)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

將 2-氯-5-碘吡啶-3-甲腈 (0.675 g)、5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (1 g) 及碳酸鉀 (0.642 g) 的 N-甲基-2-吡咯啉酮 (20 mL) 溶液於 100°C 攪拌過夜。將反應溶液倒入水中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物而提供標題化合物 (678 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.3 \text{ Hz}$), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7 \text{ Hz}, 9.1 \text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$).

【0816】

參考例 529

2-[(3S,4S)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四

氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

類似參考例 528 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0817】

參考例 530

(3S*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於 0°C ，在 (3S*,4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (5.31 g) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶液中添加咪唑 (2.72 g) 及第三丁基二甲基氯矽烷 (3.01 g)，並將反應混合物於室溫攪拌過夜。於反應溶液中添加水，然後用乙酸乙酯萃取該溶液。用水、2M 檸檬酸溶液及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。經由矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化殘留物而提供標題化合物 (5.5 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.77-4.15 (4H, m), 5.14-5.32 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.08-7.15 (2H, m).

【0818】

參考例 531

(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.78-4.16 (4H, m), 5.16-5.29 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.07-7.15 (2H, m).

【0819】

參考例 532

(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.77-4.16 (4H, m), 5.14-5.31 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.07-7.16 (2H, m).

【0820】

參考例 533

(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.77-4.17 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0821】

參考例 534

(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.77-4.17 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【 0822 】

參考例 535

(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.76-4.16 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0823 】

參考例 536

(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.76-4.16 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.71 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0824 】

參考例 537

(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.71-4.16 (7H, m), 5.23 (2H, brs), 6.38 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 5.8 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0825 】

參考例 538

(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.71-4.16 (7H, m), 5.23 (2H, brs), 6.38 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 5.9 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0826 】

參考例 539

5-((3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

水浴冷卻下，於(3S*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.82 g)與2,6-二甲吡啶(1.31 mL)之二氯甲烷(1 mL)溶液中，逐滴添加三氟甲磺酸三甲基矽基酯(2.04 mL)，此反應混合物於室溫攪拌4小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物。此化合物不需進一步純化即用於下一步驟。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.16-5.30 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3.2 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

【 0827 】

參考例 540

5-(({(3R,4R)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}}-4-{{(三甲基矽基)氧基}}哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.16-5.29 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3.2 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

【0828】

參考例 541

5-(({(3S,4S)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}}-4-{{(三甲基矽基)氧基}}哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.16-5.29 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3.2 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.08-7.16 (2H, m)。

【0829】

參考例 542

5-(({(3R,4R)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

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 = 6.7 Hz), 2.69-2.97 (6H, m), 3.69-3.71 (5H, m), 3.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.34 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.41 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

【0830】

參考例 543

5-(({(3S,4S)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

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 = 9.0 Hz), 6.68-6.70 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.13-7.15 (1H, m)。

【0831】

參考例 544

5-(({(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.1$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0832】

參考例 545

5-(({(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.1$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

【 0833 】

參考例 546

5-((3R,4R)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基]-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

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 = 8.1 Hz), 3.75 (3H, s), 3.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 4.8 Hz), 5.23 (2H, s), 6.29 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 5.8 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz)。

【 0834 】

參考例 547

5-((3R*,4R*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基]-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

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 = 8.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.23 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 5.7 Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz)。

【0835】

參考例 548

5-{{[(3R*,4R*)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 50℃，攪拌 5-({[(3R*,4R*)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基矽基)氧基]哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (1.74 g) 與碳酸鉀 (1.95 g) 之甲醇 (45 mL) 溶液 18 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物 (1.17 g)。

¹H NMR (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 = 8.5 Hz), 3.73 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.87-3.94 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, J = 9.0 Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

【0836】

參考例 549

5-{{[(3R,4R)-3-{{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.87-3.95 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

【0837】

參考例 550

5-{[(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.88-3.95 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.16 (2H, m)。

【0838】

參考例 551

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

【0839】

參考例 552

5-{[(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-
酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

【0840】

參考例 553

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉

-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

【0841】

參考例 554

5-{\[(3R*,4R*)-3-{\[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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), 3.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

【0842】

參考例 555

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 5.9 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0843 】

參考例 556

5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 548 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.2 Hz), 5.23 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 5.9 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0844 】

參考例 557

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.79-6.94 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m)。

【0845】

參考例 558

5-{[(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.79-6.94 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m)。

【 0846】

參考例 559

5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基
-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧
基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

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 = 2.5 Hz), 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 = 8.5 Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.12-4.16 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 9.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz)。

【 0847】

參考例 560

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基
-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧
基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

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 = 2.3 Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.03-3.06 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 5.2 Hz), 3.63 (1H, d, J = 8.6 Hz),

3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.12-4.16 (1H, m), 5.23 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0848 】

參考例 561

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.13-7.16 (2H, m)。

【 0849 】

參考例 562

5-{[(3S,4S)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.13-7.16 (2H, m)。

【0850】

參考例 563

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 5.2 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.9 Hz)。

【0851】

參考例 564

5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 5.3 Hz), 5.33 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.9 Hz)。

【0852】

參考例 565

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.03-3.33 (3H, m), 3.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 5.2 Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.73-6.77 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.07-7.12 (3H, m)。

【0853】

參考例 566

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二氯

苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.4$ Hz), 2.61-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 2.84-2.97 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.25-3.28 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.17-5.28 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【0854】

參考例 567

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.4$ Hz), 2.63-2.66 (2H, m), 2.75 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 2.83-2.96 (2H, m), 3.06-3.08 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 5.2 Hz), 3.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.19-5.27 (2H, m), 6.48

(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.1 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

【 0855 】

參考例 568

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 2.62-2.66 (2H, m), 2.75 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 2.83-3.11 (4H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

【 0856 】

參考例 569

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.13 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.84-1.88 (1H, m), 2.12-2.21 (1H,

m), 2.53-3.23 (9H, m), 3.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.98 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 5.2 Hz), 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)。

【0857】

參考例 570

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.24 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 5.9 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.5 Hz), 7.11-7.16 (3H, m)。

【0858】

參考例 571

5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.24 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 5.9 Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.5 Hz), 7.11-7.16 (3H, m)。

【 0859 】

參考例 572

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.14-4.18 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

【 0860 】

參考例 573

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.14-4.17 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 7.06-7.09 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【 0861 】

參考例 574

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.14-4.17 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),

7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

【0862】

參考例 575

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.2$ Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 2.76 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 2.84-3.13 (4H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.0 Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 5.4 Hz), 7.11-7.16 (3H, m)。

【0863】

參考例 576

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.10-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.54-6.56 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 7.6 Hz), 7.05-7.10 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

【 0864 】

參考例 577

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 2.58-2.69 (2H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 3.03-3.33 (3H, m), 3.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.10-4.14 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 6.0 Hz), 6.73-6.77 (3H, m), 7.07-7.12 (3H, m)。

【 0865 】

參考例 578

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.07-4.10 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.81-6.87 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m)。

【 0866 】

參考例 579

5-({(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 2.61-2.66 (2H, m), 2.84-2.91 (3H, m), 3.06-3.32 (3H, m), 3.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 5.3 Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.2 Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 6.96-7.00 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0867 】

參考例 580

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-

二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.06-3.38 (3H, m), 3.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 5.3 Hz), 5.23 (2H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.93-7.09 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0868】

參考例 581

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-

二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.4$ Hz), 2.63-2.67 (2H, m), 2.79 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 2.85-2.98 (2H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.3 Hz), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.99 (1H, dt, $J = 1.4$ Hz, 7.6 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.4 Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.38 (1H,

dd, $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$)。

【 0869 】

參考例 582

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二氟
苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄
基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.59-3.25 (8H, m), 3.63 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 4.14-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.3 \text{ Hz}$), 6.73-6.76 (2H, m), 6.79-6.86 (3H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

【 0870 】

參考例 583

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,6-二氟
苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄
基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 2.59-2.70 (2H, m), 2.84-3.05 (3H, m), 3.14 (1H, dd, 11.7 Hz, 5.3 Hz), 3.25-3.29 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 4.10 (1H,

dd, $J = 10.3$ Hz, 5.5 Hz), 5.23 (2H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73 - 6.76 (2H, m), 6.81 - 6.94 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0871】

參考例 584

5-([(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羟基-1-苯基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.91 - 3.95 (2H, m), 4.43 (1H, s), 5.02 - 5.16 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.76 - 6.79 (3H, m), 6.92 - 7.04 (5H, m), 7.22 - 7.25 (2H, m)。

【0872】

參考例 585

5-([(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羟基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (3H, s),

3.91-3.94 (2H, m), 4.48 (1H, s), 5.02-5.16 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.76-6.78 (2H, m), 6.92-7.04 (5H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.9$ Hz)。

【0873】

參考例 586

5-({(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.91-3.95 (2H, m), 4.44 (1H, s), 5.01-5.17 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, 3.1 Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.91-7.07 (7H, m)。

【0874】

參考例 587

5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl $_3$) 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, $J = 2.5$ Hz), 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, $J = 8.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.09-4.15 (1H, m), 5.24 (2H, brs), 6.39 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 6.0 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m)。

【0875】

參考例 588

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.09-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.69-6.72 (2H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.04-7.08 (4H, m)。

【0876】

參考例 589

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.10-4.16 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68-6.72 (2H, m), 6.88 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03-7.09 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)。

【 0877 】

參考例 590

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 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, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.2 Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.2 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【 0878 】

參考例 591

5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟

-5-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基
苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.4$ Hz), 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, $J = 8.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.12-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.2 Hz), 6.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.2 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

【0879】

參考例 592

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍、以冰冷卻下，於 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (441 mg) 之四氫呋喃 (8 mL) 溶液中，添加柏傑斯試劑 (Burgess reagent) (597 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 16.5 小時，接著於 60°C 攪拌 2 小時。加水於反應液，以過濾器收集沉澱物而提供標題化合物 (380 mg)。此化合物不需進一步純化即用於下一步驟。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29-2.34 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J =$

8.0 Hz), 3.02 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.49 (1H, brs)。

【 0880 】

參考例 593

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23-2.32 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.46 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.74 (1H, brs)。

【 0881 】

參考例 594

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 12.1$ Hz, 6.3 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.67 (1H, brs)。

【 0882 】

參考例 595

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟

-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (8 g) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (60 mL) 溶液中，添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-二胺基丙烷 (13.59 mL)，接著於冰冷卻下，逐滴添加甲烷磺醯氯 (5.30 mL)。此反應混合物於室溫攪拌 16 小時。於反應液中添加水與第三丁基甲基醚，以過濾器收集沉澱物。所得固體以水與二異丙醚洗滌而提供標題化合物 (7.27 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.33-2.37 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.65 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.49 (1H, brs)。

【0883】

參考例 596

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 9.0$ Hz), 6.98-7.02 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 9.37 (1H, brs)。

【0884】

參考例 597

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

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 = 5.6 Hz), 3.59 (2H, brs), 4.49 (2H, s), 5.92 (1H, brs), 6.79 (1H, dd, J = 12.8 Hz, 6.3 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz), 10.31 (1H, brs)。

【 0885 】

參考例 598

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

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 = 11.6 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 9.70 (1H, brs)。

【 0886 】

參考例 599

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

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 = 5.6 Hz), 3.59 (2H, brs),

4.54 (2H, s), 5.93 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.3 Hz), 9.69 (1H, brs)。

【0887】

參考例 600

5- $\{[1-(2\text{-氯-}4,6\text{-二氟苯基})-1,2,3,6\text{-四氫吡啶-}4\text{-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.32 (2H, brs), 2.62-2.66 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.27-3.29 (2H, m), 3.66 (2H, brs), 4.45 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.73-6.78 (1H, m), 6.89-6.98 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

【0888】

參考例 601

5- $\{[1-(4\text{-溴-}2,6\text{-二氟苯基})-1,2,3,6\text{-四氫吡啶-}4\text{-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.31 (2H, brs), 2.61-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.51 (1H, brs)。

【0889】

參考例 602

8-氟-5- $\{[1-(2,4,6\text{-三氟苯基})-1,2,3,6\text{-四氫吡啶-}4\text{-基}]甲氧基\}$

基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.28-2.35 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.65-3.3.70 (2H, m), 4.44 (2H, brs), 5.83-5.88 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.60-6.69 (2H, m), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.49 (1H, brs)。

【0890】

參考例 603

5-{[1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32 (2H, brs), 2.62-2.65 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.29-3.32 (2H, m), 3.69 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 2.4 Hz), 7.20-7.21 (1H, m), 7.52 (1H, brs)。

【0891】

參考例 604

5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.30-2.34 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.28-3.31 (2H, m), 3.66 (2H, brs),

4.29 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs),
6.47-6.54 (3H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【0892】

參考例 605

5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.30-2.35 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m),
3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.31-3.34 (2H, m), 3.71 (2H, brs),
4.44 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.46 (1H, t, $J = 73.2$ Hz), 6.48
(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.68-6.73 (2H, m), 6.91 (1H, t, J
 $= 9.5$ Hz), 7.57 (1H, brs)。

【0893】

參考例 606

5-{{1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}甲
氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.30-2.34
(2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.26-3.29
(2H, m), 3.64 (2H, brs), 3.96 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.43 (2H, s),
5.85 (1H, brs), 6.39-6.46 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz,
4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【0894】

參考例 607

5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31-2.38 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.90 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 6.3 Hz), 6.87 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

【0895】

參考例 608

8-氯-5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32-2.39 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.00 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.66 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.79 (1H, s)。

【0896】

參考例 609

5-{{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31 (2H, brs), 2.60-2.64 (2H, m),

3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs),
4.46 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
7.01-7.06 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (1H, brs)。

【 0897 】

參考例 610

5-{[1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.15-2.37 (2H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.17-3.29 (2H, m), 3.59 (2H, brs), 4.48 (2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.63 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, 2.4 Hz), 7.62-7.69 (1H, m), 10.03 (1H, brs)。

【 0898 】

參考例 611

5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29-2.40 (2H, m), 2.46-2.72 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.30 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.60-3.72 (2H, m), 4.44 (2H, brs), 5.82-5.92 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.67-6.76 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 6.9 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 0899 】

參考例 612

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 592 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

【0900】

參考例 613

4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶

於氮氣氛圍、 -78°C ，於六甲基二矽氮烷鉀(potassium hexamethyldisilazide)(2.05 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液中，添加 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)吡啶-4-酮(2.00 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液，攪拌反應混合物 30 分鐘。接著添加第三丁基二甲基矽基氯(1.35 g)至反應混合物中，於室溫攪拌該混合物 1.5 小時。於反應液中添加己烷與水以萃取產物。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(2.89 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【0901】

參考例 614

1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶

以冰冷卻下，於 1-(4-溴-2-氟苯基)哌啶-4-酮(20 g)之乙腈(60 mL)溶液中，添加三乙基胺(12.81 mL)、第三丁基二甲基氯矽烷(12.74 g)與碘化鈉(12.67 g)。氮氣氛圍下，回流攪拌反應混合物 1 小時。令反應液冷卻至室溫，於其內添加己烷，以矽藻土過濾，濾液以水與鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(28.8 g)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.03-2.09 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.43 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 2.5 Hz), 4.73-4.76 (1H, m), 6.65 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.97-7.05 (2H, m)。

【0902】

參考例 615

4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶

類似參考例 614 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.16 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.19-2.26 (2H, m), 3.28 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.60 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 2.5 Hz), 4.89-4.92 (1H, m), 6.88 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.99-7.06 (2H, m)。

【0903】

參考例 616

1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶

類似參考例 614 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【0904】

參考例 617

(1R,6R)-3-(4-溴-2-氟苯基)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

於碳酸鉀(9.44 g)之 32 mL 的 4×10^{-4} M 乙二胺四乙酸二鈉鹽水溶液中，添加 1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶(8.8 g)之乙腈/1-丙醇/甲苯(1:1:2)(95 mL)溶液。以冰冷卻下，添加史氏環氧化催化劑(1.765 g)後，於內溫 2°C ，逐滴添加 30 %過氧化氫水溶液(9.31 mL)後，於相同溫度，攪拌反應混合物 12 小時。於反應液中添加己烷與水以萃取產物。有機層以水、鹽水與亞硫酸鈉洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(8.79 g)。

^1H 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, $J = 13.7$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.56-3.63 (1H, m), 6.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.13-7.19 (2H, m)。

【 0905】

參考例 618

(1R,6R)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(4-氯-2,6-二氟苯基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

類似參考例 617 而合成。

^1H 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, 13.7 Hz, 4.0 Hz), 6.83-6.90 (2H, m)。

【 0906】

參考例 619

(1R*,6R*)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

0°C，於 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶(7.0 g)與 1,1,1-三氟丙酮(0.93 mL)之乙腈/甲苯/1-丙醇(1: 2: 1)(84 mL)溶液中，添加碳酸鉀(7.18 g)與乙二胺四乙酸二鈉鹽(3.9 mg)之水(26 mL)溶液。內溫 3 至 5°C，於反應混合物中，逐滴添加 30 %過氧化氫水溶液(7.07 mL)，此混合物於相同溫度攪拌 9.5 小時。於反應液中添加甲苯與 1 M 硫代硫酸鈉水溶液以萃取產物。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(6.58 g)。

^1H 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, $J = 4.1$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, 4.1 Hz), 6.97-7.03 (2H, m)。

【 0907 】

參考例 620

(1R,6R)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

類似參考例 617 而合成。

^1H 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, $J = 4.0$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.98-7.03 (2H, m)。

【 0908 】

參考例 621

(1R,6R)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(4-氯-2-氟苯基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

類似參考例 617 而合成。

^1H 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, $J = 14.0$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 4.3$), 3.57-3.62 (1H, m), 6.79 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.99-7.04 (2H, m)。

【 0909 】

參考例 622

(1R*,6R*)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(4-氯-2,6-二氟苯基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷

類似參考例 619 而合成。

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 = 14.0 Hz, 3.2 Hz), 6.83-6.90 (2H, m)。

【0910】

參考例 623

(3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

於三甲基碘化亞砷(3.44 g)之二甲基亞砷(37 mL)懸浮液中，添加第三丁醇鈉 (1.50 g)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。接著，於該混合物中添加(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮(3.72 g，81.7 % ee)之二甲基亞砷(37 mL)溶液，此反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並以乙醇再結晶而提供標題化合物(1.49 g，98 % ee)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.76 (1H, dt, J = 14.0 Hz, 4.0 Hz), 2.05 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.09 (1H, ddd, J = 14.0 Hz, 9.5 Hz, 4.5 Hz), 2.69 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.06 (1H, d, J = 4.5 Hz),

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, $J = 11.0$ Hz, 8.5 Hz, 4.5 Hz),
6.87-6.92 (2H, m)。

【0911】

參考例 624

(3R*,4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

類似參考例 623 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.76 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz),
2.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.09 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 9.5 Hz,
4.5 Hz), 2.69 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 4.5$ Hz),
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, $J = 11.0$ Hz, 8.5 Hz, 4.5 Hz),
6.87-6.92 (2H, m)。

【0912】

參考例 625

(3R*,4R*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

0℃，6 小時期間，於 1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-酮(3.00 g)與 DL-脯氨酸(0.455 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)懸浮液中，添加亞硝基苯(1.41 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)溶液，於相同溫度，攪拌反應混合物 1 小時。將反應液倒入飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇(30 mL)中，於該溶液中添加硫酸銅

(II)(0.631 g)，此混合物於 0℃ 攪拌 2 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，予以過濾。於濾液中添加二甲基亞砷(30 mL)，濃縮該混合物，得到 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮(α -羥基酮化合物)之二甲基亞砷溶液。於三甲基碘化亞砷(3.19 g)之二甲基亞砷(30 mL)懸浮液中，添加第三丁醇鈉(1.39 g)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於所得混合物中，添加 α -羥基酮化合物之二甲基亞砷溶液，此混合物於室溫攪拌 30 分鐘。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化。該產物以乙酸乙酯/己烷再結晶而提供標題化合物(647 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 3.5 Hz), 1.97 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.5 Hz, 4.5 Hz), 2.72 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz), 2.99-3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz, 4.5 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.08 (2H, m)。

【 0913 】

參考例 626

(3R*,4R*)-6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇
類似參考例 625 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 3.5 Hz), 1.96 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 11.0 Hz,

4.5 Hz), 2.72 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz), 2.98-3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz, 4.5 Hz), 6.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.18-7.20 (2H, m)。

【0914】

參考例 627

(3R,4R)-6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

0°C，於 1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[第三丁基(二苯基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶(34.2 g)之乙腈-二甲氧基甲烷(240-240 mL)溶液中，添加 240 mL 緩衝液(於 4×10^{-4} M 乙二胺四乙酸二鈉鹽水溶液中之 0.05 M 四硼酸鈉十水合物水溶液)、史氏環氧化催化劑(6.86 g)、與硫酸氫四丁基銨(0.910 g)。之後，於 2 小時期間，經由兩個個別之添加漏斗，逐滴添加於 300 mL 4×10^{-4} M 乙二胺四乙酸二鈉鹽水溶液中之 Oxone® (56.8 g)溶液與碳酸鉀(53.7 g)之水(300 mL)溶液，接著於 0°C 攪拌該混合物 2 小時。於反應液中添加以冰冷卻之己烷與以冰冷卻之水以萃取產物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於四氫呋喃-水(175-140 mL)中，添加 5 N 鹽酸(35 mL)於該溶液，此混合物於室溫攪拌 1 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾。於濾液中添加二甲基亞碲(160 mL)，濃縮此溶液，得到(R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮(α -羥基酮化合物)之二甲基亞碲溶液。於碘化三甲銻(16.2 g)

之二甲基亞砷(160 mL)懸浮液中，添加第三丁醇鈉(7.08 g)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於該混合物中添加 α -羥基酮化合物之二甲基亞砷溶液，所得混合物於室溫攪拌 15 分鐘。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，以乙酸乙酯/己烷再結晶而提供標題化合物(3.27 g, 99 % ee)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 3.5 Hz), 1.96 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 11.0 Hz, 4.5 Hz), 2.72 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz), 2.98-3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz, 4.5 Hz), 6.85 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.18-7.20 (2H, m)。

【 0915 】

參考例 628

(3R*,4R*)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

類似參考例 625 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.76 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz), 2.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.09 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.0 Hz, 4.5 Hz), 2.69 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 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, $J = 11.0$ Hz, 8.5 Hz, 4.5 Hz), 7.02-7.07 (2H, m)。

【 0916】

參考例 629

(3R,4R)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

類似參考例 627 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.76 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz), 2.05 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.09 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.0 Hz, 4.5 Hz), 2.69 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 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, $J = 11.0$ Hz, 8.5 Hz, 4.5 Hz), 7.02-7.07 (2H, m)。

【 0917】

參考例 630

(3R,4R)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

類似參考例 627 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 3.5 Hz), 1.97 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.5 Hz, 4.5 Hz), 2.72 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz), 2.99-3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.0 Hz, 4.5 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.08 (2H, m)。

【 0918】

參考例 631

(3R*,4R*)-6-(4-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

類似參考例 625 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz), 1.94 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.17 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.5 Hz, 4.5 Hz), 2.71 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 9.0 Hz), 3.04-3.09 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.34-3.38 (1H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.5 Hz, 4.5 Hz), 6.91-7.00 (4H, m)。

【0919】

參考例 632

(3R,4R)-6-(4-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇

於 -20°C ，6.5 小時期間，於 1-(4-氟苯基)哌啶-4-酮 (10.3 g) 與 (S)-5-(吡咯啶-2-基)-1H-四唑 (0.371 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (100 mL) 懸浮液中，添加亞硝基苯 (5.71 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (100 mL) 溶液，於相同溫度，攪拌反應混合物 1 小時。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇 (100 mL) 中，添加硫酸銅(II) (2.55 g) 於該溶液，此混合物於 0°C 攪拌 2 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，予以過濾。於濾液中添加二甲基亞碲 (100 mL)，濃縮該混合物，得到 (R)-1-(4-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮 (α -羥基酮化合物) 之二甲基亞碲溶液。於碘化三甲銻 (12.9 g) 之二甲基亞碲 (100 mL) 懸浮液中，添加第三丁醇鈉 (5.64 g)，攪拌此混合物 1 小時。於混合物中添加 α -

羥基酮化合物之二甲基亞碲溶液，此反應混合物於室溫攪拌 15 分鐘。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，以乙酸乙酯/己烷再結晶而提供標題化合物(1.01 g, > 99 % ee)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz, 4.0 Hz), 1.94 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.17 (1H, ddd, $J = 14.0$ Hz, 10.5 Hz, 4.5 Hz), 2.71 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 9.0 Hz), 3.04-3.09 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.34-3.38 (1H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J = 11.0$ Hz, 9.5 Hz, 4.5 Hz), 6.91-7.00 (4H, m)。

【 0920 】

參考例 633

(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯

於 4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(3.06 g)之氯仿(30 mL)溶液中，添加 75 %間氯過氧苯甲酸(2.81 g)，於室溫攪拌反應混合物過夜。過濾去除不溶物質後，濃縮濾液，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(2.8 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.59 (1H, brs)。

【 0921 】

參考例 634

(1S*,6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯

類似參考例 633 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

【 0922 】

參考例 635

(3R*,4S*)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(1S*,6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(9.3 g)之苯甲醚(0.4 mL)溶液中，逐滴添加三氟乙酸(40 mL)，於 60℃ 加熱攪拌反應混合物 3 小時，蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加甲醇(40 mL)與三乙基胺(7.6 mL)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(4.6 mL)，此

反應混合物於室溫攪拌過夜。於反應液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液，此反應混合物於 60℃ 攪拌 15 小時。令反應混合物冷卻至室溫後，以過濾器收集沉澱物，利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(2.0 g)。

¹H NMR (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 = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 9.2 Hz), 9.98 (1H, brs)。

【 0923 】

參考例 636

(3R*,4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯類似參考例 43 而合成。

¹H NMR (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 = 7.1 Hz), 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 = 9.2 Hz, 3.4 Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 9.2 Hz), 7.10-7.14 (2H, m)。

【 0924 】

參考例 637

(3R*,4S*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基]-4-([8-氟-1-(4-

甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲
基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 530 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J =$
9.1 Hz, 3.4 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz,
9.2 Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

【 0925 】

參考例 638

5-(({(3R*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-[(三甲基
矽基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-
二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 539 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.0$ Hz), 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, $J = 9.4$ Hz), 5.12-5.32 (2H, m), 6.41 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.3
Hz), 6.71-6.76 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.2 Hz),
7.08-7.13 (2H, m)。

【 0926 】

參考例 639

5-{[(3R*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-
 氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄
 基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

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 = 9.2 Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m)。

【 0927 】

參考例 640

5-{[(3R*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(2,4-二
 氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄
 基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

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 = 9.0 Hz), 3.92-3.95 (1H, m), 4.10 (1H, d, = 9.0 Hz), 5.26 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.2 Hz), 6.75-6.80 (2H, m),

6.87 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 0928 】

參考例 641

5-{[(3R*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 70 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.7$ Hz, 2.2 Hz), 3.73 (3H, s), 3.75 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 7.7 Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 7.0 Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

【 0929 】

參考例 642

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(三甲基矽基)乙炔基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於三氟甲磺酸 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基酯(433 mg)、三甲基矽基乙炔(0.166 mL)、二氯化雙(三苯膦)鈹(II)(70 mg)與碘化銅(I)(38

mg)之 N-甲基-2-吡咯啉酮(3 mL)溶液中，添加三乙基胺(0.697 mL)，此混合物於 50℃ 攪拌 18 小時。將反應液倒入 1 N 鹽酸中，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(222 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0930 】

參考例 643

5-乙炔基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(三甲基矽基)乙炔基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(220 mg)之四氫呋喃(2 mL)溶液中，添加氟化四丁基銨(1 M 四氫呋喃溶液)(0.692 mL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(16 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0931 】

參考例 644

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙炔基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 -60℃，於 5-乙炔基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (166 mg) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中，逐滴添加正丁基鋰 (1.6 M 己烷溶液) (0.351 mL)，於相同溫度，攪拌反應混合物 1 小時。於混合物中逐滴添加 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (120 mg) 之四氫呋喃 (1 mL) 溶液，此反應混合物於 -60℃ 攪拌 2 小時，接著於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化而提供標題化合物 (110 mg)。

¹H NMR (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)。

【0932】

參考例 645

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙炔基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.105 g) 之乙醇 (2 mL) 溶液中，添加鈹碳-乙二胺複合物 (鈹 3.5 至 6.5 %)(50 mg)，氬氣氛圍下，於室溫攪拌反應混合物 1 小時。

以矽藻土濾除催化劑，濃縮濾液而提供標題化合物(99 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz)。

【 0933 】

參考例 646

二甲基硫代胺甲酸 O-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]酯

氫氣氛圍、以冰冷下，於 8-氟-5-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(5.0 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中，添加氫化鈉(55 %油中)(0.796 g)，此反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。於反應混合物中，逐滴添加二甲基硫代胺甲醯基氯(3.28 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液，此混合物於 60°C 攪拌 2.5 小時。將反應液倒入冷氯化銨水溶液中，於此混合物中添加己烷，攪拌所得溶液。以過濾器收集沉澱物而提供標題化合物(6.40 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.9 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 9.0 Hz), 7.09-7.15 (2H, m)。

【 0934 】

參考例 647

二甲基硫代胺甲酸 S-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]酯

氬氣氛圍下，將二甲基硫代胺甲酸 O-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]酯 (3.0 g) 之二苯基醚 (15 mL) 懸浮液於 200℃ 攪拌 5 天。於反應液中添加己烷，攪拌此混合物後，傾瀉去除其上澄液。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物 (1.15 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.6$ Hz, 8.6 Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 4.7 Hz)。

【0935】

參考例 648

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-硫基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氬氣氛圍下，於二甲基硫代胺甲酸 S-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]酯 (1.15 g) 之甲醇/水 (1:1) (20 mL) 懸浮液中，添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (2.96 mL)，回流加熱反應混合物 3 小時。將反應液倒入冰水中，以 5 N 鹽酸使其呈弱酸性，以過濾器收集沉澱物。使所得固體溶於二氯甲烷中，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物以己烷/二異丙醚洗滌而提供標題化合物 (0.83 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.7$ Hz, 8.7 Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 4.4 Hz), 7.07-7.12 (2H, m)。

【 0936】

參考例 649

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)硫基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.7$ Hz, 4.5 Hz)。

【 0937】

參考例 650

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基-1-氧化哌啶-4-基]甲基)磺醯基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.25 g) 之氯仿 (10 mL) 懸浮液中，添加間氯過氧苯甲酸 (含 25 % 水) (0.419 g)，此反應混合物於室溫攪拌 7.5 小時。蒸餾掉溶劑，殘留物以飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯洗滌，以乙酸乙酯結晶化而提供標題化合物 (0.25 g)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, 寬峰信號), 7.37 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.1 Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 2.2 Hz), 8.71 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 10.41 (1H, brs)。

【 0938 】

參考例 651

(3R*,4R*)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基-3-(甲基胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(0.39 g)中，添加於甲醇(30 mL)中之 40 % 甲基胺，回流加熱反應混合物 6 小時。蒸餾掉反應溶劑而提供標題化合物。此化合物不需進一步純化即用於下一步驟。

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, $J = 7.9$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.13-3.52 (2H, m), 3.62-4.02 (3H, m), 4.06-4.18 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.66 (1H, brs)。

【 0939 】

參考例 652

8-氟-5-{[(3R*,4R*)-4-羥基-3-(甲基胺基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮二鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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)。

【 0940 】

參考例 653

(3R*,4R*)-3-胺基-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 651 而合成。

^1H NMR (CDCl $_3$) 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 = 7.9 Hz), 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 = 9.1 Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【 0941 】

參考例 654

5-{[(3R*,4R*)-3-胺基-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮二鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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)。

【 0942】

參考例 655

(3S*,4S*)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

氫氣氛圍、於 0℃，於(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(0.5 g)與溴化銅(I)-二甲基硫化物複合物(dimethylsulfide complex) (0.026 g)之四氫呋喃(10 mL)懸浮液中，逐滴添加氯化甲基鎂(3M 四氫呋喃溶液)(1.27 mL)，回流加熱反應混合物 3.5 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.25 g)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.99 (3H, d, J = 7.1 Hz), 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 = 7.7 Hz), 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 = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 0943】

參考例 656

8-氟-5-{[(3S*,4S*)-4-羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 60 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.05 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.48-1.56 (1H, m), 1.56-1.70 (1H, 寬峰信號), 1.83-1.96 (2H, m), 2.20 (1H, brs), 2.60 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 5.6 Hz), 2.63-2.67 (2H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 3.00 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.03-3.10 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 3.8 Hz), 3.84-3.93 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【 0944 】

參考例 657

(3S*,4R*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(1S*,6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(0.4 g)之甲醇(5 mL)懸浮液中，添加甲醇鈉(5M 甲醇溶液)(1.56 mL)，此反應混合物於60°C攪拌32小時。於反應液中添加乙酸(0.45 mL)，蒸餾掉溶劑。於殘留物中加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.29 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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), 3.74 (3H, s), 4.08-4.32 (1H, m), 5.16-5.28 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}$), 6.73-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7 \text{ Hz}, 9.1 \text{ Hz}$), 7.10-7.15 (2H, m)。

【 0945 】

參考例 658

8-氟-5-{[(3S*,4R*)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.44-1.51 (1H, m), 1.51-1.70 (1H, 寬峰信號), 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, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 5.17-5.28 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}$), 6.74-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7 \text{ Hz}, 9.1 \text{ Hz}$), 7.10-7.15 (2H, m)。

【 0946 】

參考例 659

5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz), 3.89-3.97 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.16-5.28 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【0947】

參考例 660

(3R*,4S*)-3-氰基-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

氫氣氛圍下，於丙酮氰醇(acetonecyanohydrin)(0.342 mL)之四氫呋喃(4 mL)溶液中，添加氫化鋰(0.028 g)，此反應混合物於室溫攪拌 2 小時。接著，於該混合物中添加(1S*,6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(0.6 g)，回流加熱反應混合物 7 小時。令反應液冷卻至室溫後，於其內加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.53 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.4$ Hz), 3.93-4.49 (3H, m), 5.14-5.31 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m)。

【 0948 】

參考例 661

(3R*,4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-3-甲腈

類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54-1.68 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.42 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.79-2.92 (3H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 2.2 Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 3.1 Hz), 3.74 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 5.17-5.29 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【 0949 】

參考例 662

(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-3-甲腈

類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.85 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m),

2.48 (1H, s), 2.68 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.82-2.94 (2H, m),
 3.09-3.12 (1H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 12.9$
 Hz, 2.8 Hz), 3.65-3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.91-3.97 (1H,
 m), 3.98 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 9.4$ Hz),
 5.16-5.30 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.80
 (2H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m),
 7.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 0950 】

參考例 663

(3R*,4S*)-3-氟-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基
 -1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第
 三丁酯

於(1S*,6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基
 -1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧雜-3-氮雜雙環
 [4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(0.51 g)中，添加三氟化二氫四
 丁基銨(2.0 g，過量)，此反應混合物於 120℃ 攪拌 2 天。加
 水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，
 以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法
 (己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.36 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.3 Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.05-7.16 (2H, m)。

【 0951】

參考例 664

8-氟-5-{[(3R*,4S*)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.2 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 8.66 (1H, brs), 9.27 (1H, brs)。

【 0952】

參考例 665

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 6.85

(1H, dd, $J = 12.6 \text{ Hz} \circ 9.1 \text{ Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$)。

【 0953 】

參考例 666

氯化 4-[(乙醯氧基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基吡啶鎨

於 100°C ，攪拌乙酸(3-甲基吡啶-4-基)甲酯(20.4 g)與 4-甲氧基苄基氯(15.6 mL)之乙腈(120 mL)溶液 8 小時。令反應液冷卻至室溫，以過濾器收集沉澱物並以乙酸乙酯洗滌而提供標題化合物(23.1 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 9.16 (1H, s)。

【 0954 】

參考例 667

乙酸[1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲酯

於 -20°C ，於氯化 4-[(乙醯氧基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基吡啶鎨(23.1 g)之甲醇(200 mL)溶液中，添加硼氫化鈉(8.86 g)，於相同溫度，攪拌反應混合物 30 分鐘。加水於反應液，攪拌此混合物過夜，蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加乙酸乙酯，過濾去除不溶物質。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(6.8 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.66 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.13-2.22 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 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)。

【 0955 】

參考例 668

4-(羥基甲基)-5-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

於乙酸[1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲酯(0.33 g)之二氯甲烷(10 mL)溶液中，添加氯甲酸 2-氯乙酯(0.19 mL)，此反應混合物於 50°C 攪拌 5 小時。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加甲醇(10 mL)，此反應混合物於 70°C 攪拌 2 小時。反應完全後，蒸餾掉溶劑，使殘留物溶於甲醇(10 mL)中。於此溶液中添加三乙基胺(0.48 mL)與二碳酸二第三丁酯(0.39 mL)，反應混合物於室溫攪拌過夜。於反應液中添加 2 N 氫氧化鈉水溶液(10 mL)，攪拌此反應混合物 1 小時，於其內添加 2 M 檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.20 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0956 】

參考例 669

4-(氯甲基)-5-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯

於 0℃，於 4-(羥基甲基)-5-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯(3.57 g)之乙腈(50 mL)溶液中，添加三乙基胺(3.06 mL)與甲烷磺醯氯(1.46 mL)，此反應混合物於室溫攪拌過夜。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(2.53 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0957 】

參考例 670

4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-5-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯類似參考例 495 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【 0958 】

參考例 671

(1S*,6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四

氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-甲基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]

庚烷-3-羧酸第三丁酯

類似參考例 633 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【0959】

參考例 672

(3S*,4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 499 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【0960】

參考例 673

5-([(3S*,4S*)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟

-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.4$ Hz, 3.3 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 8.81 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)。

【 0961 】

參考例 674

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.4$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 5.14-5.32 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 0962 】

參考例 675

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-

基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於 5-{[(3S*,4S*)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(0.36 g)、1-溴-4-氯-2-氟苯(0.19 g)、三乙基胺(0.16 mL)與碳酸銨(0.72 g)之甲苯(6 mL)溶液中，添加 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(41 mg)與參(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(20 mg)，此反應混合物於 100℃ 攪拌過夜。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(42 mg)。

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 = 9.2 Hz), 4.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.14-5.32 (2H, m), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.82-6.93 (2H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.09-7.17 (2H, m)。

【0963】

參考例 676

1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4,4-二甲氧基哌啶

類似參考例 205 而合成。

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 = 8.9 Hz, 5.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.9

Hz)。

【 0964 】

參考例 677

1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 48.0$ Hz, 10.3 Hz, 6.9 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.4 Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.9 Hz)。

【 0965 】

參考例 678

1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4,4-二甲氧基哌啶

類似參考例 205 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0966 】

參考例 679

1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

類似參考例 251 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0967 】

參考例 680

(3R*,4S*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

氫氣氛圍下，於三甲基碘化亞砷(2.00 g)之二甲基亞砷(20 mL)溶液中，添加第三丁醇鈉(0.834 g)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於混合物中添加 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟吡啶-4-酮(2.03 g)之二甲基亞砷(10 mL)溶液，於室溫攪拌該混合物 1 小時。加水於反應液，此溶液以乙酸乙酯萃取。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，從低極性區分(lower polarity fractions)獲得標題化合物(1.03 g)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.71 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 1.9 Hz), 3.00 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.16-3.29 (2H, m), 3.31-3.50 (2H, m), 4.32 (1H, ddd, J = 48.0 Hz, 5.1 Hz, 3.1 Hz), 6.88-6.94 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m)。

【 0968 】

參考例 681

(3R*,4R*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

從參考例 680 之高極性區分獲得標題化合物(0.48 g)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.90-2.03 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J =

4.6 Hz, 3.4 Hz), 3.03 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.16-3.28 (2H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 4.65 (1H, ddd, $J = 48.0$ Hz, 7.3 Hz, 3.9 Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m)。

【0969】

參考例 682

(3R*,4S*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 680 與 681 之反應及純化，從低極性區分得到標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74-1.83 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 2.1 Hz), 3.03 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.08-3.19 (2H, m), 3.24-3.43 (2H, m), 4.41 (1H, ddd, $J = 48.5$ Hz, 5.7 Hz, 3.4 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.5 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.9 Hz)。

【0970】

參考例 683

(3R*,4R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 680 與 681 之反應及純化，從高極性區分得到標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.90 (1H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 2.6 Hz), 3.07 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.08-3.17 (2H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 4.75 (1H, ddd, $J = 47.9$ Hz, 8.3 Hz, 4.1 Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.05

(1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.5 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.9 Hz)。

【 0971 】

參考例 684

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(三甲基矽基)氧基]-1,2,3,6-四氫吡啶

氬氣氛圍下，於 70℃ 攪拌 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (1 g)、氯三甲矽烷 (1.55 mL) 與三乙基胺 (2.84 mL) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液 15 小時，蒸餾掉溶劑。於殘留物中加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物 (1.28 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 0972 】

參考例 685

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

氬氣氛圍、以冰冷下，於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(三甲基矽基)氧基]-1,2,3,6-四氫吡啶 (1.28 g) 之乙腈 (15 mL) 溶液中，添加 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎗雙環 (diazoniabicyclo)[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (1.57 g)，此混合物於相同溫度攪拌 1 小時，接著於室溫攪拌 1.5 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶

劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.76 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 48.3$ Hz, 10.1 Hz, 6.8 Hz), 6.90-6.99 (2H, m)。

【0973】

參考例 686

(3R*,4S*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 680 與 681 之反應及純化，從低極性區分得到標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.64-1.72 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 2.0 Hz), 2.99 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, $J = 48.5$ Hz, 5.6 Hz, 3.2 Hz), 6.86-6.93 (2H, m)。

【0974】

參考例 687

(3R*,4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 680 與 681 之反應及純化，從高極性區分得到標題化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.90 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 3.7 Hz), 3.00 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.15-3.22 (1H, m), 3.34-3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, $J = 48.3$

Hz, 6.9 Hz, 3.9 Hz), 6.86-6.94 (2H, m)。

【 0975】

參考例 688

(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

氫氣氛圍、於-20℃，於 N-氟苯磺醯亞胺(2.0 g)與碳酸鈉(1.01 g)之四氫呋喃(10 mL)懸浮液中，添加 9-表-9-胺基-9-去氧二氫奎寧啶(9-*epi*-DHQDA)(0.413 g)、三氯乙酸(0.218 g)與水(0.023 mL)之四氫呋喃(15 mL)溶液，攪拌此混合物 10 分鐘。於混合物中添加 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(3.12 g)，於相同溫度，攪拌反應混合物 16 小時，接著於-10℃攪拌 24 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.26 g)。

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)。

【 0976】

參考例 689

(3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

利用類似參考例 688 之程序，以 9-表-9-胺基-9-去氧二氫奎寧(9-*epi*-DHQA)為催化劑，獲得標題化合物。

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)。

【0977】

參考例 690

(3S,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]

辛烷

以(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮(1.20 g)進行類似參考例 680 與 681 之反應及純化。得自低極性區分之物質以乙醇/水再結晶而提供標題化合物(0.47 g, 97 % ee)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.64-1.72 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 2.0 Hz), 2.99 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, $J = 48.5$ Hz, 5.6 Hz, 3.2 Hz), 6.86-6.93 (2H, m)。

【0978】

參考例 691

(3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]

辛烷

得自參考例 690 高極性區分之物質以己烷再結晶而提供標題化合物(0.24 g, 91 % ee)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.90 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 3.7 Hz), 3.00 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.15-3.22 (1H, m), 3.34-3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, $J = 48.3$ Hz, 6.9 Hz, 3.9 Hz), 6.86-6.94 (2H, m)。

【0979】

參考例 692

(3R,4S)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]

辛烷

以(3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮(1.19 g)進行類似參考例 680 與 681 之反應及純化。得自低極性區分之物質以乙醇/水再結晶而提供標題化合物(0.43 g, 96 % ee)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.72 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 2.0 Hz), 2.99 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, J = 48.5 Hz, 5.6 Hz, 3.2 Hz), 6.86-6.93 (2H, m)。

【 0980 】

參考例 693

(3S,4S)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]

辛烷

得自參考例 692 高極性區分之物質以乙醇/水再結晶而提供標題化合物(0.22 g, 86 % ee)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.90 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 3.7 Hz), 3.00 (1H, d, J = 4.7 Hz), 3.15-3.22 (1H, m), 3.34-3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, J = 48.3 Hz, 6.9 Hz, 3.9 Hz), 6.86-6.94 (2H, m)。

【 0981 】

參考例 694

(3R*,4R*)-4-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)哌啶-3-

醇

於(3R*,4R*)-1-苺基-4-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)哌啶-3-醇(11.6 g)之乙醇(100 mL)溶液中，添加 20 % 氫氧化鈹碳(1.16 g, 10wt %)，氫氣氛圍下，於 50℃ 攪拌反應混合物 2 小時。令反應液冷卻至室溫後，以矽藻土濾除氫氧化鈹，蒸餾掉濾液之溶劑而提供標題化合物(8.66 g)。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 = 11.7 Hz, 10.0 Hz), 2.56 (1H, dt, J = 2.8 Hz, 12.3 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.62 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.69-3.77 (1H, m), 3.94-4.30 (1H, m)。

【0982】

參考例 695

(3R*,4R*)-4-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-3-醇

類似參考例 68 而合成。

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 = 10.8 Hz, 9.8 Hz), 2.59 (1H, dt, J = 2.6 Hz, 11.8 Hz), 3.26-3.35 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.71 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.79-3.90 (2H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【0983】

參考例 696

(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇

於(3R*,4R*)-4-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-3-醇(1.67 g)之四氫呋喃(12 mL)溶液中，添加 1 M 氟化四丁基銨之四氫呋喃(5.1 mL)溶液，此反應混合物於室溫攪拌過夜。蒸餾掉溶劑後，於殘留物中加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.11 g)。
¹H NMR (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 = 10.8 Hz, 9.7 Hz), 2.62 (1H, dt, J = 2.5 Hz, 11.7 Hz), 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 = 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.5 Hz)。

【 0984 】

參考例 697

4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲酯

0°C，於(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇(1.11 g)之二氯甲烷(12 mL)溶液中，添加對甲苯磺酰氯(0.84 g)與 N,N,N',N'-四甲基-1,3-二胺基丙烷(0.94 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 4 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷

/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.0 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m)。

【0985】

參考例 698

(3R*,4R*)-4-([第三丁基(二甲基)矽基]氧基)甲基)-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-3-醇

類似參考例 68 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.5$ Hz), 2.63 (1H, dt, $J = 2.5$ Hz, 12.0 Hz), 3.34-3.41 (1H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.69 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 3.78-3.87 (2H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 6.83-6.91 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m)。

【0986】

參考例 699

(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇

類似參考例 696 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.37-1.51 (1H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.55 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.65 (1H, dt, $J = 2.6$ Hz, 12.0 Hz), 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)。

【 0987】

參考例 700

4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲酯

類似參考例 697 而合成。

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)。

【 0988】

參考例 701

(3R*,4R*)-4-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-1-(4-氯
-2,5-二氟苯基)哌啶-3-醇

類似參考例 68 而合成。

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 = 10.6
Hz), 2.64 (1H, dt, J = 2.5 Hz, 12.0 Hz), 3.35-3.43 (1H, m),
3.52-3.59 (1H, m), 3.68 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.77-3.85 (2H, m),
4.16-4.19 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 7.6 Hz), 7.05
(1H, dd, J = 11.6 Hz, 6.9 Hz)。

【 0989】

參考例 702

(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-3-醇

類似參考例 696 而合成。

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 = 10.5 Hz), 2.65 (1H, dt, J = 2.6 Hz, 12.1 Hz), 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 = 10.6 Hz, 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 11.6 Hz, 6.9 Hz)。

【0990】

參考例 703

4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲酯

類似參考例 697 而合成。

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 = 10.6 Hz, 7.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 6.8 Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m)。

【0991】

參考例 704

4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 495 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.05-4.28 (2H, m), 6.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【0992】

參考例 705

8-氟-5-(哌啶-4-基甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 60 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.36 (2H, m), 1.49-1.77 (1H, 寬峰信號), 1.77-1.84 (2H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.58-2.70 (4H, m), 2.99 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.09-3.17 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.89 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【0993】

參考例 706

(3S*,4S*)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]

甲基}-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 495 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.59 (1H, brs)。

【 0994 】

參考例 707

8-氟-5-{[(3S*,4S*)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

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 = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.4 Hz), 8.83-8.95 (1H, m), 8.97-9.08 (1H, m), 10.04 (1H, brs)。

【 0995 】

參考例 708

4-硝基苯甲酸(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-3-基酯

於 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.0 g)之四氫呋喃(20 mL)溶液中，添加 4-硝基苯甲酸(0.49 g)、三苯基磷(0.89 g)與偶氮二羧酸二乙酯(1.55 mL)，此反應混合物於室溫攪拌過夜。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並利用鹼性矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)進一步純化而提供標題化合物(1.0 g)。

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 = 7.7 Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.84 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.46 (1H,
d, $J = 2.3$ Hz), 7.59 (1H, brs), 8.04-8.08 (3H, m), 8.22-8.26
(2H, m)。

【 0996 】

參考例 709

(3R*,4R*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四
氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯
類似參考例 495 而合成。

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, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.79 (2H, m),
6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.2 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【 0997 】

參考例 710

8-氟-5-{[(3R*,4R*)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基
苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽
類似參考例 456 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.98 (3H, m), 2.55-2.69 (3H,
m), 2.79-2.93 (3H, m), 3.18-3.28 (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, $J = 9.2$ Hz, 3.3 Hz), 6.78-6.84

(2H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.03-7.10 (2H, m), 8.86-9.26 (2H, m)。

【 0998】

參考例 711

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 526 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.4H), 6.73-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

【 0999】

參考例 712

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 526 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 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)。

【1000】

參考例 713

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 526 而合成。

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 = 9.2 Hz, 3.4H), 6.77-6.84 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 13.2 Hz, 9.1 Hz), 7.02-7.13 (3H, m), 7.50 (1H, dd, J = 12.1 Hz, 7.1 Hz)。

【1001】

參考例 714

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍、以冰冷下，於 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.35 g)與碘甲烷(0.078 mL)之 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)溶液中，添加氫化鈉(55 %油中)(0.030 g)，於相同溫度攪拌反應混合物 2 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸

乙酯)純化而提供標題化合物(0.33 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1002】

參考例 715

8-氟-5-{[4-(羥基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

-70°C、氬氣氛圍下，於 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁基 4-乙酯(1.50 g)之四氫呋喃(15 mL)溶液中，逐滴添加三乙基硼氫化鈉(1 M 四氫呋喃溶液)(6.05 mL)，攪拌反應混合物 9 小時，同時令其緩緩升溫至室溫。接著，於混合物中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，得到 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸 1-第三丁酯(醇化合物)。使所得醇化合物溶入乙酸乙酯(4 mL)中，於此混合物中添加 4 N 鹽酸/乙酸乙酯(4 mL)。於室溫攪拌該混合物 2 小時後，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶入水中，以氫氧化鈉水溶液使反

應混合物成為鹼性，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠:二氯甲烷/甲醇)純化而提供標題化合物(0.15 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.11-7.15 (2H, m)。

【 1003 】

參考例 716

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1004 】

參考例 717

[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-基]胺甲酸甲

酯

於 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸(0.86 g)之 1,4-二噁烷(8 mL)溶液中，添加三乙基胺(0.214 mL)與疊氮二苯基磷醯基(0.331 mL)，回流攪拌此混合物 2 小時。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加甲醇(20 mL)，回流加熱此反應混合物 15 小時。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.82 g)。¹H NMR (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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1005】

參考例 718

[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-基]胺甲酸甲酯

以冰冷下，於[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-基]胺甲酸甲酯(0.3 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中，添加碘甲烷(0.061 mL)，接著添加氫化鈉(55 %油

中)(0.032 g)，此反應混合物於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.31 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1006】

參考例 719

[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]甲基胺甲酸甲酯

類似參考例 119 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.10-2.19 (2H, m), 2.61-2.71 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.48 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1007】

參考例 720

5-{[4-(胺氧基)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧

基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍、以冰冷卻下，於 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.694 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (7 mL) 溶液中，添加氫化鈉 (55 % 油中) (0.059 g)，此混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以冰冷卻下，於反應液中添加 O-均三甲基苯磺醯脲 (0.32 g)，此混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘，接著於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化而提供標題化合物 (0.30 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1008】

參考例 721

5-氟-2-[4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-基]苄腈

於 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽 (1.0 g) 之水 (10 mL) 溶液中，添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL) 使反應殘留物呈鹼性，

以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加 2,5-二氟苺腈 (0.463 g)、碳酸鉀 (0.460 g) 與 N-甲基-2-吡咯啉酮 (5 mL)，此混合物於 100°C 攪拌 24 小時。於反應液中添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物 (0.83 g)。
¹H NMR (CDCl₃) 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 Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.6 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 3.0 Hz)。

【 1009 】

參考例 722

5-氟-2-[4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苺基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-基]吡啶-3-甲腈
 類似參考例 721 而合成。

¹H NMR (CDCl₃) 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 Hz, 3.3 Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 7.3

Hz, 3.1 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【1010】

參考例 723

2-[4-(胺氧基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-基]-5-氟苄腈
類似參考例 720 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.6 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 3.0 Hz)。

【1011】

參考例 724

2-[4-(胺氧基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-3-甲腈

類似參考例 720 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.53

(1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 3.1 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【1012】

參考例 725

4-氰基-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

類似參考例 59 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.74 - 6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.10 - 7.15 (2H, m)。

【1013】

參考例 726

4-{{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1-羧酸第三丁酯-4-甲腈

於 4-氰基-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.92 g)與苯甲醚(0.382 mL)之混合物中，添加三氟乙酸(10 mL)，此混合物於 65 至 70°C 攪拌 2 小時，然後蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加乙酸乙酯，以過濾器收集不溶性沉澱物。使所得固體懸浮於水(20 mL)中，於其內添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(0.35 mL)，以過濾器收集不溶性晶體而提供標題化合物(0.46 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.69 (3H, m), 2.06-2.12 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.99-3.08 (4H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.94 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1014 】

參考例 727

5-{{[1-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

以冰冷卻下，於 1-(2,4-二氯苯基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-羧酸(397 mg)之四氫呋喃(8 mL)懸浮液中，添加三乙基胺(0.104 mL)，接著逐滴添加氯甲酸乙酯(0.068 mL)，攪拌反應混合物 1 小時。過濾去除沉澱，於濾液中添加硼氫化鈉(77 mg)之水(3 mL)溶液，此溶液於室溫攪拌 1 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(304 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 1.77-1.86 (4H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.01 (4H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.91 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.57 (1H, dd, 9.2 Hz, 3.2 Hz), 6.77 (2H, d, 8.7 Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1015】

參考例 728

(3S*,4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-1-羧酸第三丁酯

於(3S*,4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.06 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液中，添加第三丁醇鈉(0.23 g)，於室溫攪拌該混合物 30 分鐘。於相同溫度，於混合物中添加碘甲烷(0.15 mL)與 N-甲基-2-吡咯啉酮(2 mL)，此溶液於室溫攪拌過夜。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.40 g)。

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 = 9.1 Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 9.0 Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

【 1016】

參考例 729

8-氟-5-{[(3S*,4S*)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

類似參考例 456 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.4 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 9.1 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 8.76 (1H, brs), 8.93 (1H, brs)。

【 1017 】

參考例 730

5- $\{[(3S^*, 4S^*)-1-(3,5\text{-二氯吡啶-2-基})-4\text{-羥基-3-甲氧基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-
酮

類似參考例 66 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.0 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1018 】

參考例 731

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-亞乙基哌啶

0°C，於溴化乙基三苯基磷(1.81 g)之四氫呋喃(12 mL)溶液中，逐滴添加正丁基鋰(1.6 M 己烷溶液)(3.05 mL)，攪拌反應混合物 10 分鐘。於混合物中添加 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(1 g)之四氫呋喃(4 mL)溶液，此混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(852 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.26-2.36 (4H, m), 3.09-3.21 (4H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m)。

【1019】

參考例 732

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[1-羥基乙基]哌啶-4-醇

類似參考例 504 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57-1.62 (1H, m), 1.67-1.81 (3H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 3.06 (2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.36-3.44 (2H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 6.83-6.90 (2H, m)。

【1020】

參考例 733

4-甲基苯磺酸 1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙酯

類似參考例 697 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 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, $J = 6.4$ Hz), 6.82-6.89 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【1021】

參考例 734

(3R*,5R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,5-二羥基哌啶-4-酮

0°C，5 小時期間，於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (5.00 g) 與 DL-脯胺酸 (0.703 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 懸浮液中，添加亞硝基苯 (2.18 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 溶液，此混合物於相同溫度攪拌 2 小時。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇 (50 mL) 中，於 0°C，於該溶液中添加硫酸銅(II) (0.975 g)，此混合物於相同溫度攪拌 2 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物。此化合物不需進一步純化即用於下一步驟。

^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)。

【1022】

參考例 735

(4R*,8R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]

辛烷-4,8-二醇

類似參考例 623 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 4.5$ 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)。

【1023】

參考例 736

8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇

氬氣氛圍下、於 -30°C ，於 4-氯-2-氟-1-碘苯 (1.01 mL) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液中，逐滴添加 2 M 氯化異丙基鎂之四氫呋喃 (4.29 mL) 溶液，於 -30 至 -20°C 攪拌此混合物 5 分鐘，接著於室溫攪拌 2 小時。 -5°C ，於反應液中添加 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮 (1.47 g)，於室溫攪拌反應混合物過夜。將反應液倒入飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化而提供標題化合物 (1.16 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.74 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.97 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.04-2.16 (2H, m), 2.26-2.39 (2H, m), 3.99 (4H, t, $J = 2.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.1 Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.7$ Hz)。

【1024】

參考例 737

4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己酮

氫氣氛圍、以冰冷卻下，於 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(6.51 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(65mL)溶液中，添加氫化鈉(50 %油中)(2.18 g)，此混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘。於混合物中添加 α -氯-4-甲氧基甲苯(6.16 mL)，此溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法純化而提供呈油之 8-(4-氯-2-氟苯基)-8-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(9.06 g)。使該油溶於四氫呋喃(130 mL)中，於此溶液中添加 5 N 鹽酸(33 mL)，於室溫攪拌混合物 5 小時。將反應液倒入碳酸鉀水溶液中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(7.64 g)。

^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, $J = 11.7 \text{ Hz}, 2.1 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 8.5 \text{ Hz}$)。

【 1025 】

參考例 738

6-(4-氯-2-氟苯基)-6-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜螺[2.5]

辛烷

類似參考例 623 而合成。

^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, $J = 11.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.13-7.18 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1026】

參考例 739

4-氯-2-氟-1-{1-[(4-甲氧基苄基)氧基]-4-亞甲基環己基}苯

氬氣氛圍下，於溴化甲基三苯基磷(5.59 g)之四氫呋喃(42 mL)懸浮液中，添加第三丁醇鉀(1.55 g)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。於混合物中添加 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己酮(4.36 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液，此反應混合物於室溫攪拌過夜。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(3.90 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1027】

參考例 740

4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環

己醇

於 4-氯-2-氟-1-{1-[(4-甲氧基苄基)氧基]-4-亞甲基環己基}苯(0.30 g)之丙酮/水(6 mL/1.5 mL)溶液中，添加 N-甲基嗎啉(0.24 g)與氧化鐵、固定化催化劑 I (含量：7 %)(0.030 g，8.31 μ M)，此反應混合物於室溫攪拌過夜。過濾去除不溶物質，濃縮濾液。於殘留物中加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.28 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 5.1$ Hz), 3.63 (1.4H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.09 (0.6H, s), 4.14 (1.4H, s), 6.83 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 2.1 Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.17-7.28 (2H, m), 7.32-7.42 (1H, m)。

【1028】

參考例 741

4-甲基苯磺酸{順-4-(4-氯-2-氟苄基)-1-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲酯

類似參考例 697 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76-7.84 (2H, m)。

【 1029 】

參考例 742

(3s,6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜螺[2.5]辛烷

於室溫，攪拌 4-甲基苯磺酸{順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲酯(1.09 g)與 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯(0.36 mL)之乙酸乙酯(11 mL)溶液過夜。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.68 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【 1030 】

參考例 743

8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯

氬氣氛圍下，於室溫攪拌 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(0.30 g)與氬氧化(甲氧基羰基胺磺醯基)三乙銨(0.50 g)之四氫呋喃(6 mL)溶液 1 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱

層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.25 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 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, $J = 8.4$ Hz)。

【1031】

參考例 744

8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

氬氣氛圍下，於 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯(1.18 g)之乙酸乙酯(12 mL)溶液中，添加氧化鉑(60 mg)，氬氣氛圍下，於室溫攪拌反應混合物 7 小時。過濾去除不溶物質，濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.60 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.92 (8H, m), 2.82-2.94 (1H, m), 3.98 (4H, s), 7.04 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.19 (1H, t, $J = 8.2$ Hz)。

【1032】

參考例 745

4-(4-氯-2-氟苯基)環己酮

於室溫，攪拌 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷(2.95 g)與 5 N 鹽酸(15 mL)之四氫呋喃(59 mL)溶液 5 小時，然後回流加熱 5 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加碳酸鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物

(1.95 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 1033 】

參考例 746

4-氯-2-氟-1-(4-亞甲基環己基)苯

類似參考例 739 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 1.7$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.1 Hz), 7.12 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)。

【 1034 】

參考例 747

4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)環己醇

類似參考例 740 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 5.9$ Hz), 3.70 (1.5H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.00-7.25 (3H, m)。

【 1035 】

參考例 748

4-甲基苯磺酸[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲酯

以冰冷卻下，於 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)環己醇(1.96 g)之二氯甲烷(20 mL)溶液中，添加對甲苯磺醯氯

(1.74 g)與 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(2.52 mL)，此混合物於相同溫度攪拌 3 小時。於反應液中加水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.45 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77-7.85 (2H, m)。

【1036】

參考例 749

4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲酯

以冰冷卻下，於 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)環己醇(1.96 g)之二氯甲烷(20 mL)溶液中，添加對甲苯磺醯氯(1.74 g)與 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(2.52 mL)，於相同溫度，攪拌反應混合物 3 小時。於反應液中加水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.97 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 7.79-7.89 (2H, m)。

【 1037】

參考例 750

(3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 742 而合成。

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 = 10.1 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 1.9 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.1 Hz)。

【 1038】

參考例 751

(3s,6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 742 而合成。

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 = 10.1 Hz, 2.1 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.2 Hz)。

【 1039】

參考例 752

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 453 而合成。

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 = 7.3 Hz,

3.4 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)。

【 1040 】

參考例 753

5-{[4-(4-氯-2-氟苯基)環己-1-烯-1-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.71-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 9.1 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.10-7.18 (3H, m)。

【 1041 】

參考例 754

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 740 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.74 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.20 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.48 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J =$

12.7 Hz, 9.1 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)。

【 1042 】

參考例 755

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 740 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 9.1 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.09-7.17 (3H, m)。

【 1043 】

參考例 756

5-({4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己-1-烯-1-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 595 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.39 (2H, brs), 5.78 (1H, brs), 6.42 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.77-6.94 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1044 】

參考例 757

5-({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 740 而合成。

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 = 8.9 Hz), 4.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.10 (2H, s), 4.19-4.33 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.9 Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, brs)。

【 1045 】

參考例 758

乙酸(1R*,2R*,5S*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-{{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-2-羥基-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己酯

於 5-({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.39 g)之吡啶(14 mL)溶液中，添加乙酸酐(0.28 mL)，此反應混合物於 50 至 60℃ 攪拌 4 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.67 g)。

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, $J = 12.9$ Hz, 4.3 Hz),
 2.72-2.91 (2H, m), 3.73-3.88 (5H, m), 4.06 (1H, d, $J = 10.3$
 Hz), 4.39 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 4.4
 Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.81-6.92 (3H, m),
 7.12 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz,
 2.1 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (1H,
 brs)。

【1046】

參考例 759

乙酸(1R*,2R*,5R*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-{[(8-氟-2-側氧基
 -1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-2-羥基-5-[(4-甲氧基苄
 基)氧基]環己酯

於 5-({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基-4-[(4-
 甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉
 -2(1H)-酮(1.39 g)之吡啶(14 mL)溶液中，添加乙酸酐(0.28
 mL)，此反應混合物於 50-60°C 攪拌 4 小時。將反應液倒入
 水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無
 水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層
 析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.29 g)。
¹H NMR (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, $J = 10.4$ Hz),
 4.19 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 4.4 Hz),

6.34 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.79 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 2.1 Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.48 (1H, brs), 7.71 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1047】

參考例 760

4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基庚二酸二甲酯

回流加熱 4-氯-2-氟苯基乙腈(10.00 g)、丙烯酸甲酯(53.1 mL)與氫氧化苧基三甲基銨(Triton B) (2.68 mL)之乙腈(200 mL)溶液 8 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加 2 N 鹽酸。此溶液以二乙醚萃取，其有機層以水與碳酸鉀水溶液洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(20.2 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz)。

【1048】

參考例 761

5-(4-氯-2-氟苯基)-5-氰基-2-側氧基環己烷羧酸甲酯

氫氣氛圍、於 0°C ，於 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基庚二酸二甲酯(20.15 g)之 1,2-二甲氧基乙烷(202 mL)溶液中，添加氫化鈉(50 %油中)(8.49 g)，此混合物於相同溫度攪拌 5 分鐘，接著於室溫攪拌 10 分鐘，然後回流加熱 1 小時。將反應液倒入飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸

餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(14.04 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.23-2.54 (3H, m), 2.66-2.89 (2H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 3.79 (3H, s), 7.15-7.26 (2H, m), 7.38-7.50 (1H, m), 12.25 (1H, s)。

【1049】

參考例 762

1-(4-氯-2-氟苯基)-4-側氧環己烷甲腈

於 5-(4-氯-2-氟苯基)-5-氰基-2-側氧環己烷羧酸甲酯 (14.04 g)之二甲基亞砷(112 mL)溶液中，添加氯化鈉(14.04 g)與水(18 mL)，此反應混合物於 140 至 150°C 攪拌 8 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物 (10.2 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.5$ Hz)。

【1050】

參考例 763

(3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜螺[2.5]辛烷-6-甲腈

類似參考例 623 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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,

$J = 8.6 \text{ Hz}$)。

【1051】

參考例 764

8-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

氬氣氛圍、於 0°C ，於 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇 (2.00 g) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (20 mL) 溶液中，添加氫化鈉 (50 % 油中) (0.670 g)，於相同溫度，攪拌反應混合物 30 分鐘。接著於混合物中添加碘甲烷 (0.868 mL)，此溶液於室溫攪拌 1 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷 / 乙酸乙酯) 純化而提供標題化合物 (1.98 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2.2 Hz), 7.11 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J = 8.5 \text{ Hz}$)。

【1052】

參考例 765

4-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲氧基環己酮

類似參考例 745 而合成。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 2.1 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J = 8.5 \text{ Hz}$)。

【1053】

參考例 766

4-氯-2-氟-1-(1-甲氧基-4-亞甲基環己基)苯

類似參考例 739 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 1.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1054】

參考例 767

4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)-4-甲氧基環己醇

類似參考例 740 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.46-1.64 (1H, m), 1.67-2.25 (9H, m), 3.05 (1H, s), 3.10 (2H, s), 3.51 (0.6H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.63 (1.4H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.00-7.17 (2H, m), 7.28-7.36 (1H, m)。

【1055】

參考例 768

4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲酯

於 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)-4-甲氧基環己醇 (1.48 g) 之二氯甲烷 (15 mL) 溶液中，添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺 (1.704 mL) 與對甲苯磺醯氯 (1.17 g)，此反應混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加鹽水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提

供標題化合物(0.53 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.77-7.85 (2H, m)。

【1056】

參考例 769

4-甲基苯磺酸[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲酯

於 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羥基甲基)-4-甲氧基環己醇(1.48 g)之二氯甲烷(15 mL)溶液中，添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.704 mL)與對甲苯磺醯氯(1.173 g)，此反應混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加鹽水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.41 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 12.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.76-7.85 (2H, m)。

【1057】

參考例 770

(3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 742 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1058】

參考例 771

(3s,6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 742 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 11.8$ Hz, 2.1 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.5$ Hz)。

【1059】

參考例 772

8-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇

類似參考例 736 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.70 (2H, m), 2.08-2.14 (4H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.53 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.93-4.01 (4H, m), 6.86-6.95 (2H, m)。

【1060】

參考例 773

4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基環己酮

類似參考例 745 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 1061 】

參考例 774

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-亞甲基環己醇

類似參考例 739 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.02-2.25 (6H, m), 2.54-2.70 (3H, m), 4.68 (2H, t, $J = 1.7$ Hz), 6.81-6.96 (2H, m)。

【 1062 】

參考例 775

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羥基甲基)環己烷-1,4-二醇

類似參考例 740 而合成。

^1H NMR (DMSO-d_6) 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, $J = 5.6$ Hz), 3.28 (1.5H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.86 (0.25H, s), 4.06 (0.75H, s), 4.38 (0.75H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.47 (0.25H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.00 (0.25H, s), 5.20 (0.75H, s), 7.15-7.29 (2H, m)。

【 1063 】

參考例 776

4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲酯

於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羥基甲基)環己烷-1,4-二

醇(1.59 g)之二氯甲烷(32 mL)溶液中，添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.81 mL)與對甲苯磺醯氯(1.24 g)，此反應混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中加水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(0.72 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (2H, m)。

【1064】

參考例 777

4-甲基苯磺酸[順-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲酯

於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羥基甲基)環己烷-1,4-二醇(1.59 g)之二氯甲烷(32 mL)溶液中，添加 N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.81 mL)與對甲苯磺醯氯(1.24 g)，此反應混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中加水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.35 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 4.9$ Hz), 4.06 (2H, s), 6.83-6.97 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.76-7.86 (2H,

m)。

【 1065 】

參考例 778

(3r,6r)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇

類似參考例 742 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 1066 】

參考例 779

(3s,6s)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇

類似參考例 742 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.17-1.32 (2H, m), 2.16-2.34 (4H, m), 2.40-2.53 (2H, m), 2.61 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.66 (2H, s), 6.87-6.99 (2H, m)。

【 1067 】

參考例 780

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(苯基胺基)氧基]哌啶-4-酮

氮氣氛圍下，於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (3.00 g) 與 DL-脯胺酸 (0.070 g) 之二甲基亞碲 (8 mL) 懸浮液中，添加亞硝基苯 (0.436 g) 之二甲基亞碲 (8 mL) 溶液，此反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽

水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(807 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【1068】

參考例 781

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

0°C ，於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(苯基胺基)氧基]哌啶-4-酮(807 mg)之甲醇(8 mL)溶液中，添加硫酸銅(II)(110 mg)，攪拌反應混合物 4 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(342 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 4.0$ Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 6.91-6.96 (2H, m)。

【1069】

參考例 782

(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(2.00 g)與 L-脯胺酸

(0.187 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)懸浮液中，添加亞硝基苯(0.581 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液，此反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇(16 mL)中，於 0℃，於所得溶液中添加硫酸銅(II)(0.260 g)，攪拌此混合物 4 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(545 mg)。

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 = 3.5 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 6.91-6.96 (2H, m)。

【 1070 】

參考例 783

(3R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

於 -40℃，於 1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-酮(3.00 g)與(S)-5-(吡咯啶-2-基)-1H-四唑(0.183 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)懸浮液中，逐滴添加 3/4 亞硝基苯(1.41 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)溶液。於 -30℃ 攪拌混合物 4 小時後，逐滴添加剩餘之 1/4 該溶液，攪拌此反應混合物 12 小時。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉

乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇(30 mL)中，於 0℃，添加硫酸銅(II)(0.631 g)於該溶液，攪拌此混合物 2 小時。於反應液中添加鹽水，此溶液以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(1.25 g)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 2.59-2.63 (1H, m), 2.81 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 3.5 Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, ddd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 2.5 Hz)。

【1071】

參考例 784

(3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

於 0℃，10 小時期間，於 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(31.6 g)與 D-脯胺酸(4.44 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)懸浮液中，逐滴添加亞硝基苯(14.06 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)溶液。將反應液倒入以冰冷卻之飽和氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯萃取該反應混合物。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於甲醇(300 mL)中，於 0℃，添加硫酸銅(II)(6.16 g)於該溶液，攪拌此混合物 2 小時。於反應液中添加鹽水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化

而提供標題化合物(11.5 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 3.5$ Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 6.91-6.96 (2H, m)。

【1072】

參考例 785

(3S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

類似參考例 784 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59-2.63 (1H, m), 2.81 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.85-2.92 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.43-4.47 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.5 Hz)。

【1073】

參考例 786

(3R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

於(1R,6R)-3-(4-溴-2-氟苯基)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷(0.28 g)之四氫呋喃/水(15: 1)(3 mL)溶液中，添加對甲苯磺酸一水合物(13.2 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 1 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑而提供標題化合物(0.3 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59-2.65 (1H, m), 2.79 (1H, t, $J =$

11.1 Hz), 2.84-2.93 (1H, m), 3.04 (1H, dt, $J = 12.2$ Hz, 9.4 Hz), 3.61 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.27 (2H, m)。

【 1074 】

參考例 787

1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮

於(1R*,6R*)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷(6.58 g)之二氯甲烷(65 mL)溶液中，添加 5 N 鹽酸(15.65 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中加入水，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(3.90 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 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)。

【 1075 】

參考例 788

(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

0°C 下，於 2,2,2-三氯乙烷鹽亞胺 4-甲氧基苄酯(1.58 g)之己烷(9.4 mL)溶液中，添加(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-

羥基哌啶-4-酮(976 mg)之二氯甲烷(4.7 mL)溶液，然後於混合物中添加三氟化硼-二乙醚複合物(0.014 mL)，攪拌此反應混合物 14 小時。反應液以矽藻土過濾，濾液以己烷/二氯甲烷(2/1)洗滌，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(663 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1076】

參考例 789

1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮
類似參考例 788 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1077】

參考例 790

(3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶

-4-酮

類似參考例 788 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【 1078 】

參考例 791

(3S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

類似參考例 788 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.5$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, 1.0 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【 1079 】

參考例 792

(3S,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-

氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 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, $J = 11.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1080】

參考例 793

(3S*,4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 398 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 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, $J = 11.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1081】

參考例 794

(3R,4S)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 340 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 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, $J = 11.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1082】

參考例 795

(3R,4S)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

類似參考例 340 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.89 (1H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 2.68 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 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, $J = 11.5$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.84-6.91 (3H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【1083】

參考例 796

(3R*,4S*)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷

於室溫，攪拌 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮 (2 g)、2,2,2-三氯乙醯亞胺酸 4-甲氧苄酯 (5.16 g) 與三氟甲磺酸鏽(III) (0.191 g) 之甲苯 (25 mL) 溶液 16.5 小時。過濾去除不溶物質後，蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷) 純化，得到 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-酮與 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮之混合物。於三甲基碘化亞砷 (0.898 g) 之二甲基亞砷 (7.5 mL) 懸浮液中，添加第三丁醇鈉 (0.392 g)，此混合物於室溫攪拌 30 分鐘，於其中添加前述混合物之二甲基亞砷 (7.5 mL) 溶液，此反應混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混

合物加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物 (0.44 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.03 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m)。

【 1084 】

參考例 797

5-((3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.65 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.41 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1085 】

參考例 798

5-((3R*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 453 而合成。

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 = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.62 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, brs)。

【 1086 】

參考例 799

5-((3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮
類似參考例 453 而合成。

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 = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.62 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, brs)。

【 1087 】

參考例 800

5-({(3S,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.72 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.37 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (1H, brs)。

【 1088 】

參考例 801

5-({(3S*,4R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羥基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 453 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.59-1.67 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.34 (1H, s), 2.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 8.9$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.68-6.73 (2H, m),

6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.55 (1H, brs)。

【1089】

參考例 802

5-(氯甲氧基)-8-氟-2-甲氧基喹啉

類似參考例 58 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.11 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 3.5 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 8.7 Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 1.6 Hz)。

【1090】

參考例 803

8-氯-5-(氯甲氧基)-2-甲氧基喹啉

類似參考例 58 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.14 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)。

【1091】

參考例 804

4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1,4-二羧酸

1-第三丁基酯 4-乙酯

類似參考例 59 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 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

= 7.1 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.9 Hz)。

【1092】

參考例 805

4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸乙酯
類似參考例 60 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 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 = 7.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 9.0 Hz)。

【1093】

參考例 806

2,4-二溴-3-氟-5-甲氧基苯胺

以冰冷卻下，於 4-溴-3-氟-5-甲氧基苯胺(456 mg)之乙腈(5 mL)溶液中，添加 N-溴琥珀醯亞胺(369 mg)，此混合物於相同溫度攪拌 3 分鐘。加水於反應液，以過濾器收集沉澱物，以水洗滌，得到標題化合物(530 mg)。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 3.83 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 6.15 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

【1094】

參考例 807

5-溴-2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯

0°C，於 2,2,6-三氟-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-胺(5.38

g)之乙腈(90 mL)溶液中，添加亞硝酸第三丁酯(5.02 mL)，此混合物於相同溫度攪拌 15 分鐘。於混合物中添加溴化銅(II)(9.43 g)，此反應混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加水、己烷與乙酸乙酯，使用矽藻土以濾除沉澱。濾液之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(4.89 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6.95 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 5.5$ Hz)。

【1095】

參考例 808

1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[第三丁基(二苯基)矽基]氧基}-1,2,3,6-四氫吡啶

類似參考例 613 而合成。

^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, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.37-7.40 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.71-7.73 (4H, m)。

【1096】

參考例 809

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似參考例 66 而合成。

^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, $J = 9.1$ Hz, 3.3 Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.1 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1097】

實施例 1

5-{{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於-{{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.44 g)之乙酸(4 mL)懸浮液中，添加濃鹽酸(3 mL)，此反應混合物於 80°C 攪拌 2 小時。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加氫氧化鈉水溶液，以過濾器收集不溶性沉澱物。使所得固體溶於二氯甲烷中，以 1 N 氫氧化鈉水溶液與鹽水洗滌該溶液，有機層以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾掉溶劑後，殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠:二氯甲烷->二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，所得產物以乙醇再結晶。以過濾器收集該晶體，風乾(60°C)而提供標題化合物(0.32 g)。

m.p. 173 至 174°C

^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, $J = 8.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.24-3.36 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, s),

6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1098】

實施例 2

2-(4-胺基-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1-基)-5-氟苄腈

添加乙酸 (2 mL) 與 6 N 鹽酸 (12 mL) 於 N-[1-(2-氟基-4-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]乙醯胺 (68.0 mg)，回流加熱此混合物 36 小時。令反應混合物冷卻至室溫後，添加 3 N 氫氧化鈉水溶液使反應液呈鹼性，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇) 純化，所得固體以己烷/乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物 (30 mg)。

m.p. 223.9 至 225.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.70 (2H, brs), 1.68-1.75 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.20-3.30 (4H), 3.77 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.5 Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, brs)。

【1099】

實施例 3

5-{[4-胺基-1-(2,5-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.51-1.54 (2H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.11-3.14 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.6 Hz), 6.69-6.74 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, $J = 10.7$ Hz, 7.4 Hz, 3.2 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 12.6$ Hz, 8.9 Hz, 5.4 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1100 】

實施例 4

5- {[4-胺基-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.53-1.58 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.04-3.14 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.75 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

【 1101 】

實施例 5

5- {[4-胺基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.47-1.65 (4H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.95-2.97 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$

Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1102 】

實施例 6

5-([4-胺基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 65°C，攪拌 5-([4-胺基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (305 mg) 與苯甲醚 (0.123 mL) 之三氟乙酸 (3 mL) 溶液 1 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鎂乾燥。蒸餾掉溶劑後，殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)純化。所得產物以乙醇結晶化，以過濾器收集沉澱物，減壓乾燥而提供標題化合物 (195 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.40-1.62 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.04-3.12 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.16 (1H, dt, $J = 12.7$ Hz, 8.4 Hz), 7.45 (1H, dt, $J = 7.7$ Hz, 11.4 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1103 】

實施例 7

5-([4-胺基-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.52-1.57 (4H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.22-3.29 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 13.3$ Hz, 1.7 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1104 】

實施例 8

5-({4-胺基-1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.56-1.58 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.17-3.21 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1105 】

實施例 9

5-{{[4-胺基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

回流攪拌 1-(2,4-二氯苯基)-4-{{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺(144 mg)之 1 M 氯化氫/乙醇(4 mL)溶液 6 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物以乙醇結晶化，以過濾

器收集沉澱物，減壓乾燥而提供標題化合物(40 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.3 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.5 Hz)。

【 1106 】

實施例 10

5- {[4-胺基-1-(2',4'-二氯-2,5-二氟聯苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.53-1.56 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.18-3.26 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 7.0 Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1107 】

實施例 11

5- {[4-胺基-1-(4'-氯-2,2',5-三氟聯苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.56-1.58 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.22-3.27

(4H, m), 3.76 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz),
7.00-7.04 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 13.1$ Hz, 7.0 Hz), 7.40
(1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (1H,
dd, $J = 10.0$ Hz, 2.0 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1108 】

實施例 12

5- {[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉
-2(1H)-酮

類似實施例 9 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) 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, $J = 9.8$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.3 Hz), 7.10 (1H,
t, $J = 9.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.31-7.38 (2H,
m), 8.36 (1H, d, $J = 9.8$ Hz)。

【 1109 】

實施例 13

5- {[4-胺基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-
二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.84 (2H,
m), 2.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.93 (2H, $J = 7.6$ Hz), 3.00-3.03
(2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J = 9.0$
Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35
(1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.36 (1H,

s)。

【 1110】

實施例 14

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.55 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.08-3.15 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 9.36 (1H, s)。

【 1111】

實施例 15

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48-1.53 (4H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.91-2.97 (4H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 9.36 (1H, s)。

【 1112】

實施例 16

5-{[4-胺基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 9 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 9.8$ Hz)。

【 1113 】

實施例 17

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 9 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.7$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 9.8$ Hz)。

【 1114 】

實施例 18

5-{[4-胺基-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

(乙醇) m.p. 160.9-163.1°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43-1.50 (2H, m), 1.57 (2H, brs), 1.71-1.82 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 7.5$

Hz), 3.27-3.37 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.69 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1115 】

實施例 19

5-{[4-胺基-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.10-3.19 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.65 (1H, brs), 8.01 (1H, d, $J = 2.9$ Hz)。

【 1116 】

實施例 20

5-{[4-胺基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (2H, brs), 1.68-1.70 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.02-3.15 (6H, m), 3.78 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1117 】

實施例 21

5-([4-胺基-1-(2,5-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.71 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.67 (2H, dd, $J = 7.1 \text{ Hz}, 8.3 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.08-3.19 (4H, m), 3.78 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J = 8.5 \text{ Hz}, 2.5 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, brs)。

【1118】

實施例 22

5-([4-胺基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.66-1.69 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.01 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 3.19-3.24 (2H, m), 3.39-3.43 (2H, m), 3.76 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}$), 6.89-6.95 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

【1119】

實施例 23

5-([4-胺基-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.04-3.13 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1120 】

實施例 24

5-({4-胺基-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.51-1.54 (2H, m), 1.63 (2H, brs), 1.77-1.83 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.81-2.83 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 10.0$ Hz), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.13 (1H, dt, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 2.3 Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 6.4 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1121 】

實施例 25

5-{{[4-胺基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 1 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.48-1.50 (4H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.87-2.93 (4H, m), 3.38-3.43 (2H,

m), 3.71 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.11 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1122 】

實施例 26

5- {[4-胺基-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5- {[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-異氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (144 mg) 之乙酸 (4 mL) 溶液中，添加 2 N 鹽酸 (1.5 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 3 小時。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加氫氧化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (鹼性矽膠：二氯甲烷 → 二氯甲烷/乙酸乙酯) 純化，所得產物以二氯甲烷/乙醇再結晶。以過濾器收集該晶體，風乾 (60°C) 而提供標題化合物 (60 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.53-1.56 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.97-3.11 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1123 】

實施例 27

5- {[4-胺基-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 26 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.55 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.15-3.16 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 7.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 7.1 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1124 】

實施例 28

5- {[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 26 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.54 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.08-3.14 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.09 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1125 】

實施例 29

5- {[4-胺基-1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.92-2.97 (4H, m), 3.05-3.08 (2H,

m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.17 (1H, dt, $J = 2.9$ Hz, 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.7 Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1126 】

實施例 30

5- {[4-胺基-1-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.52-1.54 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.01-3.11 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1127 】

實施例 31

5- {[4-胺基-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.52-1.53 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.02-3.09 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.89-7.03 (4H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1128 】

實施例 32

5-({4-胺基-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.51-1.59 (4H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.75-2.77 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.10-3.15 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 10.02 (1H, s)。

【1129】

實施例 33

5-{{1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 100°C ，攪拌 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.25 g)、2,3,5-三氯吡啶 (0.186 g) 與碳酸鉀 (0.176 g) 之 N -甲基-2-吡咯啉酮 (NMP) (3 mL) 溶液 12 小時。添加氯化銨水溶液與二乙醚於該溶液，以過濾器收集不溶性沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇) 純化並以乙醇/水再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾 (60°C) 而提供標題化合物 (0.29 g)。

m.p. 176 至 178°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.97 (4H, m), 2.05 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.24-3.35 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9

Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1130 】

實施例 34

5-氟-2-(4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.83-1.93 (4H, m), 2.07 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.41-3.3.52 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.00-4.08 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.50 (1H, brs), 7.54 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 3.1 Hz), 8.25 (1H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【 1131 】

實施例 35

5-{[1-(2,5-二氟吡啶-3-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於室溫，攪拌 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.2 g)、2,3,5-三氟吡啶 (0.078 mL) 與碳酸鉀 (0.141 g) 之 N -甲基-2-吡咯啶酮 (NMP) (3 mL) 溶液 12 小時，接著於 60°C 攪拌 8 小時。於該溶液中添加氯化銨水溶液，以過濾器收集不溶性沉澱物。此粗產物利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 純化，並利用薄層色析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 進一步純化。得自低極性區分之產物以二乙醚洗滌，得到標題化合物 (60 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.98 (4H, m), 2.05 (1H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.12-3.21 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m)。

【 1132 】

實施例 36

5- $\{[1-(3,5\text{-二氟吡啶-2-基})-4\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

得自實施例 35 高極性區分之產物以二乙醚洗滌，得到標題化合物 (68 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.93 (4H, m), 2.04 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.30-3.39 (2H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1133 】

實施例 37

5-氟-2-(4- $\{[(8\text{-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基})氧基]甲基\}$ -4-羥基哌啶-1-基)苺腈

類似實施例 33 而合成。

(乙醇/二乙醚) m.p. 206.0 至 206.9°C

^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.69-1.76 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.17

(2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.99 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, 4.8 Hz), 7.47 (1H, dt, $J = 3.0$ Hz, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1134 】

實施例 38

8-氟-5--{[4-羥基-1-(喹啉-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙醇/乙酸乙酯) m.p. 198 至 199°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.90 (4H, m), 2.09 (1H, s), 2.60-2.65 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.47-3.55 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)。

【 1135 】

實施例 39

8-氟-5--{[4-羥基-1-(異喹啉-1-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙醇/乙酸乙酯) m.p. 198 至 199°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-1.99 (2H, m), 2.05-2.14 (3H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 3.05 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.44-3.51 (2H, m),

3.64-3.71 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.23-7.27 (1H, 與溶劑信號重疊), 7.49-7.54 (1H, m), 7.55 (1H, brs), 7.59-7.64 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 5.8$ Hz)。

【1136】

實施例 40

1-胺基-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，於 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.5 g) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (5 mL) 懸浮液中，添加氫化鈉 (55 % 油中) (0.050 g)，於室溫攪拌該混合物 15 分鐘。0℃，於混合物中添加 2-[(胺氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯 (0.293 g)，相同溫度下，攪拌反應混合物 1 小時。加水於反應液，以過濾器收集沉澱物，利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇) 純化，以乙醇/乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾 (60℃) 而提供標題化合物 (0.3 g)。

(乙酸乙酯/乙醇) m.p. 187 至 189℃

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 2.3$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.4 Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 12.1$ Hz, 9.1 Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1137 】

實施例 41

5- {[1-(2,5-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於微波反應管中添加 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (384 mg)、1-溴-2,5-二氯苯 (295 mg)、第三丁醇鈉 (151 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈦(0) (11.96 mg)、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (BINAP) (24.39 mg) 與甲苯 (3 mL)，密封該管。然後於 130°C，以微波照射該管 1 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，其有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並以甲醇/乙酸乙酯再結晶而提供標題化合物 (7.5 mg)。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 191.5°C

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.22-3.24 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1138 】

實施例 42

5- {[1-(2,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，於 70°C 攪拌 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(355 mg)、6-(2,4-二氯苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷(442 mg)與磷酸三鉀(72.7 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺:2-丙醇(1:1)(3.6 mL)溶液 22 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，其有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物以乙酸乙酯再結晶，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(427 mg)。

(乙酸乙酯) m.p. 209.1°C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.71 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99-3.08 (4H, m), 3.80 (2H, s), 4.74 (1H, brs), 6.60 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1139 】

實施例 43

5-{[1-(2-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.90 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.05 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz),

7.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1140 】

實施例 44

5-{[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 207.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.09 (2H, m), 3.13-3.15 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1141 】

實施例 45

5-{[1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 208°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07-3.09 (2H, m), 3.13-3.15 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.5 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1142 】

實施例 46

8-氟-5-[(4-羥基-1-苯基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉
-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 177.0 至 177.4°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.94 (4H, m), 2.05 (1H, brs),
2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.19-3.24
(2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0
Hz, 4.0 Hz), 6.85-6.89 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz),
6.98-6.99 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.58 (1H, brs)。

【 1143 】

實施例 47

8-氟-5-({4-羥基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧
基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 200.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.93 (4H, m), 2.06 (1H, brs),
2.65 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.01 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.19-3.24
(2H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0
Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 1.0 Hz), 6.94 (2H, d, J =
9.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, brs)。

【 1144 】

實施例 48

8-氟-5-({4-羟基-1-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.87 (4H, m), 2.09 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.29-3.35 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 1.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1145 】

實施例 49

5-{{[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.92 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.17-3.22 (2H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 1.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【 1146 】

實施例 50

5-{{[1-(3-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 169 至 170°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.83-1.91 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.21-3.27 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.79-6.84 (2H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1147 】

實施例 51

8-氟-5-{[4-羥基-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 178.2 至 178.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-1.91 (4H, m), 2.11 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.01 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.24-3.29 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 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)。

【 1148 】

實施例 52

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/二氯甲烷) m.p. 190.6 至 190.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.23-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

【 1149 】

實施例 53

5- $\{[1-(2,4\text{-二氯-5-氟苯基})-4\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 198.7 至 198.9 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.90 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.09 (2H, m), 3.20-3.22 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.89 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1150 】

實施例 54

5- $\{[1-(2,3\text{-二氯苯基})-4\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 228.7 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.90 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$

Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.16-7.17 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1151 】

實施例 55

5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 225.5 至 225.6°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.63-1.65 (2H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96-2.99 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.59 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 1.0 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 10.03 (1H, brs)。

【 1152 】

實施例 56

5-([1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 211.3 至 211.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.85 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.89-2.91 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.11-3.14 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.37 (1H,

d, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.56 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1153 】

實施例 57

5- {[1-(3,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸-二甲基亞碲) m.p. 230.9 至 231.2°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.62 (2H, m), 1.77-1.81 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.47-3.68 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.89 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 1.0 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.02 (1H, brs)。

【 1154 】

實施例 58

8-氟-5- {[4-羥基-1-(噻吩-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 200.4 至 200.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.87 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.12-3.17 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.25 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 1.5 Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz),

6.90 (1H, dd, 5.0 Hz, 1.5 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 3.0 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【 1155 】

實施例 59

5- {[1-(4-氯-2-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 214 至 215°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.94 (4H, m), 2.02 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90-2.93 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01-3.07 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1156 】

實施例 60

8-氟-5-({4-羥基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 168°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.88 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.10-3.15 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.99 (1H,

dt, $J = 1.5$ Hz, 8.0 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz),
7.19-7.24 (2H, m), 7.55 (1H, brs)。

【1157】

實施例 61

5-{[1-(2-氯-6-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-
二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 212 至 213°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.84 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m),
2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 3.05-3.09 (2H, m), 3.47-3.52 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50
(1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz),
6.95-6.97 (2H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.53 (1H, brs)。

【1158】

實施例 62

5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟
-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 185.1 至 185.2°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m),
2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48
(1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 7.5 Hz),
6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 7.0 Hz),

7.54 (1H, brs)。

【 1159 】

實施例 63

5-{[1-(2-溴-4-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 204.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.57 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1160 】

實施例 64

5-{[1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 222.6 至 222.7°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.61-1.63 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$

Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1161 】

實施例 65

5- {[1-(2,6-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 203.6 至 203.8°C ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.83 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.97-3.02 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1162 】

實施例 66

5- {[1-(3-乙氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 128.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.82-1.84 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.19-3.24 (2H, m), 3.50-3.52 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.52 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 6.92 (1H, dd, $J =$

9.0 Hz, 1.0 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1163 】

實施例 67

5- {[1-(4-乙氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 198.8 至 199.1℃

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.85-1.88 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.14 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【 1164 】

實施例 68

8-氟-5- {[4-羥基-1-(2,4,6-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 239.4 至 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 = 7.5 Hz), 2.93-2.96 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.61-3.66 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.56 (1H, brs)。

【 1165 】

實施例 69

8-氟-5-({4-羥基-1-[3-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 131.1 至 131.3°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.85-1.87 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.18-3.23 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz), 6.81 (1H, dd, 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 1.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1166 】

實施例 70

8-氟-5-({4-羥基-1-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 194.9 至 195.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.84-1.87 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.85 (1H, sep, $J = 7.0$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.14-3.20 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H,

dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

【1167】

實施例 71

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 225.8 至 225.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.86 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.07 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.23-3.25 (2H, m), 3.67-3.72 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, brs), 8.34 (2H, s)。

【1168】

實施例 72

4-(4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-基)苜腓

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.78-1.84 (2H, m), 1.86-1.88 (2H, m), 2.12 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.00 (2H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.35-3.40 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 4.0 Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 6.92 (1H, t, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

【 1169 】

實施例 73

3-(4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-基)苄腈

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 175 至 177°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.85-1.88 (4H, m), 2.07 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.30 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.08-7.10 (1H, m), 7.15-7.17 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.55 (1H, brs)。

【 1170 】

實施例 74

8-氟-5-{[4-羥基-1-(4-苯氧基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 186.9 至 187.2°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.96 (4H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.15-3.21 (2H, m), 3.41-3.44 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.95-6.98 (6H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1171 】

實施例 75

5-({1-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 190.4 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1172 】

實施例 76

8-氟-5-({4-羟基-1-[2-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 163.0 至 163.3°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.86-1.95 (4H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.10-3.13 (2H, m), 3.48 (1H, sep, J = 7.0 Hz), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.09-7.12 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, brs)。

【 1173 】

實施例 77

5-{[1-(2-氯-5-硝苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 204.8 至 205.4°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.91-1.94 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.67 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.17-3.23 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.84 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1174 】

實施例 78

5-{[1-(2-乙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 178.6 至 179.3°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.86-1.95 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.91-2.93 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.13 (1H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.61 (1H, brs)。

【 1175 】

實施例 79

8-氟-5-({4-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 159.4 至 159.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.87-1.90 (4H, m), 2.06 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.31 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, brs)。

【1176】

實施例 80

5-{{[1-(4-氯-3-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216.1 至 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 = 7.5 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【1177】

實施例 81

2-氯-5-(4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-基)苯甲酸乙酯

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 148°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-1.88 (4H, m), 2.04 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.21-3.27 (2H, m), 3.50-3.52 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1178 】

實施例 82

5-{[1-(2-氯-4-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.04-3.09 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1179 】

實施例 83

8-氟-5-{[4-羥基-1-(4-甲基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二

氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 181°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.13-3.19 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.92 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【1180】

實施例 84

5-{[1-(4-氯-2-硝苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/二氯甲烷) m.p. 188 至 189°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.86 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.80 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【1181】

實施例 85

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟

-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 196.0 至 196.1°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.61-6.67 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

【1182】

實施例 86

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-丙氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 185.1 至 185.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40 (3H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.62-6.67 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

【1183】

實施例 87

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-

二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 204.8 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

【 1184 】

實施例 88

5-({1-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 176.5 至 176.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, sep, J = 6.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1185 】

實施例 89

5-{{1-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-

氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 251.6 至 251.9°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 2.72-2.74 (1.2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 2.5$ Hz), 7.10 (0.6H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.17 (0.6H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.21 (0.4H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.58 (1H, brs)。

【 1186 】

實施例 90

5-{[1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 197.5 至 197.6°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 7.5$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.57 (1H, brs)。

【 1187 】

實施例 91

5- {[1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟
-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 167.8 至 168.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.58 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1188 】

實施例 92

5- {[1-(4-丁氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟
-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 193.2 至 193.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.61-6.67 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

【 1189 】

實施例 93

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 191.9 至 192.2°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.44 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.60-6.66 (2H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.54 (1H, brs)。

【 1190 】

實施例 94

5-{{1-[2,4-二氯-6-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 238.8 至 239.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.84 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01-3.04 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.45-3.50 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 0.5 Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1191 】

實施例 95

5- {[1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 239.3 至 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 = 7.5 Hz), 2.97-3.01 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.44-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.75 (1H, ddd, J = 11.5 Hz, 8.5 Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.96 (1H, ddd, J = 8.5 Hz, 5.0 Hz, 3.0 Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1192 】

實施例 96

5-({1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 181.8 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.58 (1H, brs)。

【 1193 】

實施例 97

5-({1-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 254.8 至 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 = 7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.5 Hz, 4.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.84 (1H, s), 10.02 (1H, brs)。

【1194】

實施例 98

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 174.2 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.91-7.02 (4H, m), 7.53 (1H, brs)。

【1195】

實施例 99

8-氟-5-{{1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}

基 }-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 201.3 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.62-6.68 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1196 】

實施例 100

8-氟-5-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 8.0 Hz), 2.99-3.06 (4H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.59-6.67 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.64 (1H, brs)。

【 1197 】

實施例 101

8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 222.9 至 223.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1198 】

實施例 102

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 181.0 至 181.2°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.83 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07-3.09 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H, brs)。

【 1199 】

實施例 103

5-({1-[4-(苄基氧基)-2-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 193°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$

Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.31-7.43 (5H, m), 7.54 (1H, brs)。

【1200】

實施例 104

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 174°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

【1201】

實施例 105

5-({1-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 208°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.97 (4H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.12-3.17 (2H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$

Hz, 4.0 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1202 】

實施例 106

5-{[1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 174.1 至 174.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03-3.09 (2H, m), 3.14-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 3.5 Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1203 】

實施例 107

5-{[1-(2-溴-5-乙氧基-4-硝苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.71-1.73 (2H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.14-3.18 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.80 (1H, brs), 6.60 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.14

(1H, s), 10.02 (1H, brs)。

【 1204 】

實施例 108

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 7.2 Hz), 2.98-3.22 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.75 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 6.3 Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 2.4 Hz), 10.31 (1H, s)。

【 1205 】

實施例 109

5-({1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 154.2 至 154.5°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99-7.07 (3H, m), 7.63 (1H, brs)。

【 1206 】

實施例 110

5-{[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 195.7 至 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 = 7.5 Hz), 2.98-3.01 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【1207】

實施例 111

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/乙酸乙酯) m.p. 231.6 至 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 = 7.7 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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)。

【1208】

實施例 112

7-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫

喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/乙酸乙酯) m.p. 207.8 至 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 = 7.5 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 2.5 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.5 Hz), 10.01 (1H, s)。

【1209】

實施例 113

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(羥基甲基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-({1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(591 mg)之四氫呋喃(THF)(12 mL)溶液中，添加 5 N 鹽酸(6 mL)，此反應混合物於 70°C 攪拌 16 小時。接著，於反應液中添加水與乙酸乙酯，攪拌此混合物，以過濾器收集沉澱物。所得固體以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(165 mg)。

(乙酸乙酯) m.p. 202.4 至 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 = 7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99-3.03 (2H, m), 3.11-3.14 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.5

Hz), 4.69 (1H, brs), 5.15 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.99-7.04 (4H, m), 10.02 (1H, brs)。

【 1210 】

實施例 114

8-氯-5-{[1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 169.0 至 169.2°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04-3.09 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1211 】

實施例 115

8-氯-5-({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 149.7 至 149.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.90 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),

7.75 (1H, brs)。

【 1212 】

實施例 116

8-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 7.3 Hz), 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 = 9.3 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 9.71 (1H, brs)。

【 1213 】

實施例 117

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 190.3 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 7.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1214 】

實施例 118

8-氯-5-{[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 171.1 至 171.3°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.41-3.45 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.43 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H, brs)。

【 1215 】

實施例 119

6-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/乙酸乙酯) m.p. 219.1 至 220.0°C

^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.66 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.5 Hz), 9.92 (1H, s)。

【 1216 】

實施例 120

5-{[1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 208.9 至 209.3°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.82-1.84 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (1H, brs)。

【1217】

實施例 121

8-氯-5-{[1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 174.4-174.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.82-1.84 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1218】

實施例 122

5-{[1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 239.8 至 239.9°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【1219】

實施例 123

8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 128.7 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【1220】

實施例 124

8-氯-5-[[1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 228.1 至 229.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1221 】

實施例 125

5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(二氯甲烷) m.p. 208.6 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1222 】

實施例 126

8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(二氯甲烷/甲醇) m.p. 212.2 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 12.0), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1223 】

實施例 127

5-{{[1-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 258.8 至 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 = 7.5 Hz), 2.86-2.87 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1224 】

實施例 128

5-{{[1-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 190.8 至 191.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1225 】

實施例 129

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

回流加熱 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}吡啶-4-醇 (0.34 g) 之 1 N 氯化氫/乙醇 (14 mL) 溶液 9 小時。令反應混合物冷卻至室溫後，蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加乙醇-水，以過濾器收集不溶性沉澱物，所得固體以乙酸/水再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥 (60°C 風乾) 而提供標題化合物 (0.27 g)。

m.p. 297°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 9.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.4 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 9.0 Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.5 Hz), 11.73 (1H, s)。

【 1226 】

實施例 130

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.63-1.67 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.96-3.03 (2H, m), 3.10-3.14 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.75 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 12.9$ Hz, 6.3 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 10.30 (1H, s)。

【1227】

實施例 131

5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 12.6$ Hz, 6.3 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.32 (1H, s)。

【1228】

實施例 132

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 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, $J = 7.2$ Hz), 4.62 (1H, s), 6.65-6.77 (3H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 10.21 (1H, s)。

【 1229 】

實施例 133

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-羥基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氫氣氛圍下，於室溫攪拌 5-({1-[4-(苄基氧基)-2-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (5.14 g) 與 10 % 鈰碳(含水)(1 g) 之乙醇(100 mL) 溶液 1.5 小時。以矽藻土過濾去除不溶物質，蒸餾掉濾液之溶劑。殘留物以乙酸乙酯/甲醇洗滌，乾燥而提供標題化合物(590 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.62-1.65 (2H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.92-2.94 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.62 (1H, brs), 6.49-6.53 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.89-6.93 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 9.36 (1H, brs), 10.00 (1H, brs)。

【 1230 】

實施例 134

4-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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)。

【 1231 】

實施例 135

5-{{[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 207.9 至 208.8°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98-3.03 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.41-3.45 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.95 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.38-6.44 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1232 】

實施例 136

8-氟-5-({[1-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 186.5 至 186.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$

Hz), 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, $J = 9.0$ Hz,
4.0 Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.98 (1H,
t, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1233 】

實施例 137

8-氯-5-{[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 180.6 至 181.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80-1.83
(2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 2.97-3.01 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.41-3.45 (2H,
m), 3.87 (2H, s), 3.95 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.38-6.44 (2H, m),
6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H,
brs)。

【 1234 】

實施例 138

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉
-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇/乙酸乙酯) m.p. 275.7 至 277.0°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 9.5$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.39 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 11.72 (1H, s)。

【 1235 】

實施例 139

8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸/水) m.p. 218°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.26-3.35 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.75 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1236 】

實施例 140

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 129 而合成。

(乙酸/水) m.p. 255 至 256°C

^1H NMR (DMSO-d_6) 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, $J = 9.8$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.4

Hz), 7.11 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.1 Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 8.22 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 9.8 Hz), 11.73 (1H, s)。

【 1237 】

實施例 141

5-{[1-(1-苯并噻吩-5-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇/二氯甲烷) m.p. 209.5 至 210.2°C

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.91 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.22-3.27 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.54 (1H, brs), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

【 1238 】

實施例 142

5-{[1-(1-苯并噻吩-5-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 193.8 至 194.5°C

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.91 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$

Hz), 3.22-3.27 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1239 】

實施例 143

8-氟-5-({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1240 】

實施例 144

8-氟-5-{{[4-羥基-1-(喹啉-6-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-1.94 (4H, m), 2.13 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.41-3.47 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 9.0$

Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.57 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.94 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。

【 1241 】

實施例 145

7-胺基-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽

於 70°C 至 80°C，攪拌 7-胺基-8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (310 mg)、6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (764 mg) 與氫氧化鈉 (63.2 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇 (1:1) (4 mL) 溶液 30 分鐘。令反應混合物冷卻至室溫後，於混合物中添加水與乙酸乙酯，以過濾器收集不溶性沉澱物。使所得固體溶於乙醇/6 N 鹽酸中。以活性碳處理該溶液，過濾去除不溶物質，蒸餾掉濾液中之溶劑。殘留物以乙醇洗滌，減壓乾燥而提供標題化合物 (120 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.61-1.66 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.99-3.16 (4H, m), 3.67 (2H, s), 4.16-4.22 (4H, brs), 6.19 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 2.4 Hz), 9.84 (1H, s)。

【 1242 】

實施例 146

5-{[1-(1-苯并呋喃-5-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 215.7 至 216.0°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.68 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1243 】

實施例 147

5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 201.6 至 202.0°C

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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.45 (1H, t, J = 73.8 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1244 】

實施例 148

5-[(1-{4-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲

氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於室溫攪拌 8-氟-5-{[1-(2-氟-4-羥基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(182 mg)、碳酸鉀(124 mg)與 4-氯苄基溴化物(120 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.7 mL)懸浮液 3 小時，接著於 60℃ 攪拌 1.5 小時。於反應液中添加水與乙酸乙酯，以過濾器收集沉澱物，所得固體以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(126 mg)。

(乙酸乙酯) m.p. 200.0 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.33-7.37 (4H, m), 7.49 (1H, brs)。

【1245】

實施例 149

8-氯-5-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 175.6 至 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 = 7.5 Hz), 3.00-3.04 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.44-3.48 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55

(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.60-6.66 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H, brs)。

【 1246 】

實施例 150

8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[(4-氟苄基)氧基]苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.67-6.70 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 8.5$ Hz, 5.5 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1247 】

實施例 151

8-氯-5-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 193.0 至 194.7°C

^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.66-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.27-3.34 (2H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.85 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J =$

2.0 Hz), 8.43-8.46 (1H, m), 9.36 (1H, s)。

【 1248 】

實施例 152

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 199.9 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.68-6.70 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, brs)。

【 1249 】

實施例 153

8-氯-5-{[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 174.4 至 175.8℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.67 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.77 (1H, dd, J =

12.5 Hz, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.35 (1H, s)。

【1250】

實施例 154

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-4-羥基
哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 207.4 至 210.3°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m),
2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 3.05-3.11 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.08
(2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.67-6.70 (1H, m),
6.73 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz),
6.98 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$
Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【1251】

實施例 155

5-[(1-{4-[(2,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-4-羥基哌啶-4-基)
甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 175.9 至 177.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m),
2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.07
(2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.68-6.70 (1H, m),

6.74 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, 3.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz),
6.98 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.42
(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1252 】

實施例 156

8-氟-5-{[4-羥基-1-(喹啉-6-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫
喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.91-1.99 (4H, m), 2.05 (1H, brs),
2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.31-3.36
(2H, m), 3.67-3.69 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$
Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 2.5$ Hz),
7.31 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 4.5 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.97-8.00
(2H, m), 8.71-8.72 (1H, m)。

【 1253 】

實施例 157

5-{[1-(2,4-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-
二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 201.7 至 201.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m),
2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$
Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49
(1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.79-6.84 (2H, m), 6.93 (1H, t, J

= 9.0 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.57 (1H, brs)。

【 1254 】

實施例 158

8-氯-5-{[1-(2,4-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 200.0 至 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 = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.36 (1H, brs)。

【 1255 】

實施例 159

5-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 172.5 至 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 = 7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.5 Hz, 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 9.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1256 】

實施例 160

5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.68 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz, 4.0 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 10.02 (1H, brs)。

【1257】

實施例 161

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 223.0 至 223.3°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.69 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 9.36 (1H, brs)。

【1258】

實施例 162

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.60-1.72 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.19 (3H, d, J = 1.8 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.97-3.20 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.66 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 9.89 (1H, s)。

【 1259 】

實施例 163

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-乙氧基-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 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 = 7.0 Hz), 4.67 (1H, s), 6.42 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 9.93 (1H, s)。

【 1260 】

實施例 164

5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216.7 至 217.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.36 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.43 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1261 】

實施例 165

5-[(1-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 205.1 至 205.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.88 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.20-3.22 (2H, m), 3.84 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1262 】

實施例 166

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 173.3 至 173.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.36 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07-3.13 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.43 (1H, sep, $J = 6.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1263 】

實施例 167

5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 200.6 至 201.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1264 】

實施例 168

7-氯-5-{{1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.60-1.90 (4H, m), 2.41-2.55 (2H,

m), 2.93 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.98-3.20 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 2.4 Hz), 10.19 (1H, s)。

【 1265 】

實施例 169

5-{[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.59-1.66 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3.73-3.81 (4H, m), 4.80 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.5 Hz), 6.99 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m), 10.01 (1H, brs)。

【 1266 】

實施例 170

5-{[1-(3,5-二氯-1-氧化(oxido)吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(403 mg)之氯仿(30 mL)溶液中，添加間氯過氧苯甲酸(75 %)(660 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 3 天。於反應液中添加碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物以二氯甲烷/甲醇再結晶，以過濾器收集沉澱物，減壓乾燥而提供標題化合物(120 mg)。

m.p. 141.0 至 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)。

【 1267 】

實施例 171

5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 170.6 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1268 】

實施例 172

5-[(1-{4-氯-5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2-氟苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 162.9 至 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, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1269 】

實施例 173

5-{[1-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 200.7 至 201.4°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.07 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.81-1.89 (4H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.95 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1270 】

實施例 174

5-[(1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 159.2 至 160.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.88 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m),

2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90-6.95 (3H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1271 】

實施例 175

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 143.5 至 145.1°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1272 】

實施例 176

8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於室溫攪拌 8-氟-5-{{1-(2-氟-4-羥基苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(185 mg)、碳酸鉀(126 mg)、1-(2-溴乙氧基)-4-氟苯(110 mg)與碘

化鈉(75 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.9 mL)懸浮液 3 小時，接著於 60°C 攪拌 10 小時。於反應液中加水，以乙酸乙酯/甲醇萃取該溶液，其有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)純化，所得產物以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(99 mg)。

m.p. 199.3 至 199.5°C

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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.26 (4H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 6.67-6.69 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 3.0 Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.96-7.00 (3H, m), 7.49 (1H, brs)。

【 1273 】

實施例 177

5-{{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 12.6 Hz, 6.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 7.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 6.9 Hz), 10.24 (1H, s)。

【 1274 】

實施例 178

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 12.6$ Hz, 6.3 Hz), 7.25 (2H, dd, $J = 15$ Hz, 5.4 Hz), 10.24 (1H, s)。

【1275】

實施例 179

5-{[1-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 196.5 至 196.6°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.50 (1H, brs)。

【1276】

實施例 180

5-({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)

基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇/二氯甲烷) m.p. 225.3 至 225.7°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.87-1.90 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.10-3.16 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.33 (1H, sep, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1277 】

實施例 181

5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 172.6 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.04-3.07 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.45 (1H, t, J = 73.0 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1278 】

實施例 182

5-{[1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 9.5 Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1279 】

實施例 183

8-氯-5-{[1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 195.0 至 195.2°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 9.5 Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1280 】

實施例 184

8-氯-5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 143.6 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.05-3.07 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.45 (1H, t, J = 73.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1281】

實施例 185

5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 232.4 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【1282】

實施例 186

5-{[1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 197.9 至 199.6°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.5$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.99 (1H, s)。

【 1283 】

實施例 187

8-氯-5-{[1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 169.6 至 171.0°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.5$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.16 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.73 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.34 (1H, s)。

【 1284 】

實施例 188

8-氯-5-{[1-(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 169.0 至 170.4°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.62-1.68

(2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05-3.13 (2H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.69 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.34 (1H, s)。

【1285】

實施例 189

5- $\{[1-(4\text{-氯}-5\text{-乙基}-2\text{-氟苯基})-4\text{-羥基哌啶}-4\text{-基}]甲氧基\}$ -8-
 氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 201.3 至 202.4°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 7.5$ Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【1286】

實施例 190

8-氯-5- $\{[1-(4\text{-氯}-2\text{-氟}-5\text{-甲氧基苯基})-4\text{-羥基哌啶}-4\text{-基}]甲氧基\}$ -3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 228.7 至 228.9°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.67-1.70 (2H, m), 1.83-1.89 (2H,

m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 9.36 (1H, brs)。

【 1287 】

實施例 191

5-{[1-(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 187.9 至 190.2°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.67 (1H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1288 】

實施例 192

5-{[1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 197.4 至 203.9°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (2H,

m), 2.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.98 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1289 】

實施例 193

5-{[1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 231.2 至 233.5°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.67-1.74 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.79 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.37 (1H, s)。

【 1290 】

實施例 194

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.74 (2H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.96-3.20 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.74 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 2.1 Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 2.1 Hz), 7.05-7.19 (2H, m),

7.31 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 2.1 Hz), 10.11 (1H, s)。

【1291】

實施例 195

8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.61-1.89 (4H, m), 2.42-2.53 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.96-3.20 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.78 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.3 Hz), 9.68 (1H, brs)。

【1292】

實施例 196

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.87 (4H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.92-3.03 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 2.4 Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 10.11 (1H, brs)。

【1293】

實施例 197

8-氯-5-{[4-羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 213.4-213.5°C ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1294 】

實施例 198

5- $\{[1-(5\text{-氯吡啶-2-基})-4\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 192.0 至 192.3°C

^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.55-1.62 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.17-3.27 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 4.80 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.09 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1295 】

實施例 199

8-氯-5- $\{[1-[2\text{-氯-4-(甲基硫基)苯基}]-4\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 160.7 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1296 】

實施例 200

5-{[1-(5-氯-1-氧化吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(5-氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (183 mg) 之氯仿 (33 mL) 溶液中，添加間氯過氧苯甲酸 (75 %)(156 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 20 小時。於反應液中添加碳酸鈉水溶液以萃取產物。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑，殘留物以乙酸乙酯再結晶，以過濾收集沉澱物，減壓乾燥而提供標題化合物 (55 mg)。

m.p. 189.0 至 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 = 7.5 Hz), 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)。

【 1297 】

實施例 201

8-氟-5-{[1-(4-氟-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.7$ Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 9.67 (1H, brs)。

【 1298 】

實施例 202

8-氟-5-{[4-羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 226.6 至 226.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1299 】

實施例 203

5-({1-[2-氟-4-(甲基硫基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 207.4 至 207.6°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【1300】

實施例 204

8-氯-5-{[1-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 182.1 至 182.4°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, q, 7.0 Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, brs)。

【1301】

實施例 205

8-氯-5-{[1-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 191.4 至 191.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.19-3.22 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.68 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, brs)。

【1302】

實施例 206

5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.68-1.72 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96-3.11 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.54 (1H, s)。

【1303】

實施例 207

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 7.2$

Hz), 3.01-3.20 (4H, m), 3.77 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 9.53 (1H, s)。

【 1304 】

實施例 208

5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.72 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90-2.98 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.69 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.54 (1H, s)。

【 1305 】

實施例 209

5-([1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 12.9$ Hz, 6.3 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.22 (1H, s), 10.27 (1H, s)。

【 1306 】

實施例 210

5-{[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 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, $J = 7.2$ Hz), 4.66 (1H, s), 6.65 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 12.9$ Hz, 6.3 Hz), 10.28 (1H, s)。

【 1307 】

實施例 211

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 7.2 Hz), 9.66 (1H, brs)。

【 1308 】

實施例 212

8-氯-5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.7$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.66 (1H, brs)。

【 1309 】

實施例 213

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.4$ Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 9.65 (1H, brs)。

【 1310 】

實施例 214

8-氯-7-氟-5-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.7$ Hz), 7.03-7.20 (2H, m), 9.66 (1H, brs)。

【 1311 】

實施例 215

7,8-二氟-5-({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌

啖-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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)。

【1312】

實施例 216

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(135 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺-四氫呋喃(1:1)(2 mL)溶液中，添加氫化鈉(60 %油中)(15 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著於混合物中添加碘甲烷(0.024 mL)，然後於室溫予以攪拌。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，其有機層以無水硫酸鈉乾燥，然後蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠；己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(44 mg)。

¹HNMR (甲醇-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 = 12.3 Hz, 6.3 Hz), 7.01-7.11 (3H, m)。

【1313】

實施例 217

8-氯-5-({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 148.6 至 148.7°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 13.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.99 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1314 】

實施例 218

5-{{1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 223.1 至 223.2°C ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.65-1.67 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.99-3.04 (2H, m), 3.12-3.14 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.76 (1H, brs), 6.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz), 9.35 (1H, brs)。

【 1315 】

實施例 219

5- {[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 217.7 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【1316】

實施例 220

5- {[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 195.3 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1317】

實施例 221

5-[(1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 156.0 至 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 = 7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.81-6.83 (2H, m), 6.91-6.97 (4H, m), 7.08 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1318 】

實施例 222

5-{[1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 186.7 至 186.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 9.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 8.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.54 (1H, brs)。

【 1319 】

實施例 223

5-{[1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-

氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 184.7 至 184.8°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 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 = 7.5 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 9.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 8.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.55 (1H, brs)。

【1320】

實施例 224

8-氯-5-{[1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 156.9 至 157.0°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 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 = 7.5 Hz), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 9.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1321】

實施例 225

8-氯-5-{[1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 178.8 至 178.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.61 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 9.5 Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.20 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1322】

實施例 226

8-氯-5-({1-[4-(乙基硫基)-2,6-二氟苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 157.4 至 157.5°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1323】

實施例 227

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 194.9 至 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 = 7.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.68-6.71 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 13.5 Hz, 2.5 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 8.86 (1H, brs)。

【1324】

實施例 228

5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 189.8 至 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 = 7.5 Hz), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 7.52 (1H, brs)。

【1325】

實施例 229

8-氯-5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 178.6 至 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 = 7.5 Hz), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1326】

實施例 230

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

【1327】

實施例 231

8-氯-7-氟-5-{[4-羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯

-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 249.4 至 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 = 7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99-3.08 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.83 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.5 Hz), 9.67 (1H, brs)。

【 1328 】

實施例 232

7,8-二氟-5-{[4-羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯

-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

白色粉末(乙酸/水)(5: 2) m.p. 258.9 至 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 = 7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.99-3.07 (4H, m), 3.80 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.74 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 6.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 11.0 Hz), 10.30 (1H, brs)。

【 1329 】

實施例 233

5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯

-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 200.5 至 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 = 7.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.76 (1H, brs)。

【1330】

實施例 234

5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 233.1 至 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 = 7.5 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.81 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 6.5 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.58 (1H, brs)。

【1331】

實施例 235

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.72 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.04 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.43 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.98-3.06 (2H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.77 (2H,

s), 4.72 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.4 Hz), 9.56 (1H, s)。

【 1332 】

實施例 236

5-([1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.74 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 2.04 (3H, d, $J = 2.9$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.04-3.08 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.71 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 7.2 Hz), 9.56 (1H, s)。

【 1333 】

實施例 237

5-([1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基)-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.82 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 11.5$ Hz, 6.0 Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

【 1334 】

實施例 238

8-氯-5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.82 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 10.5$ Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 7.77 (1H, brs)。

【 1335 】

實施例 239

5-{{1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-乙基-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 7.5$ Hz), 3.01-3.06 (2H, m), 3.11-3.13 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.71 (12H, s), 6.53 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.4 Hz), 9.58 (1H, s)。

【 1336 】

實施例 240

5-{{1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-7-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5- $\{[1-(4\text{-氯}-2\text{-氟苯基})-4\text{-羥基哌啶}-4\text{-基}]甲氧基\}$ -8-
 氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氫
 喹啉-2(1H)-酮(350 mg)與苯甲醚(0.12 mL)之混合物中，添
 加三氟乙酸(10 mL)，於 60°C 攪拌反應混合物 30 分鐘，濃
 縮反應液。於殘留物中加水，以過濾器收集沉澱物。此產
 物以甲醇結晶化，以過濾器收集所得晶體，風乾(60°C)而
 提供標題化合物(160 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.70 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.98-3.05 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.4 Hz), 9.6910 (12H, brs), 9.89 (1H, s)。

【 1337 】

實施例 241

8-溴-5- $\{[1-(4\text{-氯}-2,6\text{-二氟苯基})-4\text{-羥基哌啶}-4\text{-基}]甲氧基\}$ -7-
 氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5- $\{[1-(4\text{-氯}-2,6\text{-二氟苯基})-4\text{-羥基哌啶}-4\text{-基}]甲氧基\}$ -7-
 氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(400 mg)之乙酸(10 mL)懸
 浮液中，添加溴(0.049 mL)，此反應混合物於 50°C 攪拌 40
 分鐘。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽
 膠；二氯甲烷)純化，以乙腈洗滌而提供標題化合物(237
 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 11.1$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 9.24 (1H, brs)。

【 1338 】

實施例 242

5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-碘-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (1.0 g) 之乙酸 (25 mL) 懸浮液中，添加 N-碘琥珀醯亞胺 (0.536 g)，此反應混合物於 60℃ 攪拌 1 小時。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法 (鹼性矽膠/二氯甲烷純化，以乙腈洗滌而提供標題化合物 (382 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 10.5$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 8.58 (1H, brs)。

【 1339 】

實施例 243

5-{[1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 198.4 至 198.5℃

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.93 (4H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.13-3.19

(2H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.54 (1H, brs)。

【 1340 】

實施例 244

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於室溫攪拌 5-(苄基氧基)-7-氟-8-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(290 mg)、碳酸鉀(300 mg)與 20 % 氫氧化鈣(300 mg)之 2-丙醇(9 mL)懸浮液 1 小時。過濾去除不溶物質後，蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加 6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷(377 mg)、氫氧化鈉(156 mg)與 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇(1:1)(10 mL)，此反應混合物於 70°C 攪拌 7 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠；己烷/乙酸乙酯->乙酸乙酯)純化，得到 5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(110 mg)。使所得產物溶於三氟乙酸(1 mL)中，於室溫攪拌該溶液 3 分鐘，濃縮反應液。於殘留物中加水，以過濾器收集沉澱物，以乙醇洗滌而提供標題化合物(80 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.62-1.7568 (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, $J = 12.0$ Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.4 Hz), 9.11 (2H, s)。

【 1341 】

實施例 245

8-氟-5-{[4-羥基-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 95℃，攪拌 8-氟-5-[(4-羥基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.25 g)、2-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑 (0.156 g) 與三乙基胺 (0.355 mL) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP) (0.3 mL) 溶液 48 小時。於反應液中添加水與乙酸乙酯，以過濾器收集不溶性沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法 (鹼性矽膠；二氯甲烷/甲醇) 純化並以乙醇/水再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾 (60℃) 而提供標題化合物 (0.14 g)。

(乙醇/水) m.p. 229 至 230℃

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 10.02 (1H, s)。

【 1342 】

實施例 246

5-{[1-(1,3-苯并呿唑-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟

-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於室溫，攪拌 8-氟-5-[(4-羥基吡啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.25 g)、2-氯苯并呋啶 (0.107 mL) 與碳酸鉀 (0.141 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 溶液 24 小時。於該溶液中添加水與乙酸乙酯，以過濾器收集不溶性沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇) 純化，並以乙醇/水再結晶。以過濾器收集沉澱物，減壓乾燥 (100°C)，得到標題化合物 (0.22 g)。

(乙醇/水) m.p. 207 至 208°C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.73 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 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 = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.01 (1H, s)。

【1343】

實施例 247

5-[[1-(6-氯-1,3-苯并呋啶-2-基)-4-羥基吡啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 246 而合成。

(乙酸/水) m.p. 249 至 250°C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.74 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.41-3.51 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.95-4.04 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.57

(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1344 】

實施例 248

5- $\{[1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.63 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.82 - 1.88 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.88 - 2.95 (4H, m), 3.38 (2H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.77 (2H, s), 4.71 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.0 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 11.1$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.61 (1H, m), 10.02 (1H, s)。

【 1345 】

實施例 249

5- $\{[(3S^*,4S^*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(2-丙醇) m.p. 202.6 至 204.8°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.67 - 1.75 (1H, m), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 8.8$ Hz), 3.76 - 3.84 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.55 (1H, brs), 4.92 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz),

7.01 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.00 (1H, brs)。

【 1346 】

實施例 250

5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (40 mg) 與 苯甲醚 (0.05 mL) 之混合物中，添加三氟乙酸 (5 mL)，此反應混合物於 60°C 攪拌 3 小時，濃縮反應液。使殘留物溶於甲醇中，以氫氧化鈉水溶液中和，蒸餾掉甲醇並以過濾器收集不溶性沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯->二氯甲烷/甲醇)純化，所得產物以二氯甲烷/己烷洗滌而提供標題化合物 (14 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.71-1.79 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 8.9$ Hz), 3.77-3.85 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.52 (1H, brs), 4.91 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1347 】

實施例 251

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]

甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70-1.73 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J = 11.3$ Hz), 3.11 (1H, dt, $J = 2.3$ Hz, 12.6 Hz), 3.55-3.62 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.57 (1H, s), 4.94 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【1348】

實施例 252

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70-1.73 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.80-2.87 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J = 11.3$ Hz), 3.11 (1H, dt, $J = 2.3$ Hz, 12.6 Hz), 3.55-3.62 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.57 (1H, s), 4.94 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.02 (1H, s)。

【1349】

實施例 253

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

基 }-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 250 而合成。

(2-丙醇) m.p. 191.9 至 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 = 7.5 Hz), 2.80-2.92 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.74-3.84 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.55 (1H, brs), 4.90-4.95 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1350 】

實施例 254

2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.74 (1H, s), 2.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.91-3.00 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J = 12.9 Hz, 10.2 Hz), 3.43-3.49 (1H, m), 3.96-4.02 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.56 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1351 】

實施例 255

2-[(3S,4S)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]

甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.74 (1H, s), 2.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.91-3.00 (2H, m), 3.30 (1H, dd, $J = 12.9$ Hz, 10.2 Hz), 3.43-3.49 (1H, m), 3.96-4.02 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1352】

實施例 256

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (285 mg) 之丙酮-水 (3: 1) (3 mL) 溶液中，添加 4% 四氧化鐵 (428 mg) 之水溶液與 4.8 M N-甲基嗎啉 N-氧化物 (NMO) 之水溶液 (0.28 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加四氫呋喃 (THF) (2 mL)，此混合物於 50°C 攪拌 1 小時。於混合物中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，於室溫攪拌該混合物 30 分鐘，以過濾器收集沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯) 純化並以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物 (157 mg)。

(乙酸乙酯) m.p. 199 至 201°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.69 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 1.91

(1H, dt, $J = 4.3$ Hz, 13.0 Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.84-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.30-3.35 (1H, m), 3.68 (1H, d, 8.8 Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.55 (1H, s), 4.88 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【1353】

實施例 257

8-氯-5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(415 mg)之四氫呋喃(8ml)/水(2mL)溶液中，添加氧化鐵、固定化催化劑 I (含量：7 %)(172 mg)與 4.8 M N-甲基嗎啉-N-氧化物(NMO)之水溶液(0.394 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 16 小時，接著於 50°C 攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，此溶液於室溫攪拌 30 分鐘，以過濾器收集沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化並以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(145 mg)。

m.p. 195 至 198°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 1.90 (1H, dt, $J = 4.5$ Hz, 13.0 Hz), 2.47-2.51 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.29-3.35 (1H, m),

3.70-3.75 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.57 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 9.38 (1H, s)。

【 1354 】

實施例 258

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 215 至 217°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 1.87 (1H, dt, $J = 4.7$ Hz, 12.9 Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 4.7 Hz), 3.20 (1H, t, $J = 10.8$ Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.56 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 6.2 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 10.31 (1H, s)。

【 1355 】

實施例 259

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 60°C，攪拌 5-{[(3R,4R)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (1.0 g)、苯甲醚 (0.1 mL) 之三氟乙酸 (10 mL) 溶液 4 小時，於其內添加甲醇 (10 mL)，此混合物於 60°C 攪拌過夜。濃縮反應液，殘留物

利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷->二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，並以乙醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(417 mg, > 99 % ee)。

(乙醇) m.p. 184 至 185°C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80-2.92 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.56 (1H, brs), 4.90-4.96 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 12.8 Hz, 2.4 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1356 】

實施例 260

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於室溫，攪拌雙(二氫喹啉啟基)吡啶

((DHQD)₂PHAL)(44.2 mg)與鐵(VI)酸鉀二水合物(5.23 mg)之丙酮-水(2: 1)(24 mL)溶液 15 分鐘，以冰冷卻下，於其內添加 4.8 M N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.296 mL)與 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(400 mg)之水溶液，此混合物於室溫攪拌 3 天。於反應液中添加飽和亞硫酸鈉水溶液，於室溫攪拌反應混合物 30 分鐘。此反應混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化，殘留物以乙酸/水再

結晶。以過濾器收集沉澱物，減壓乾燥(60℃)而提供標題化合物(210 mg, > 99 % ee)。

m.p. 193 至 195℃

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.91 (1H, dt, J = 4.7 Hz, 13.1 Hz), 2.45-2.51 (2H, m), 2.86-2.91 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 5.9 Hz), 3.21 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【1357】

實施例 261

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

經由類似實施例 260 之程序，以(DHQ)₂PHAL 代替(DHQD)₂PHAL，而獲得標題化合物。

(乙酸) m.p. 190 至 193℃

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.90 (1H, dt, J = 4.8 Hz, 13.1 Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.84-2.91 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 5.8 Hz), 3.21 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 3.67 (1H, d, 8.8 Hz), 3.72-3.74 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.55 (1H, s), 4.88 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1358 】

實施例 262

5-{[(3R*,4R*)-3,4-二羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇) m.p. 197.4-197.5°C ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.04 (2H, m), 2.53 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.65 (1H, brs), 2.91 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.99-3.10 (4H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.03-4.07 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1359 】

實施例 263

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸) m.p. 197 至 199°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70 (1H, d, J = 13.0 Hz), 1.90 (1H, dt, J = 4.8 Hz, 13.0 Hz), 2.47-2.52 (2H, m), 2.88-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.31-3.35 (1H, m), 3.70-3.76 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.58 (1H, s), 4.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.29 (3H, m),

9.38 (1H, s)。

【 1360 】

實施例 264

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 199 至 201°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.87 (1H, dt, J = 4.8 Hz, 12.8 Hz), 2.46-2.51 (2H, m), 2.82-2.90 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 5.0 Hz), 3.20 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.57 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 6.1 Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 10.31 (1H, s)。

【 1361 】

實施例 265

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.77 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80-2.92 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, brs), 4.88-4.95 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H,

d, $J = 12.8$ Hz, 2.4 Hz), 10.00 (1H, brs)。

【 1362 】

實施例 266

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 1.95 (1H, dt, $J = 5.2$ Hz, 13.1 Hz), 2.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.81-2.92 (3H, m), 2.97 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.09-3.19 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.79 (1H, brs), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.57 (1H, brs), 4.94 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.3 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1363 】

實施例 267

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於室溫，攪拌雙(二氫喹啉啟基)吡啶

((DHQD) $_2$ PHAL)(30.3 mg)、鐵酸鉀(VI)二水合物(5.74 mg)與甲磺醯胺(111 mg)之丙酮-水(1:1)(10 mL)溶液 15 分鐘，以冰冷卻下，於其內添加 4.8 M N-甲基嗎啉-N-氧化物(43.4 mg)與 5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(350 mg)之水溶液，此反應混合物於室溫攪拌 10 天。於反應液中添加飽和亞硫酸鈉水

溶液，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。以乙酸乙酯萃取反應混合物。所得萃取液以矽膠過濾，濃縮濾液。於殘留物中添加乙酸與水，過濾去除沉澱，加水於濾液，以過濾器收集沉澱物。所得沉澱利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(35 mg, 97 % ee)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.95 (1H, dt, J = 4.4 Hz, 13.1 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.81-3.00 (4H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 4.5 Hz), 3.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.77-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.57 (1H, s), 4.94 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.7 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 1.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 2.3 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1364 】

實施例 268

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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 = 9.1 Hz), 4.03-4.08 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 9.1 Hz), 6.82 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1365 】

實施例 269

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸/水) m.p. 190 至 192°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.94 (1H, dt, J = 4.9 Hz, 13.1 Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 4.9 Hz), 3.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.78-3.80 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.60 (1H, s), 4.96 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz), 9.37 (1H, s)。

【1366】

實施例 270

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸/水) m.p. 214 至 216°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.91 (1H, dt, J = 4.4 Hz, 12.9 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.81-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 4.5 Hz), 3.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.74-3.79 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.1 Hz),

6.73 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 6.2 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.3 Hz), 10.31 (1H, s)。

【1367】

實施例 271

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 183 至 184°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 1.94 (1H, dt, $J = 4.6$ Hz, 13.2 Hz), 2.45-2.49 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 4.4 Hz), 3.73 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.78 (1H, brs), 4.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.60 (1H, brs), 4.96 (1H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.5 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, 2.3 Hz), 9.37 (1H, s)。

【1368】

實施例 272

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.59 (1H, brs), 4.95 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 5.5 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.28-7.30 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.5 Hz), 10.31 (1H, brs)。

【 1369 】

實施例 273

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74-1.77 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.81 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.85-2.96 (4H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 4.8 Hz), 3.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.79--3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.54 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.9 Hz), 9.37 (1H, s)。

【 1370 】

實施例 274

8-氯-5-{[(3S,4S)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74-1.77 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.81 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.85-2.96 (4H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 4.8 Hz), 3.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),

3.79--3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.54 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.9 Hz), 9.37 (1H, s)。

【 1371 】

實施例 275

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 175.7 至 177.0°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.6$ Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.4 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.9 Hz), 7.79 (1H, brs)。

【 1372 】

實施例 276

8-氯-5-{[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.6$ Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.4 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.9 Hz), 7.76 (1H, brs)。

【 1373 】

實施例 277

8-氯-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 201 至 204°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70 (1H, d, J = 13.0 Hz), 1.83-1.91 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.80-2.96 (4H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.90 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 9.70 (1H, s)。

【 1374 】

實施例 278

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 192 至 194°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70 (1H, d, J = 13.5 Hz), 1.83-1.91 (1H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.81-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.30-3.36 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.60 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 9.69 (1H, s)。

【 1375 】

實施例 279

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]

甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇) m.p. 199.0 至 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 = 7.7 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.59 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 7.1 Hz), 10.02 (1H, s)。

【 1376 】

實施例 280

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.76 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.79-3.11 (6H, m), 3.71 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.53 (1H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.03

(1H, s)。

【 1377 】

實施例 281

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73-1.76 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.80-3.05 (5H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.71 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.56 (1H, s), 4.96 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1378 】

實施例 282

5-{[(3R,4R)-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 216.0 至 216.3°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73-1.75 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.80-3.09 (6H, m), 3.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.54 (1H, s), 4.93 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 7.03 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1379 】

實施例 283

5-{[(3R,4R)-1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.77-3.05 (6H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.97 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.47 (1H, s), 4.86 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.4 Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 14.1$ Hz, 2.8 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

【 1380 】

實施例 284

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 3.9 Hz), 3.75-3.78 (2H, m), 4.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.60 (1H, brs), 4.95 (1H, brs), 6.80 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz, 1.2 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, 2.3 Hz), 9.66 (1H, s)。

【 1381 】

實施例 285

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 194°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J = 13.6 Hz), 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 = 11.1 Hz, 4.5 Hz), 3.74-3.78 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.60 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 2.3 Hz), 9.66 (1H, s)。

【 1382 】

實施例 286

5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙酸/水) m.p. 192.2 至 193.2°C

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 = 9.1 Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 6.2 Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1383 】

實施例 287

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

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 = 9.1 Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 6.2 Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1384 】

實施例 288

5-{[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.89-1.96 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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 = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.8 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.57 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.21 (1H, s)。

【 1385 】

實施例 289

5-{[(3R,4R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

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 = 13.0 Hz, 10.0 Hz), 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 = 9.2 Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

【 1386 】

實施例 290

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 184.1 至 185.1°C

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 = 8.9 Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.55 (1H, s), 4.93 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.35 (1H, s)。

【 1387 】

實施例 291

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙酸/水) m.p. 237.7 至 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 = 8.9 Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.55 (1H, s), 4.93 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.36 (1H, s)。

【 1388 】

實施例 292

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 180.2 至 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 = 8.9 Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.35 (1H, s)。

【 1389 】

實施例 293

5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}

基 }-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

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 = 8.9 Hz), 3.79-3.84 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.49 (1H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.15-7.19 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 5.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.9 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1390 】

實施例 294

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

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 = 8.8 Hz), 3.76-3.80 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.62 (1H, s), 4.98 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 7.9 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 7.1 Hz), 9.37 (1H, s)。

【 1391 】

實施例 295

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.77-3.25 (6H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.62 (1H, s), 4.98 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 6.1 Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, 7.1 Hz), 10.31 (1H, s)。

【1392】

實施例 296

5-氯-2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]苄腈

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.58 (1H, brs)。

【1393】

實施例 297

5-{[(3R,4R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H,
 t, $J = 9.4$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.2 Hz), 7.57 (1H,
 brs), 7.97 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 0.5 Hz)。

【 1394 】

實施例 298

3,5-二氟-2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉
 -5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]苄腈

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.2$ Hz, 3.9 Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 6.89-6.97 (2H,
 m), 7.53 (1H, brs)。

【 1395 】

實施例 299

4-氯-5-氟-2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉
 -5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]苄腈

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 11.6$
 Hz, 3.1 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 4.09-4.15
 (3H, m), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$

Hz), 7.12 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (1H, brs)。

【 1396 】

實施例 300

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.8$ Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.57 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1397 】

實施例 301

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 191 至 193°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 1.87-1.94 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.84-2.99 (4H, m), 3.20 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 3.30-3.35 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.53 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz),

7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

【1398】

實施例 302

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 197 至 198°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69 (1H, d, $J = 13.4$ Hz),
1.87-1.94 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.82-2.99 (4H, m), 3.20
(1H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.28-3.33 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.7$
Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.53 (1H, s),
4.87 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz),
7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【1399】

實施例 303

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 215 至 218°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68 (1H, d, $J = 13.3$ Hz),
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, $J = 8.9$ Hz), 3.74-3.79 (1H, m),
4.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.49 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 6.5$ Hz),
6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz),

7.26-7.36 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

【 1400 】

實施例 304

5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 188 至 189°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.3 Hz),
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 = 8.8 Hz), 3.74-3.80 (1H, m),
4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.49 (1H, s), 4.82 (1H, d, J = 6.5 Hz),
6.59 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz),
7.26-7.35 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1401 】

實施例 305

5-{[(3R*,4R*)-3,4-二羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸/水) m.p. 198 至 199°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.77-2.97 (4H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.68 (1H, d, J = 8.8 Hz),
3.70-3.78 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H,

t, $J = 9.7$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1402 】

實施例 306

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 191 至 192°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.77-2.97 (4H, m), 3.21 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.70-3.78 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1403 】

實施例 307

3,5-二氯-2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羥基哌啶-1-基]苄腈

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.56 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

【 1404 】

實施例 308

8-氟-5-({(3R,4R)-1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-3,4-二羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 161.6 至 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 = 7.7 Hz), 2.82-3.21 (6H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.78-3.81 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.7 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1405 】

實施例 309

8-氟-5-{[(3R,4R)-1-(2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇) m.p. 177.7 至 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 = 7.8 Hz), 2.82-3.20 (6H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.52 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.93-7.14 (5H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1406 】

實施例 310

5-(({(3R*,4R*)-1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,4-二羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯-二異丙醚) m.p. 201 至 202°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.47 (1H, s), 4.73-4.81 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 10.01 (1H, s)。

【1407】

實施例 311

5-(({(3R,4R)-1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-3,4-二羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 187°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.47 (1H, s), 4.73-4.81 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.8 Hz), 10.01 (1H, s)。

【1408】

實施例 312

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.5 Hz),
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 = 8.8 Hz), 3.75-3.80 (1H, m),
4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.53 (1H, s), 4.86 (1H, d, J = 6.4 Hz),
6.59 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.7 Hz),
7.43-7.47 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1409 】

實施例 313

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.3 Hz),
1.91-1.99 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.82-2.95 (4H, m),
3.20-3.36 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.75-3.80 (1H, m),
4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.53 (1H, s), 4.87 (1H, d, J = 6.4 Hz),
6.59 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.7 Hz),
7.43-7.47 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1410 】

實施例 314

5-({(3R*,4R*)-1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-3,4-二羥基

哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯-二異丙醚) m.p. 167 至 169°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J = 13.3 Hz),
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 = 8.8 Hz), 3.71-3.76 (1H, m),
4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, J = 6.5 Hz),
6.57 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.24 (1H,
t, J = 73.5 Hz), 10.02 (1H, s)。

【1411】

實施例 315

5-({(3R,4R)-1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-3,4-二羥基

哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 166°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69 (1H, d, J = 13.5 Hz),
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 = 8.8 Hz), 3.71-3.76 (1H, m),
4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.51 (1H, s), 4.85 (1H, d, J = 6.5 Hz),
6.57 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.24 (1H,
t, J = 73.5 Hz), 10.02 (1H, s)。

【1412】

實施例 316

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶

-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯-二異丙醚) m.p. 199 至 202°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.67 (1H, d, J = 13.5 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 3.97-4.04 (3H, m), 4.45 (1H, s), 4.78 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.64-6.68 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1413 】

實施例 317

5-{[(3R,4R)-1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-3,4-二氫基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 260 而合成。

(乙酸/水) m.p. 176 至 178°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.67 (1H, d, J = 13.4 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 3.97-4.02 (3H, m), 4.45 (1H, s), 4.78 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.64-6.68 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1414 】

實施例 318

5-{[(3R,4R)-1-(2-氯苯基)-3,4-二氫基哌啶-4-基]甲氧基}-8-

氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 161.3 至 161.4°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.76 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.80-3.14 (6H, m), 3.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.80-3.85 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.50 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1415 】

實施例 319

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 175.2 至 176.1°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.74 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.80-3.11 (6H, m), 3.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.97-7.21 (4H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1416 】

實施例 320

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.8$ Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.51 (1H, s), 4.85 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1417 】

實施例 321

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基-1-苯基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 202.8 至 203.5°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.8$ Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.53 (1H, s), 4.86 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.20 (2H, dd, $J = 7.3$ Hz, 8.7 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1418 】

實施例 322

5-({(3R,4R)-3,4-二羥基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 196.0 至 197.1°C

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 = 8.8 Hz), 3.71-3.75 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.58 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 6.99-7.03 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.02 (1H, s)。

【1419】

實施例 323

5-({(3R,4R)-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3,4-二羥基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙醇/水) m.p. 163.1 至 164.6°C

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 = 8.8 Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.90-7.22 (6H, m), 10.01 (1H, s)。

【1420】

實施例 324

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 192.6 至 193.4°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.77 (1H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 3.74-3.80 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 6.0 Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.5 Hz), 10.31 (1H, s)。

【 1421 】

實施例 325

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 204.5 至 204.6°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.67-1.70 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.56 (1H, brs), 4.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 6.0 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 10.31 (1H, brs)。

【 1422 】

實施例 326

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]

甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 203.6 至 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 = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.57 (1H, brs), 4.89 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.35-7.41 (2H, m), 9.37 (1H, brs)。

【 1423 】

實施例 327

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]

甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

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 = 9.1 Hz), 4.61 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.2 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.5 Hz), 9.69 (1H, s)。

【 1424 】

實施例 328

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]

甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 259 而合成。

(乙酸乙酯/乙醇) m.p. 185.0 至 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 = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 3.74-3.83 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.94 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.5 Hz), 9.37 (1H, s)。

【1425】

實施例 329

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 199.0 至 199.6°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, d, J = 7.5 Hz), 2.58 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.50 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

【1426】

實施例 330

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}

基 }-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 220.5 至 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 = 7.5 Hz), 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 = 8.9 Hz), 3.73-3.79 (1H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 6.1 Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 2.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 10.31 (1H, s)。

【 1427 】

實施例 331

5-{[(3R,4R)-1-(1,3-苯并呋唑-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]

甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 246 而合成。

(乙醇/乙酸乙酯) m.p. 190 至 191°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.82 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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 = 8.9 Hz), 4.80 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.00 (1H, s)。

【 1428 】

實施例 332

5-{[(3R,4R)-3,4-二羥基-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 245 而合成。

(乙醇) m.p. 138 至 147°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.75 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.41 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.79-2.91 (2H, m), 3.11 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.92-4.01 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.62 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 10.02 (1H, s)。

【1429】

實施例 333

5-{[(3R,4R)-1-(6-氯-1,3-苯并呋唑-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 246 而合成。

(乙醇) m.p. 219 至 220°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.83 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.38 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.73-2.88 (2H, m), 3.24 (1H, t, J = 11.5 Hz), 3.35-3.43 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.91-4.00 (2H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.82 (1H, s), 5.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.4

Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1430 】

實施例 334

8-氯-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 195.5 至 195.6°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.95-2.02 (2H, m), 2.42 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.59 (1H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, brs)。

【 1431 】

實施例 335

5-{[(3R,4R)-1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 245 而合成。

(乙醇/水) m.p. 279 至 281°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.31 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.66-2.80 (2H, m), 3.08 (1H, t, $J = 11.5$ Hz), 3.18-3.27 (1H, m), 3.69 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.69-3.76 (1H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 4.8 Hz), 4.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.68 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.88-6.95 (2H,

m), 7.00 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 9.99 (1H, s), 11.46 (1H, brs)。

【 1432 】

實施例 336

8-氟-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 182.4 至 182.5°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.75-2.84 (3H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.53 (1H, brs), 4.86 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.95-7.06 (5H, m), 10.02 (1H, brs)。

【 1433 】

實施例 337

8-氟-5-{[(3R,4R)-1-(4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 185.2 至 185.3°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.75-2.84 (3H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.53 (1H, brs), 4.86 (1H, d, $J =$

6.5 Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.95-7.06 (5H, m), 10.02 (1H, brs)。

【 1434 】

實施例 338

8-溴-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.71-1.78 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 8.8$ Hz), 3.76-3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.60 (1H, brs), 4.94-4.98 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.95 (1H, brs)。

【 1435 】

實施例 339

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 195 至 198°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 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, $J = 8.7$ Hz), 4.56 (1H, s), 4.88 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),

7.25 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 9.36 (1H, s)。

【 1436 】

實施例 340

5- $\{[(3R^*,4R^*)-1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]$ 甲氧基 $\}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮$

於 5- $\{[(3R^*,4R^*)-1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-3-\{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基\}-4-羥基哌啶-4-基]$ 甲氧基 $\}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮$ (0.16 g) 之四氫呋喃 (THF) (3.2 mL) 溶液中，添加 1.0 M 氟化四正丁基銨 (TBAF) 四氫呋喃 (THF) 溶液 (0.304 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。加水於反應液，以過濾器收集沉澱物。所得晶體以丙酮洗滌，以過濾器收集該晶體，減壓乾燥 (60°C) 而提供標題化合物 (0.11 g)。

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 1.73-1.80 (1H, m), 1.87-2.06 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 8.9$ Hz), 3.75-3.86 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 11.5$ Hz, 2.4 Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 10.02 (1H, brs)。

【 1437 】

實施例 341

8-溴-5- $\{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-$

基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.74 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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 = 8.9 Hz), 4.58 (1H, brs), 4.88-4.92 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.95 (1H, brs)。

【 1438 】

實施例 342

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 257 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.66-1.77 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.74-3.86 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.59 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 7.1 Hz), 10.02 (1H, brs)。

【 1439 】

實施例 343

5-{[(3R,4R)-1-(5,6-二氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 245 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.74 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.41 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.79-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.19-3.28 (1H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.70 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.90-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.63 (1H, s), 4.96 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 7.5 Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 7.4 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1440 】

實施例 344

5-({(3R,4R)-3,4-二羥基-1-[1-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 245 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.75 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.40 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.79-2.91 (2H, m), 3.13 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.23-3.32 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 3.89-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.62 (1H, s), 4.96 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.33 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1441 】

實施例 345

8-氟-5-{[(3R,4R)-1-(2-氟-4-羥基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

氮氣氛圍下，於 100°C 攪拌 5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (707 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (13.4 mg)、二第三丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷 (14.07 mg) 與氫氧化鉀 (386 mg) 之 1,4-二噁烷-水 (1:1) (1.5 mL) 溶液 5 小時。於反應液中添加 2 N 鹽酸，以過濾器收集沉澱物。所得固體以水與乙酸乙酯洗滌，真空乾燥 (100°C) 而提供標題化合物 (411 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.77-1.80 (1H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.88-2.98 (2H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.98-4.04 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.63-6.64 (1H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.27-7.35 (1H, m), 10.04 (1H, brs)。

【1442】

實施例 346

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 70°C，攪拌 5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.4 g)、(3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇 (0.614 g) 與碳酸氫鉀 (0.021 mL) 之 N,N-二甲基甲醯胺:2-丙醇 (1:4) (3 mL) 懸浮液 21 小時。於反應液中添加水與二異

丙醚，以過濾器收集不溶性沉澱物，所得固體以乙酸/水再結晶。以過濾器收集沉澱物，減壓乾燥(70℃)而提供標題化合物(0.73 g, 98 % ee)。

m.p. 211 至 212℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.77-2.94 (3H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.29-3.44 (1H, m, 與 H₂O 信號重疊), 3.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.71-3.79 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 10.04 (1H, s)。

【 1443 】

實施例 347

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 346 而合成。

(乙酸/水) m.p. 226 至 227℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.3 Hz,

2.3 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1444 】

實施例 348

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 345 而合成。

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 = 11.0 Hz), 3.68-3.74 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.43 (1H, brs), 4.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.37-6.44 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J = 11.5 Hz, 4.5 Hz), 7.02 (1H, t, J = 11.5 Hz), 10.00 (1H, brs), 10.02 (1H, brs)。

【 1445 】

實施例 349

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 346 而合成。

(乙酸/水) m.p. 233°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.77-2.94 (3H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.21 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.29-3.44 (1H, m, 與 H₂O 信號重疊), 3.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.71-3.79 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.49 (1H, d,

$J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.23-7.32 (2H, m), 10.04 (1H, s)。

【 1446 】

實施例 350

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 346 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69-1.78 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 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, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.78-3.85 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 6.49 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, t, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 7.08 (1H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 2.3 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1447 】

實施例 351

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-6,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

回流加熱 6,8-二氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (23 mg)、(3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-4-醇 (31.8 mg) 與碳酸鉀 (3.19 mg) 之 2-丙醇-水 (5: 1) (0.5 mL) 溶液 2 小時。利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化此反應液而提供標題化合物 (38 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.95 (2H, m), 2.60 (1H, d, J = 6.5 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.81 (1H, brs), 3.01-3.05 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.33-3.39 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.00-4.04 (1H, m), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1448 】

實施例 352

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-羥基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (244 mg) 與碳酸鉀 (230 mg) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (2.4 mL) 懸浮液中，添加碘甲烷 (0.313 mL)，此反應混合物於 90 至 100°C 攪拌 8 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化，得自高極性區分之產物以乙酸乙酯/己烷再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物 (78 mg)。

m.p. 167.1 至 167.3°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.66-1.68 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 8.0 Hz), 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 = 9.0 Hz), 3.70-3.74 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.01

(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.46 (1H, brs), 4.79 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 10.03 (1H, brs)。

【 1449 】

實施例 353

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

真空乾燥(100°C)實施例 352 之低極性區分而提供標題化合物(68 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-1.95 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 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, $J = 7.0$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.95-3.98 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.40-6.46 (2H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 9.0 Hz)。

【 1450 】

實施例 354

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-丙氧基苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 194.8 至 195.0°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.66-1.73 (3H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz), 3.70-3.74 (1H, m), 3.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.46 (1H, brs), 4.79 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 10.03 (1H, brs)。

【 1451 】

實施例 355

5-{[(3R,4R)-1-(4-丁氧基-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 148 而合成。

(乙酸乙酯/己烷) m.p. 185.8 至 186.2°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.37-1.44 (2H, m), 1.63-1.69 (3H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 8.5$ Hz), 3.70-3.74 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.46 (1H, brs), 4.79 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 10.03 (1H, brs)。

【 1452 】

實施例 356

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 60°C，攪拌(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-

羧酸第三丁酯(392 mg)之三氟乙酸(10 mL)溶液 3 小時，濃縮反應液。於殘留物中添加 2,3,5-三氯吡啶(219 mg)、碳酸鉀(691 mg)與 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(5 mL)，此混合物於 100°C 攪拌 5 小時，於其內加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，以二乙醚洗滌，乾燥而提供標題化合物(188 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.45-1.43 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.6 Hz), 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 = 9.4 Hz), 3.94 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.99 (1H, brs)。

【 1453 】

實施例 357

5-{[(3R*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[(3R*,4S*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(360 mg)與苯甲醚(0.117 mL)之混合物中，添加三氟乙酸(5 mL)，此反應混合物於 60°C 攪拌 4 小時，蒸餾掉溶劑。使殘留物溶於四氫呋喃(THF)(5 mL)中，於 0°C，於其內添加氟化四正丁基銨(TBAF)(1 M 四氫呋喃(THF)溶液)(1.07 mL)。此溶液於室溫

攪拌 5 小時，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，以二乙醚洗滌而提供標題化合物 (65 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.52-1.59 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 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, $J = 9.4$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz, 2.4 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1454 】

實施例 358

5-{[(3R*,4S*)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 357 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.73-1.79 (1H, m), 2.07-2.05 (1H, m), 2.44 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.30 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.35-3.39 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.66 (1H, brs)。

【 1455 】

實施例 359

5-{[(3R*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 0°C，於 5-({(3R*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (68 mg) 與 苯甲醚 (0.026 mL) 之二氯甲烷 (0.7 mL) 溶液中，添加三氟乙酸 (0.8 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 28.5 小時。加水於反應液，以 5 N 氫氧化鈉水溶液中和，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 純化，以己烷/乙酸乙酯洗滌，乾燥而提供標題化合物 (19 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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 = 9.5 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.70 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

【1456】

實施例 360

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 359 而合成。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 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, $J = 9.5$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

【 1457 】

實施例 361

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 359 而合成。

(乙酸/水) m.p. 206.0 至 206.1°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 9.99 (1H, brs)。

【 1458 】

實施例 362

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 359 而合成。

(乙酸/水) m.p. 198.6 至 198.8°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.57 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.82 (1H, brs), 4.82 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.0 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1459 】

實施例 363

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 194.7 至 194.8°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.56 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.82 (1H, brs), 4.83 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.0 Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1460 】

實施例 364

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙醇/水) m.p. 185.8 至 186.0°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.57 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.86 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.0 Hz), 9.35 (1H, brs)。

【 1461 】

實施例 365

5- $\{[(3R^*,4S^*)-1-(4\text{-氯-}2,5\text{-二氟苯基})-3,4\text{-二羥基哌啶-}4\text{-基}]$
甲氧基 $\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 357 而合成。

(乙醇/水) m.p. 184 至 185°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.49-1.59 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.03-3.15 (1H, m), 3.15-3.35 (3H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.83 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.85 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 7.2 Hz), 10.01 (1H, s)。

【 1462 】

實施例 366

5- $\{[(3S^*,4R^*)-1-(4\text{-溴-}2,6\text{-二氟苯基})-3,4\text{-二羥基哌啶-}4\text{-基}]$
甲氧基 $\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 359 而合成。

(乙醇) m.p. 209 至 210°C

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.46-1.54 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.7 Hz), 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 = 9.4 Hz), 3.95 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.69 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.81 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

【 1463 】

實施例 367

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 247.4 至 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 = 8.5 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.66 (1H, brs), 4.91 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.5 Hz), 11.74 (1H, brs)。

【 1464 】

實施例 368

8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 228.8 至 229.5°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.0$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.70 (1H, brs), 4.93 (1H, brs), 6.60 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 10.92 (1H, brs)。

【 1465 】

實施例 369

5- $\{[(3R^*,4R^*)-1-(4\text{-溴-2-氟苯基})-3,4\text{-二羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.83-1.86 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.88 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.00 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.12-3.15 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.73 (1H, brs), 5.02 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 7.34 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 11.76 (1H, brs)。

【 1466 】

實施例 370

5- $\{[(3R,4R)-1-(4\text{-溴-2-氟苯基})-3,4\text{-二羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$

基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 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 = 11.0 Hz), 3.00 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.12-3.15 (1H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.73 (1H, brs), 5.02 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz), 11.76 (1H, brs)。

【 1467 】

實施例 371

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]

甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 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 = 10.7 Hz), 3.30-3.45 (1H, m, 與 H₂O 信號重疊), 3.72-3.79 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.69 (1H, s), 4.93 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.57 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.4 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 9.0 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.4 Hz), 11.76 (1H, s)。

【 1468 】

實施例 372

5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 60°C，攪拌 5-胺基-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.20 g)、6-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.432 g)之乙酸(4 mL)溶液 7 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯，過濾去除不溶物質，以乙酸乙酯萃取濾液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠；二氯甲烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(55.2 mg)。

(乙醇) m.p. 193 至 194°C

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71 (1H, s), 1.79-1.94 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.16 (2H, d, J = 2.9 Hz), 3.21-3.30 (2H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.72-3.81 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.2 Hz), 6.89 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1469 】

實施例 373

5-([1-(2,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 372 而合成。

(乙酸乙酯/乙醇) m.p. 226-227°C ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:
 1.70 (1H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.98-3.07 (2H, m),
 3.12-3.21 (4H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 6.35 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.3 Hz), 6.89 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.52 (1H, brs)。

【 1470 】

實施例 374

5-({[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 372 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.67 (1H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.97-3.05 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.17 (2H, brs), 3.75 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.2 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, brs)。

【 1471 】

實施例 375

5-({[1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 372 而合成。

(乙酸/乙酸乙酯) m.p. 214 至 215°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.97-3.05 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.17 (2H, brs), 3.77 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.3 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.5 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 3.0 Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1472 】

實施例 376

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 372 而合成。

(乙酸/乙酸乙酯) m.p. 225 至 226°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.19-3.25 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 6.34 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.3 Hz), 6.86-6.95 (2H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1473 】

實施例 377

5-([1-(2,4-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)(甲基)胺基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(乙醇) m.p. 156 至 157°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.9$ Hz, 4.8 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1474 】

實施例 378

5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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), 6.29 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.2 Hz), 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)。

【 1475 】

實施例 379

5-([1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.87-3.22 (6H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 6.28 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, 3.9 Hz), 6.88 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, 7.4 Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, 7.4 Hz), 9.82 (1H, s)。

【 1476 】

實施例 380

5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺
基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.57-1.77 (4H, m), 2.40-2.57 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 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, $J = 9.5$ Hz, 4.1 Hz), 6.88 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.19-7.35 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

【 1477 】

實施例 381

5-([1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺
基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 5.4$ Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 4.42-4.55 (1H, m), 4.71 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 4.1 Hz), 6.89 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

【 1478 】

實施例 382

5-([1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺
基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.2$ Hz, 4.1 Hz), 6.82-6.95 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

【 1479 】

實施例 383

8-氟-5-({[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.57 (1H, brs), 1.76-1.82 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.82 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.00-3.06 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.33-3.41 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 6.34 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.3 Hz), 6.59-6.67 (2H, m), 6.89 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.51 (1H, brs)。

【 1480 】

實施例 384

5-({[1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.55 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 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, $J = 9.2$ Hz, 4.4 Hz), 6.81-6.97 (1H, m), 7.04-7.28 (3H, m), 9.82 (1H, s)。

【 1481 】

實施例 385

5-([1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 9.0$ Hz, 4.2 Hz), 6.59 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.28 (3H, m), 9.83 (1H, s)。

【 1482 】

實施例 386

5-([(1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基]-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.7$ Hz, 4.2 Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.51 (1H, s), 9.82 (1H, s)。

【 1483 】

實施例 387

8-氟-5-[(1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (6H, d, J = 6 Hz), 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90-2.96 (4H, m), 3.01 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.46-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.69 (1H, s), 6.27 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 4.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 2.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 14.1 Hz, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.84 (1H, s)。

【 1484 】

實施例 388

5-([1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)胺基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90-2.96 (4H, m), 3.11 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.47-4.50 (1H, m), 4.69 (1H, s), 6.27 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 4.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 14.1 Hz, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.84 (1H, s)。

【 1485 】

實施例 389

8-氟-5-[(1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基]-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 100℃，攪拌 N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺 (100 mg)、6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (110 mg) 與磷酸三鉀 (31.0 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 溶液 16 小時，於其內添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (1.5 mL)，此反應液於 90℃ 攪拌 3 小時 (反應液 1)。另外，於 100℃，攪拌 N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺 (100 mg)、6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷 (110 mg) 與磷酸三鉀 (31.0 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇 (1:1) (0.8 mL) 溶液 18 小時，於其內添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL)，此反應混合物於 90℃ 攪拌 2 小時 (反應液 2)。合併反應液 1 與 2，於其內加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑；使殘留物溶於乙醇 (2 mL) 中，於該溶液中添加氫氧化鈉 (370 mg) 之水 (1.5 mL) 溶液，回流加熱此反應混合物 2 小時。加水於該反應液，以過濾器收集沉澱物，以甲醇再結晶，得到 8-氟-5-[(1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。添加苯甲醚 (70 mg) 與三氟乙酸 (2 mL) 於該產物，回流加熱此反應混合物 2 小時，蒸餾掉溶劑。於殘留物中加水，此溶液以稀氫氧化鈉水溶液中和，並以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物以二

乙醚洗滌，所得固體以乙醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(120 mg)。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz), 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 = 5.1 Hz), 4.42-4.53 (1H, m), 4.68 (1H, s), 6.29 (1H, dd, J = 9.4, 4.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.08-7.21 (2H, m), 7.23-7.34 (1H, m), 9.78 (1H, s)。

【1486】

實施例 390

N-(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-N-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}乙醯胺

於 90℃，攪拌 N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]乙醯胺(2.0 g)、6-(2,4,6-三氟苯基)-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷(2.13 g)與磷酸三鉀(0.62 g)之 N,N-二甲基甲醯胺/2-丙醇(1:1)(20 mL)溶液 16 小時。於反應液中添加氫氧化鈉(0.351 g)，此反應混合物於 90℃ 攪拌 3 天。蒸餾掉溶劑，於殘留物中加水，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，得到 N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]-N-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}乙醯胺(0.22 g)。以所得化合物進行類似實施例 6 之反應，其產物以甲醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(131 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 14.1$ Hz), 4.14 (1H, s), 6.80-7.15 (4H, m), 9.59 (1H, brs) $\circ$ DMSO at 90 deg.

【 1487 】

實施例 391

8-氯-5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J = 12.5$ Hz, 2.3 Hz), 8.81 (1H, brs) $\circ$

【 1488 】

實施例 392

8-氯-5-({[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.82 (1H, brs) $\circ$

【 1489 】

實施例 393

8-氯-5-({[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 8.95 (1H, s)。

【 1490 】

實施例 394

8-氯-5-({[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69-1.73 (4H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.07 (2H, d, $=5.7\text{Hz}$), 3.22-3.48 (2H, m), 4.61 (1H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00-7.18 (3H, m), 8.95 (1H, brs)。

【 1491 】

實施例 395

8-氯-5-({[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 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, $J = 5.4$ Hz), 3.96 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.59 (1H, s), 4.73-4.77 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.61-6.79 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 8.95 (1H, brs)。

【 1492 】

實施例 396

8-氯-5-({[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, 7.1 Hz), 9.02 (1H, s)。

【 1493 】

實施例 397

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.62-1.76 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.92 (6H, m), 4.54-4.86 (2H, m), 6.35 (1H, dd, $J = 15.8$ Hz, 6.5 Hz), 7.07 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 2.5 Hz), 10.05 (1H, brs)。

【 1494 】

實施例 398

5-([1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)胺基)-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.56-1.79 (4H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.92-3.15 (6H, m), 4.67 (1H, s), 4.77 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.35 (1H, dd, J = 13.9 Hz, 6.5 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 1.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz), 10.04 (1H, s)。

【1495】

實施例 399

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙醇/乙酸乙酯) m.p. 194 至 195°C

^1H NMR (CDCl_3) 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 = 8.0 Hz), 3.82-3.88 (4H, m), 6.46 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【1496】

實施例 400

8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 190 至 191°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 8.0$ Hz), 3.82-3.90 (4H, m), 6.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.73 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1497】

實施例 401

1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-羧酸

類似實施例 6 而合成。

(乙酸) m.p. 276 至 277°C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.69-1.79 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.97-3.08 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.72 (1H, brs)。

【1498】

實施例 402

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(二甲基胺基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.3 g) 之 N-甲基-2-吡咯啶

酮(NMP)(3 mL)溶液中，添加福馬林水溶液(37 %)(0.5 mL)與三乙醯氧硼氫化鈉(0.342 g)，此反應混合物於室溫攪拌1.25 小時。於反應液中添加 0.5 N 氫氧化鈉水溶液，以過濾器收集不溶性沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠；二氯甲烷/乙酸乙酯)純化並以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾(60°C)而提供標題化合物(0.22 g)。

m.p. 202 至 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 (2H, m), 3.00 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.33-3.45 (4H, m), 3.95 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1499 】

實施例 403

5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 181 至 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 = 7.7 Hz), 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 = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1500 】

實施例 404

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 -70℃，於 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.4 g) 之二氯甲烷 (8 mL) 懸浮液中，逐滴添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫 (0.335 mL)，此反應混合物於 0℃ 攪拌 3.5 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，接著利用 HPLC 進一步純化。所得產物以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾(60℃)而提供標題化合物(0.10 g)。

m.p. 186 至 187℃

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.15 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.19-3.29 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 18.1 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.50 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1501 】

實施例 405

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.72 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 1.78-1.84 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.30-3.36 (4H, m), 3.78 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.96 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.50 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

【1502】

實施例 406

[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]胺甲酸甲酯

類似實施例 6 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 183°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-2.02 (2H, m), 2.23-2.32 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1503】

實施例 407

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(甲基胺基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]甲基胺甲酸甲酯(0.2 g)之乙酸(4 mL)溶液中，添加濃鹽酸(3 mL)，此反應混合物

於 100°C 攪拌 6 小時。蒸餾掉溶劑後，於殘留物中加水，以 5 N 氫氧化鈉水溶液使反應混合物呈鹼性，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾(60°C)而提供標題化合物(29 mg)。

m.p. 182 至 184°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.76 (1H, 寬峰信號), 1.76-1.89 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.32-3.41 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.52 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【1504】

實施例 408

N-[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]-N₂,N₂-二甲基甘胺鹽胺

於 0°C，於 5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(300 mg)之 N,N-二甲基甲鹽胺(8 mL)溶液中，添加三乙基胺(0.32 mL)與二甲基胺基乙鹽氯鹽酸鹽(190 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取該溶液。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)純化，所得產物以己烷/乙酸乙酯再結晶，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標

題化合物(0.28 g)。

m.p. 188.9 至 190.8°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.87 (1H, t $J = 9.5$ Hz), 7.36 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.18 (1H, brs)。

【 1505 】

實施例 409

N-[1-(2-氰基-4-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]乙醯胺

於 0°C，於 5-氟-2-(4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-1-基)苄腈(349 mg)之乙腈(40 mL)/二氯甲烷(20 mL)溶液中，逐滴添加濃硫酸(2 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，接著於 50°C 攪拌 4 小時。以冰冷卻下，於反應液中添加 3 N 氫氧化鈉水溶液與碳酸氫鈉水溶液使反應液呈鹼性，此溶液以二氯甲烷萃取，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)純化，以乙酸乙酯再結晶，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(88 mg)。

m.p. 214.0 至 215.9°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.02 (3H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 7.8$

Hz), 3.00-3.07 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.89 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.0 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 3.0 Hz), 7.49 (1H, brs)。

【1506】

實施例 410

N-[1-(3-氟基-5-氟吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-基]乙醯胺

類似實施例 409 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 237.8 至 238.2°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.93 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.38-2.47 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.30-3.36 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 4.0 Hz), 6.81 (1H, s), 6.86 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 3.0 Hz), 8.25 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.52 (1H, brs)。

【1507】

實施例 411

5-{[4-(胺氧基)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

白色粉末(乙酸乙酯) m.p. 147 至 149°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.88 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.12-3.20

(2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1508 】

實施例 412

2-[4-(胺氧基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1-基]-5-氟苄腈

類似實施例 6 而合成。

(乙酸乙酯/乙醇) m.p. 207 至 208°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.96 (2H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.00-3.11 (4H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.6 Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 3.1 Hz), 7.53 (1H, brs)。

【 1509 】

實施例 413

2-[4-(胺氧基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1-基]-5-氟吡啶-3-甲腈

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.77-1.86 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.30-3.38 (2H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 3.98 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.50-7.56 (2H, m),

8.24 (1H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【 1510】

實施例 414

5- $\{[(3S^*,4S^*)-1-(3,5\text{-二氯吡啶-2-基})-3\text{-羥基哌啶-4-基}]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.72 (1H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.65 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 11.8$ Hz, 9.1 Hz), 2.93 (1H, dt, $J = 11.8$ Hz, 2.8 Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.59 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

【 1511】

實施例 415

5-氟-2- $[(3S^*,4S^*)-4-\{[(8\text{-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基})氧基]甲基\}-3\text{-羥基哌啶-1-基}]吡啶-3\text{-甲脞}$

類似實施例 33 而合成。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.73 (1H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.61 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 9.9 Hz), 2.93-3.03 (2H, m), 3.07 (1H, dt, $J = 12.7$ Hz, 2.7 Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 3.0 Hz), 7.58

(1H, brs), 8.25 (1H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【1512】

實施例 416

5- $\{[(3R^*,4S^*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基\}$ -8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 4-硝基苯甲酸(3R^{*},4S^{*})-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4- $\{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基\}$ 哌啶-3-基酯(1.0 g)之四氫呋喃(THF)(20 mL)溶液中，添加 2 N 氫氧化鋰水溶液(20 mL)，此反應混合物於室溫攪拌過夜。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並以二乙醚洗滌而提供標題化合物(0.35 g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.70 (2H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.94-3.04 (2H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.00 (1H, dt, $J = 13.7$ Hz, 2.5 Hz), 4.07-4.14 (2H, m), 4.37 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (1H, brs), 7.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1513】

實施例 417

1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4- $\{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基\}$ 哌啶-4-甲腈

類似實施例 33 而合成。

(乙酸乙酯) m.p. 218°C

¹HNMR (CDCl₃) 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 Hz), 3.19-3.30 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1514 】

實施例 418

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 100°C，攪拌 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.42 g)、4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲酯 (1.0 g) 與碳酸鉀 (0.756 g) 之 N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP) (10 mL) 溶液 3 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物以乙酸乙酯洗滌，並以 2-丙醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物 (0.34 g)。

(2-丙醇) m.p. 222 至 224°C

¹HNMR (DMSO-d₆) 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 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 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.16

(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.01 (1H, brs)。

【1515】

實施例 419

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-{[(3R*,4R*)-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.12 g) 之四氫呋喃 (THF) (4 mL) 溶液中，添加 1M 氟化四正丁基銨 (TBAF) 之四氫呋喃 (THF) (0.268 mL) 溶液，此反應混合物於室溫攪拌過夜。於反應液中添加水與乙酸乙酯，以過濾器收集沉澱物。所得固體以 2-丙醇再結晶，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物 (83 mg)。
m.p. 177.3 至 182.9°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.2$ Hz), 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, $J = 5.5$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.4 Hz), 10.00 (1H, brs)。

【1516】

實施例 420

5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟

-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

¹HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1.69 (4H, t, J = 5.4 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.96 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.50 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.87 (2H, s), 4.68 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.00 (1H, s)。

【 1517 】

實施例 421

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(2-丙醇) m.p. 168.9 至 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 = 7.3 Hz), 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 = 5.5 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 4.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 7.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 12.1 Hz, 7.1 Hz), 10.00 (1H, brs)。

【 1518 】

實施例 422

5-{[(3R*,4R*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基-3-(甲基胺基)]

哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

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 = 7.6 Hz), 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 = 9.4 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.80 (1H, brs), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 9.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.99 (1H, brs)。

【 1519 】

實施例 423

5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(乙醇) m.p. 186 至 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 = 7.7 Hz), 2.96-3.07 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-3.40 (2H, m), 3.46 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 2.0 Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 3.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 4.0 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.56 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【 1520 】

實施例 424

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基-3-甲氧基哌啶

-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(2-丙醇) m.p. 162.8 至 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 = 7.7 Hz), 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 = 8.8 Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【1521】

實施例 425

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

(乙醇/乙酸) m.p. 222 至 223°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.13 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.69-1.77 (1H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.32-3.42 (2H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

【1522】

實施例 426

5-{[(3R*,4R*)-3-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-

基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 33 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.35 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.09 (1H, brs), 3.28-3.33 (1H, m), 3.49-3.55 (3H, m), 3.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【 1523 】

實施例 427

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.61-1.69 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 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, $J = 46.0$ Hz), 5.37 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.01 (1H, brs)。

【 1524 】

實施例 428

(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-甲腈

類似實施例 6 而合成。

(乙醇/水) m.p. 206 至 207°C ^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 13.0$ Hz, 2.8 Hz),
 3.66-3.73 (1H, m), 3.92-3.99 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 9.4$ Hz),
 4.24 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz),
 6.96 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

【1525】

實施例 429

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於(1S*,6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-甲基-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-羧酸第三丁酯(493 mg)之苯甲醚(0.05 mL)溶液中，添加三氟乙酸(5 mL)，此反應混合物於 65°C 攪拌 3 小時，蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加 2,3,5-三氯吡啶(1095 mg)、碳酸鉀(553 mg)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，此混合物於 100°C 攪拌 9 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，其有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(105 mg)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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, $J = 9.6$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.48 (1H, brs), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz),
8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.99 (1H, brs)。

【1526】

實施例 430

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(2-丙醇) m.p. 182.6 至 187.5°C

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, $J = 9.6$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.52 (1H, brs),
4.58 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t,
 $J = 9.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz),
10.01 (1H, brs)。

【1527】

實施例 431

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

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, $J = 9.3$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

【 1528 】

實施例 432

5- $\{[(3S^*,4R^*)$ -3-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於胺甲酸 O-苄酯 (337 mg) 之 1-丙醇 (4 mL) 溶液中，添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (3.05 mL) 與次氯酸第三丁酯 (0.480 mL)，此反應混合物於室溫攪拌 5 分鐘。於混合物中添加雙(二氫喹啉啟基)吡啶((DHQD)₂PHAL) (38.9 mg) 之 1-丙醇 (3.5 mL) 溶液、4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯 (497 mg) 之 1-丙醇 (6.5 mL) 溶液與鐵酸鉀(VI)二水合物 (14.74 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 3 天。以冰冷卻下，於該混合物中添加飽和亞硫酸鈉水溶液，攪拌此溶液 10 分鐘，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，並利用矽膠管柱層析法進一步純化(鹼性矽膠；二氯甲烷/乙酸乙酯)，得到 (3R,4S)-3-(苄基氧羰胺基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三丁酯。使所得產物溶於乙醇 (6 mL) 中，添加 10 %

鈹碳(含水)(30 mg)於該溶液，氫氣氛圍下，於室溫攪拌反應混合物 1 小時。以矽藻土過濾去除不溶物質，蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加苯甲醚(0.020 mL)與三氟乙酸(4 mL)，此反應混合物於 60℃ 攪拌 1 小時。濃縮反應液，於殘留物中添加 2-溴-3,5-二氯吡啶(48.8 mg)、碳酸鉀(82 mg)與 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(4 mL)，此混合物於 100℃ 攪拌 5 小時。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(鹼性矽膠；二氯甲烷/甲醇)純化，以乙酸乙酯-2-丙醇洗滌，以過濾器收集不溶性沉澱物而提供光學活性化合物 1 (27 mg, 19 % ee)。另一方面，使用雙(二氫喹啉基(dihydroquinidyl))吡啶((DHQ)₂PHAL)代替雙(二氫喹啉啉基)吡啶((DHQD)₂PHAL)重複與上述相同之反應，獲得另一光學活性化合物 2 (38 mg, 34 % ee)。使光學活性化合物 1 (11 mg)與光學活性化合物 2 (6 mg)溶於乙酸乙酯/乙醇/二氯甲烷溶劑混合物中，蒸餾掉溶劑，殘留物以乙酸乙酯與 2-丙醇洗滌。以過濾器收集不溶性沉澱物，減壓乾燥而提供標題化合物(6 mg, < 1 % ee)。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.13 (1H, d, J = 6.2 Hz), 1.87-1.90 (1H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.95-3.07 (3H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 4.4 Hz), 3.43-3.69 (3H, m), 3.92 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.4 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.61 (1H, s), 8.12 (1H, s)。

【 1529 】

實施例 433

乙酸(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯

於 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(100 mg)之吡啶(1 mL)溶液中，添加乙酸酐(0.032 mL)與 4-(二甲基胺基)吡啶(2.78 mg)，此反應混合物於室溫攪拌 10 天。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，濃縮其有機層，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化並以乙酸乙酯再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(74 mg)。(乙酸乙酯) m.p. 182 至 185°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.82 (1H, d, J = 14.0 Hz), 1.98-2.05 (4H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.81-2.88 (2H, m), 3.01-3.27 (4H, m), 3.77 (1H, d, J = 9.2 Hz); 3.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 4.6 Hz), 5.15 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.3 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1530 】

實施例 434

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯
類似實施例 433 而合成。

(乙酸乙酯-二異丙醚) m.p. 163 至 165°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.79 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 1.95-2.02 (4H, m), 2.46 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.86-3.08 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 4.8 Hz), 5.14 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1531 】

實施例 435

吡咁-2-羧酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-酯

於室溫，攪拌 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(100 mg)、2-吡咁羧酸(97.8 mg)、4-(二甲基胺基)吡啶(2.67 mg)與 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(151.2 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液過夜。加水於反應液，以過濾器收集沉澱物，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化。所得產物以乙酸乙酯/二異丙醚洗滌，乾燥而提供標題化合物(53 mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.88 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.02-2.09 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.03 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.26-3.30 (1H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 4.8 Hz), 5.38 (1H, s), 6.55 (1H, dd,

$J = 9.2 \text{ Hz}, 3.8 \text{ Hz}$), 6.93 (1H, t, $J = 9.7 \text{ Hz}$), 7.28-7.35 (2H, m), 8.82 (1H, dd, $J = 2.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 9.42 (1H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 9.99 (1H, s)。

【 1532 】

實施例 436

5-{[(4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基-3-側氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 -80°C ，於二甲基亞碲(0.078 mL)之二氯甲烷(3 mL)溶液中，添加草醯氯(0.057 mL)，此混合物於相同溫度攪拌 10 分鐘。於混合物中添加 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(100 mg)之二氯甲烷/二甲基亞碲(1 mL/0.33 mL)溶液，此混合物於相同溫度攪拌 20 分鐘，接著於其內添加三乙基胺(0.183 mL)，於室溫攪拌反應混合物過夜。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，蒸餾掉有機層之溶劑，然後利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化殘留物，並以乙酸乙酯/二異丙醚/己烷再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(21 mg)。

m.p. 127 至 130°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.96-2.06 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 2.76-2.85 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.67 (1H, d, $J = 14.7 \text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J = 14.7 \text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J = 9.1 \text{ Hz}, 3.8 \text{ Hz}$), 7.03 (1H, t, $J = 9.7 \text{ Hz}$),

7.26-7.38 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1533 】

實施例 437

乙酸(3R,4R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯
類似實施例 433 而合成。

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 = 12.3 Hz, 10.5 Hz), 3.35 (1H, dt, J = 12.5 Hz, 2.8 Hz), 3.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.83-3.89 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.98-4.04 (1H, m), 5.22 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 4.9 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.90 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 2.1 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【 1534 】

實施例 438

5-{1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 70℃，攪拌 8-氟-5-羥基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(110 mg)、4-甲基苯磺酸 1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙酯(284 mg)與碳酸鉀(126 mg)之乙腈(2 mL)懸浮液 1 小時。於反應液中添加乙酸乙酯，過濾去除沉澱，濃縮濾液。於殘留物中添加磷酸三鉀(25.8 mg)與 N,N-二甲基甲醯胺

1/2-丙醇(1:1)(4 mL)，此混合物於 70℃ 攪拌 7 天。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液，蒸餾掉有機層之溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，以二異丙醚/己烷再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(38 mg)。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.48 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.70-1.80 (3H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.79-2.99 (4H, m), 3.28-3.39 (2H, m), 4.14 (1H, q, J = 6.0 Hz), 4.52 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.9 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 9.99 (1H, s)。

【 1535 】

實施例 439

5-{[(3S*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 223 至 224℃

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85-3.04 (3H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.9 Hz), 4.62 (1H, d, J = 46.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1536 】

實施例 440

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 222 至 223°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 = 9.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.73 (1H, ddd, J = 47.4 Hz, 10.1 Hz, 5.1 Hz), 5.30 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 10.04 (1H, s)。

【1537】

實施例 441

5-{[(3S*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 190 至 191°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.71 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.86-3.03 (2H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.51 (1H, t, J = 13.1 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz), 4.68 (1H, d, J = 46.1 Hz), 5.36 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.10 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.4 Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1538 】

實施例 442

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 194 至 195°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.86 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.96-3.04 (1H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.82 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.81 (1H, ddd, J = 47.1 Hz, 10.3 Hz, 5.0 Hz), 5.31 (1H, s), 6.60 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.11-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 12.4 Hz, 2.3 Hz), 10.04 (1H, s)。

【 1539 】

實施例 443

5-{[(3S*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 204 至 205°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65-1.71 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.86-3.09 (4H, m), 3.16-3.39 (2H, m), 3.88 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 3.99 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.9 Hz), 4.68 (1H, d, J = 46.4 Hz), 5.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.7 Hz),

7.15-7.21 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 5.6 Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 10.03 (1H, s)。

【1540】

實施例 444

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 218 至 220°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.81 (1H, ddd, $J = 47.3$ Hz, 10.2 Hz, 5.0 Hz), 5.29 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 5.6 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 10.05 (1H, s)。

【1541】

實施例 445

5-{[(3R*,5R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4,5-三羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸乙酯/甲醇) m.p. 221.5 至 222.0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 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, $J = 12.5$ Hz), 3.92-3.94

(1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.32-4.36 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 4.0 Hz), 6.93-6.96 (3H, m), 7.53 (1H, brs)。

【 1542 】

實施例 446

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙醇) m.p. 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 = 7.8 Hz), 2.85-3.04 (3H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.9 Hz), 4.62 (1H, d, J = 46.6 Hz), 5.34 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1543 】

實施例 447

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙醇) m.p. 224 至 225°C

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.66 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.85-3.04 (3H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.9 Hz), 4.62 (1H, d, J = 46.6 Hz), 5.34 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7

Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

【 1544 】

實施例 448

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 207 至 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 = 9.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.73 (1H, ddd, J = 47.4 Hz, 10.1 Hz, 5.1 Hz), 5.30 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 10.05 (1H, s)。

【 1545 】

實施例 449

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]
甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(乙酸/水) m.p. 209 至 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 = 9.1 Hz), 4.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.73 (1H, ddd, J = 47.4 Hz, 10.1 Hz, 5.1 Hz), 5.29 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.03

(1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 10.05 (1H, s)。

【1546】

實施例 450

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯 乙酯

於 0℃，於 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(200 mg)之二氯甲烷(4 mL)懸浮液中，添加吡啶(0.053 mL)，接著添加氯甲酸乙酯(0.063 mL)，此混合物於室溫攪拌 1 小時。加水於反應液，此溶液以二氯甲烷萃取。有機層以水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化而提供標題化合物(122 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.84-1.90 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 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, $J = 10.2$ Hz, 5.2 Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.56 (1H, brs)。

【1547】

實施例 451

4-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基]氧

基}-4-側氧基丁酸

於 100°C，攪拌 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(300 mg)、4-(二甲基胺基)吡啶(16.1 mg)與琥珀酸酐(99 mg)之 N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)(2 mL)溶液 2 小時。於反應液中添加水與二乙醚，以過濾器收集沉澱物。所得固體利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)純化，以乙酸乙酯/二乙醚洗滌，得到標題化合物(203 mg)。

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 = 9.2 Hz, 3.6 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 10.03 (1H, brs), 12.30 (1H, brs)。

【1548】

實施例 452

乙基胺甲酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯

回流加熱 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(200 mg)、二甲基胺基吡啶(10.7 mg)與異氰酸乙酯(0.052 mL)之四氫呋喃(6 mL)溶液 3 天。3 天後，濃縮反應液，殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化。所得產物以乙酸乙酯再結晶/二乙醚，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標

題化合物(177 mg)。

m.p. 167 至 169°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 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, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.85-6.94 (3H, m), 7.64 (1H, brs)。

【 1549 】

實施例 453

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯 乙酯

類似實施例 450 而合成。

(乙酸乙酯/二乙醚) m.p. 171 至 172°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.89-1.95 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 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, $J = 10.4$ Hz, 5.0 Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.84 (1H, brs)。

【 1550 】

實施例 454

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯

類似實施例 433 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.6$ Hz), 2.95-3.07 (2H, m), 3.09 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 12.1$ Hz, 2.6 Hz), 3.24-3.30 (1H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.0 Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.61 (1H, brs)。

【 1551 】

實施例 455

二乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-3,4-二酯

類似實施例 433 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 10.5$ Hz), 3.29-3.36 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 4.6 Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 3.9 Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.63 (1H, brs)。

【 1552 】

實施例 456

乙基胺甲酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯

類似實施例 452 而合成。

(乙酸乙酯/二乙醚) m.p. 156 至 157°C

¹HNMR (CDCl₃) δ ppm: 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz), 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 = 9.0 Hz), 3.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.77-4.84 (1H, m), 5.11-5.17 (1H, m), 6.46 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.9 Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.84 (1H, brs)。

【1553】

實施例 457

磷酸氫(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯

於 0°C，於亞磷酸二苯酯(1.309 mL)之吡啶(6 mL)溶液中，添加 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(1.0 g)，此反應混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加供萃取用之水與乙酸乙酯。將水層靜置一天，以過濾器收集沉澱之晶體，乾燥而提供標題化合物(0.85 g)。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.76-1.83 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.9 Hz), 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 = 9.0 Hz), 4.48-4.56 (1H, m), 5.99 (0.5H, s), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.03 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz), 7.33

(0.5H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.3 Hz), 10.04 (1H, brs)。

【 1554 】

實施例 458

4-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基]氧基}-4-側氧基丁酸

類似實施例 451 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.2$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 4.6 Hz), 5.14 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.5 Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 12.3$ Hz, 2.2 Hz), 10.02 (1H, brs), 12.20 (1H, brs).

【 1555 】

實施例 459

二乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-3,4-二酯

類似實施例 433 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.35 (1H, dd,

$J = 9.7 \text{ Hz}, 4.6 \text{ Hz}$), 6.45 (1H, dd, $J = 9.2 \text{ Hz}, 3.9 \text{ Hz}$), 6.85-6.95 (3H, m), 7.63 (1H, brs)。

【 1556 】

實施例 460

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

(乙酸/水) m.p. 171 至 172°C

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) 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, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.01-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.8 \text{ Hz}, 5.1 \text{ Hz}$), 7.62 (1H, brs)。

【 1557 】

實施例 461

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)亞磺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於室溫，攪拌 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.22 g) 與間氯過氧苯甲酸 (75 %) (0.144 g) 之氯仿 (10 mL) 懸浮液 7.5 小時。蒸餾掉溶劑，於殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯。以過濾器收集不溶性沉澱物，所得固體利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇) 純化，並以乙醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物 (86 mg)。

m.p. 241°C

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 12.4$ Hz, 2.5 Hz), 7.38 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 5.0 Hz), 10.34 (1H, s)。

【 1558 】

實施例 462

5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基)磺醯基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基-1-氧化哌啶-4-基]甲基)磺醯基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (0.1 g) 之甲醇 (3 mL) 懸浮液中，添加二硫化碳 (3 mL)，回流加熱此混合物 3 小時，蒸餾掉溶劑。於殘留物中添加甲醇/氯仿 (1:1) (4 mL) 與二硫化碳 (8 mL)，回流加熱此反應混合物 6 小時。蒸餾掉溶劑，殘留物利用矽膠管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇) 純化，並以乙酸乙酯/乙醇再結晶。以過濾器收集沉澱物，風乾 (60°C) 而提供標題化合物 (54 mg)。

m.p. 236 至 238°C

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.93-2.02 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 3.08-3.15 (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, $J = 8.8$ Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.72 (1H, brs), 7.76 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 5.3 Hz)。

【 1559 】

實施例 463

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 8.6$ Hz, 5.2 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 9.96 (1H, s)。

【1560】

實施例 464

5-({反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.49 (2H, d, $J = 12.4$ Hz), 1.97-2.25 (6H, m), 2.31 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.50 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 10.00 (1H, brs)。

【1561】

實施例 465

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於 5-({反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮(0.30 g)之二氯甲烷(6 mL)溶液中，添加水(3 mL)與 2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌(0.146 g)，此混合物於室溫劇烈攪拌 30 分鐘。加水於反應液，以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾掉溶劑。殘留物利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)純化，以二異丙醚洗滌，減壓乾燥(40℃)而提供標題化合物(87 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.85 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 12.0$ Hz, 2.1 Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【1562】

實施例 466

5-({順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]環己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮
類似實施例 42 而合成。

(異丙醇) m.p. 171.4 至 173.1℃

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.20-7.26

(2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 22$ Hz), 7.56 (1H, brs)。

【 1563 】

實施例 467

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 465 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.7$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.67 (1H, s), 5.21 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.00 (1H, s)。

【 1564 】

實施例 468

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(異丙醇) m.p. 166.2 至 168.4°C

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.94 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.55 (1H, brs)。

【 1565 】

實施例 469

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.24 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (1H, brs)。

【1566】

實施例 470

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (CDCl_3) 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, $J = 7.7$ Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 6.51 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.95 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.13 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.54 (1H, brs)。

【1567】

實施例 471

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 6 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.44-1.56 (2H, m), 1.61-1.96 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.77-3.00 (3H, m), 3.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.68-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.40 (1H, s), 4.64 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.32-7.42 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

【 1568 】

實施例 472

乙酸(1R*,2R*,5S*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-2,5-二羥基環己酯
類似實施例 465 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.6$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.91 (1H, s), 5.35 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 4.8 Hz), 5.44 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.63 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 10.03 (1H, s)。

【 1569 】

實施例 473

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

於乙酸(1R*,2R*,5S*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-2,5-二羥基環己酯(0.30 g)之 N,N-二甲基甲醯胺/甲醇(5: 3)(8 mL)溶液中，添加碳酸鉀(0.167 g)，此反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。濃縮反應液，於殘留物中加水，以過濾器收集沉澱物，乾燥而提供標題化合物(0.25 g)。

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 = 8.7 Hz), 3.97-4.11 (2H, m), 4.39 (2H, brs), 5.22 (1H, brs), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 2.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.6 Hz), 10.03 (1H, brs)。

【 1570 】

實施例 474

乙酸(1R*,2R*,5R*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-2,5-二羥基環己酯類似實施例 465 而合成。

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 = 12.2 Hz), 2.21-2.37 (3H, m), 2.37-2.60 (3H, m), 3.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 3.9 Hz), 5.02 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.46 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.7 Hz), 6.95 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J =

12.2 Hz, 2.2 Hz), 7.68 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 9.98 (1H, s)。

【1571】

實施例 475

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 473 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 9.0$ Hz), 4.49 (1H, brs), 4.84 (1H, brs), 5.42 (1H, brs), 6.67 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.7 Hz), 6.97 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 12.2$ Hz, 2.2 Hz), 7.54 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 9.99 (1H, brs)。

【1572】

實施例 476

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈

類似實施例 42 而合成。

^1H NMR (DMSO- d_6) 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, $J = 7.6$ Hz), 3.78 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz), 7.52-7.66 (2H, m), 10.03 (1H, brs)。

【1573】

實施例 477

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

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 = 7.6 Hz), 2.96 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.56 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 7.00 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 11.9 Hz, 2.1 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.6 Hz), 10.0 (1H, brs)。

【1574】

實施例 478

5-{[反-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(甲醇) m.p. 213.0 至 213.4°C

¹HNMR (CDCl₃) 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 = 7.7 Hz), 3.82 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.0 Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.54 (1H, brs)。

【1575】

實施例 479

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

(2-丙醇) m.p. 155.4 至 158.8°C

¹HNMR (CDCl₃) 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 = 7.7 Hz), 3.11 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 2.1 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s)。

【1576】

實施例 480

5-{[順-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

類似實施例 42 而合成。

¹HNMR (DMSO-d₆) 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 = 7.6 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.77 (2H, s), 4.63 (1H, s), 5.33 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 3.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 9.7 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 9.99 (1H, s)。

【1577】

測試例 1

抗菌試驗(洋菜平板稀釋培養法)

使用 7H11 培養基(BBL)測定得自實施例 259 之稠合雜環化合物對結核分枝桿菌(*M. tuberculosis* H37Rv)之最低抑制濃度。將細菌菌株預先培養於 7H9 培養基(BBL)中，於

-80℃ 冷凍保存，並計算活菌數。使用該保存之細菌溶液製備最終活菌數為約 10^6 CFU/mL 之細菌溶液。取此細菌溶液約 5 μ L 接種至含測試化合物之 7H11 洋菜培養基中。於 37℃ 培養 14 天後，測定最低抑制濃度。

【1578】

對結核分枝桿菌 H37Rv 之最低抑制濃度 < 0.39 μ g/mL。

【1579】

● 測試例 2

● 抗菌試驗(洋菜稀釋培養法)

下表所示之測試化合物，係使用 7H11 培養基(BBL)測定其對結核分枝桿菌(*M. tuberculosis* Kurono)之各自最低抑制濃度。將細菌菌株預先培養於 7H9 培養基(BBL)中，於 -80℃ 冷凍保存，並計算活菌數。使用該保存之細菌懸浮液製備最終活菌數為約 10^6 CFU/mL 之細菌懸浮液。取此細菌懸浮液約 5 μ L 接種至含測試化合物之 7H11 洋菜培養基中，於 37℃ 培養 14 天後，測定最低抑制濃度。

【1580】

結果如下表所示。

【1581】

測試化合物	對 kurono 菌株之最低 抑制濃度(MIC) (μ g/mL)
實施例 1 化合物	< 0.39
實施例 14 化合物	< 0.39
實施例 17 化合物	< 0.39
實施例 49 化合物	< 0.39
實施例 52 化合物	< 0.39
實施例 85 化合物	< 0.39
實施例 102 化合物	< 0.39
實施例 130 化合物	< 0.39
實施例 138 化合物	< 0.39
實施例 139 化合物	< 0.39
實施例 152 化合物	< 0.39
實施例 175 化合物	< 0.39
實施例 194 化合物	< 0.39
實施例 206 化合物	< 0.39
實施例 214 化合物	< 0.39
實施例 251 化合物	< 0.39
實施例 252 化合物	< 0.39
實施例 259 化合物	< 0.39
實施例 260 化合物	< 0.39
實施例 265 化合物	< 0.39

實施例 288 化合物	< 0.39
實施例 347 化合物	< 0.39
實施例 361 化合物	< 0.39
實施例 364 化合物	< 0.39
實施例 369 化合物	< 0.39
實施例 372 化合物	< 0.39
實施例 399 化合物	< 0.39
實施例 404 化合物	< 0.39
實施例 419 化合物	< 0.39
實施例 446 化合物	< 0.39
實施例 447 化合物	< 0.39
實施例 448 化合物	< 0.39
實施例 449 化合物	< 0.39
實施例 450 化合物	< 0.39
實施例 454 化合物	< 0.39
實施例 460 化合物	< 0.39
實施例 463 化合物	< 0.39
實施例 465 化合物	< 0.39
實施例 469 化合物	< 0.39
實施例 471 化合物	< 0.39
實施例 473 化合物	< 0.39
實施例 476 化合物	< 0.39
實施例 477 化合物	< 0.39

產業應用性

【1582】

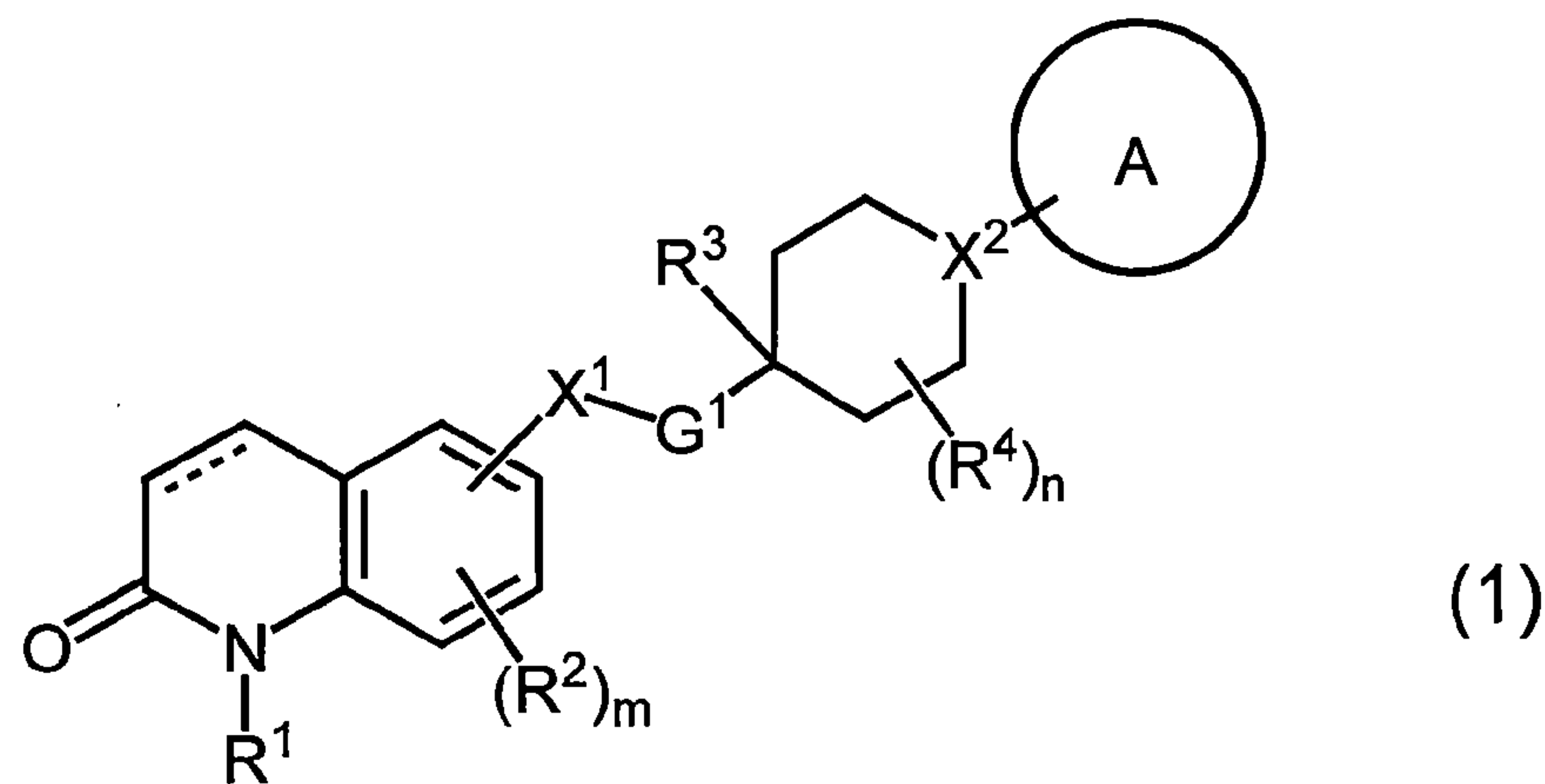
本發明可提供對結核病菌、多重抗藥性結核病菌及/或非結核分枝桿菌具優異殺菌活性之化合物。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種通式(1)之化合物或其鹽：



式中 R^1 為

- (1) 氫、
- (2) 可具 1 或 2 個相同或不同 C_{1-6} 烷基之胺基或
- (3) C_{1-6} 烷基；

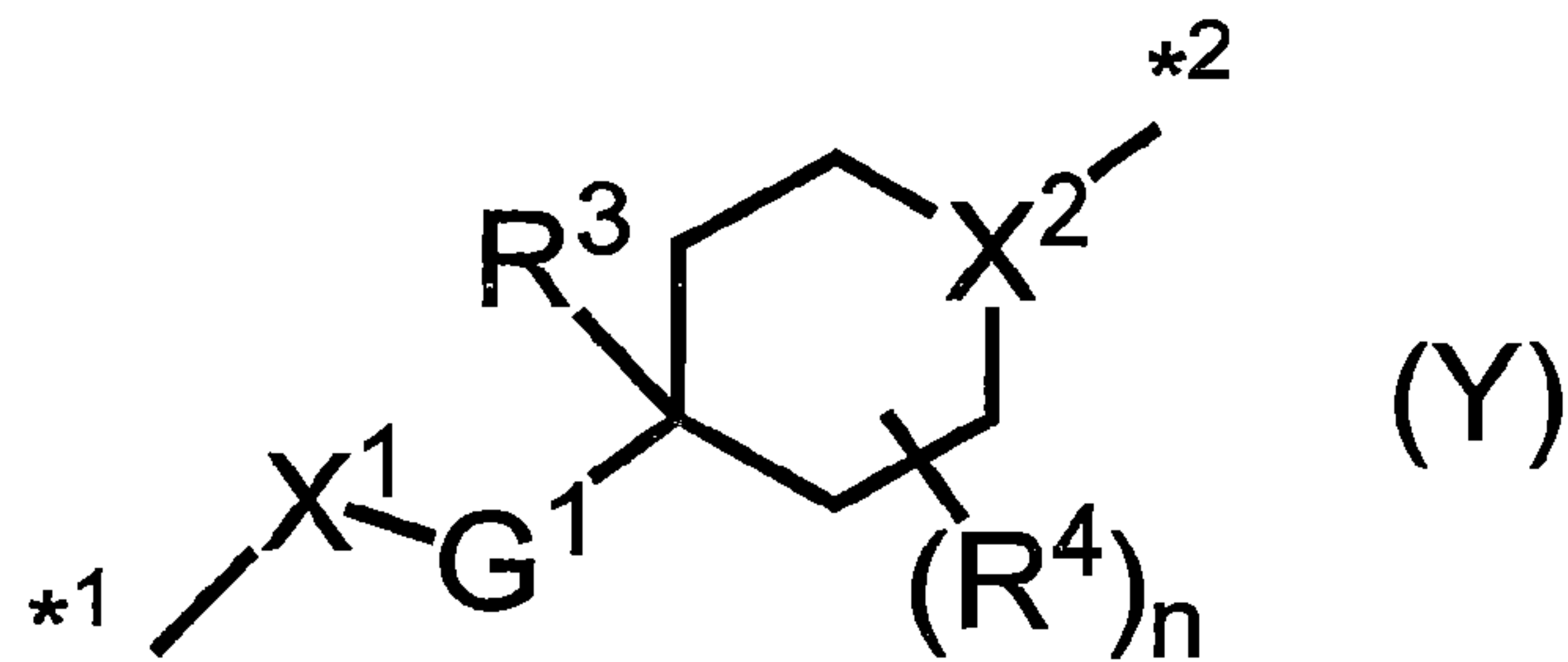
R^2 為

- (1) 鹵素、
- (2) 可具 1 或 2 個相同或不同 C_{1-6} 烷基之胺基、
- (3) C_{1-6} 烷基、
- (4) C_{1-6} 烷氧基或
- (5) 羥基；

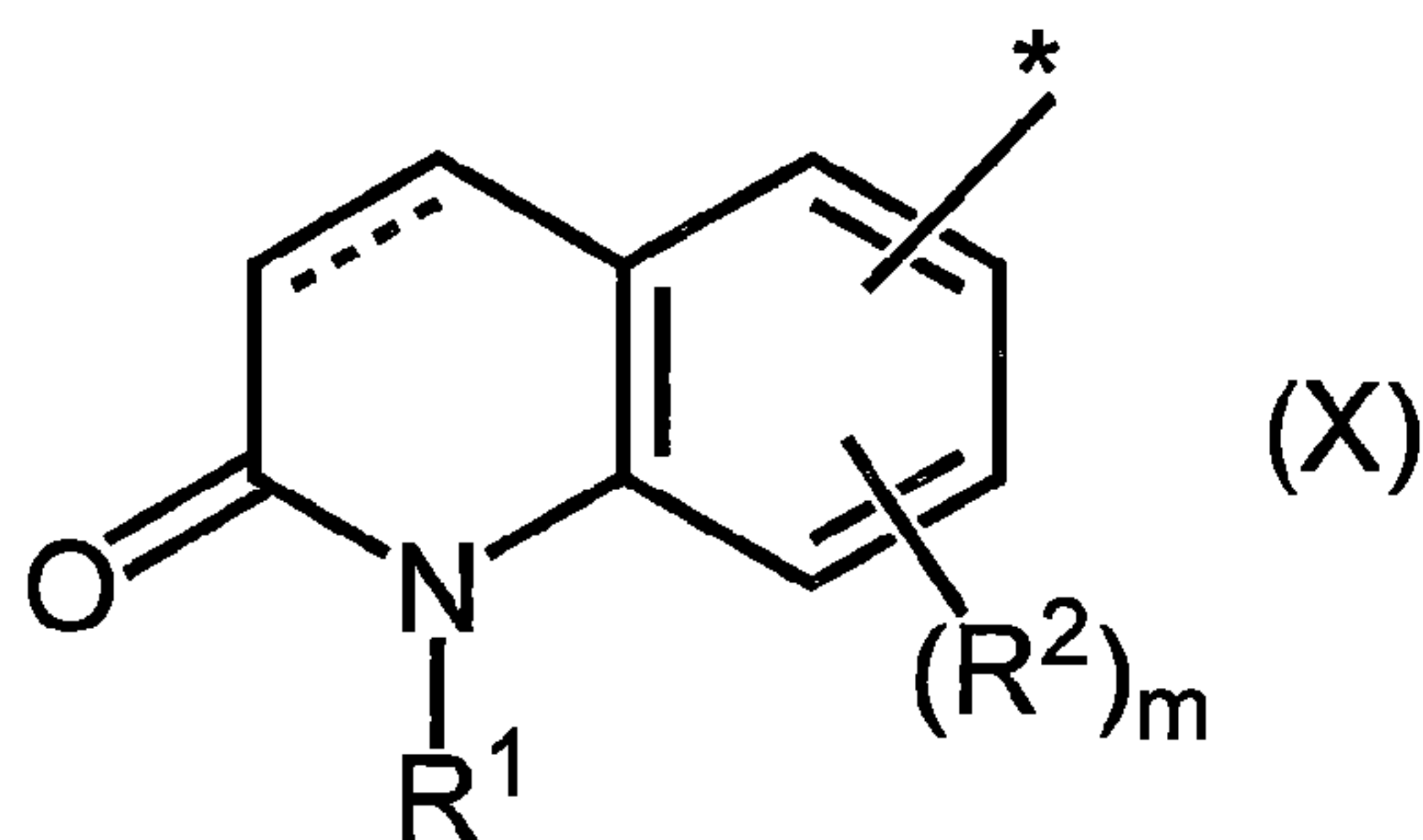
m 為 0 至 3 之整數；

惟當 m 為 2 或 3 時， R^2 可彼此不同；

通式(1)之部分結構(Y)由下述部分結構表示：

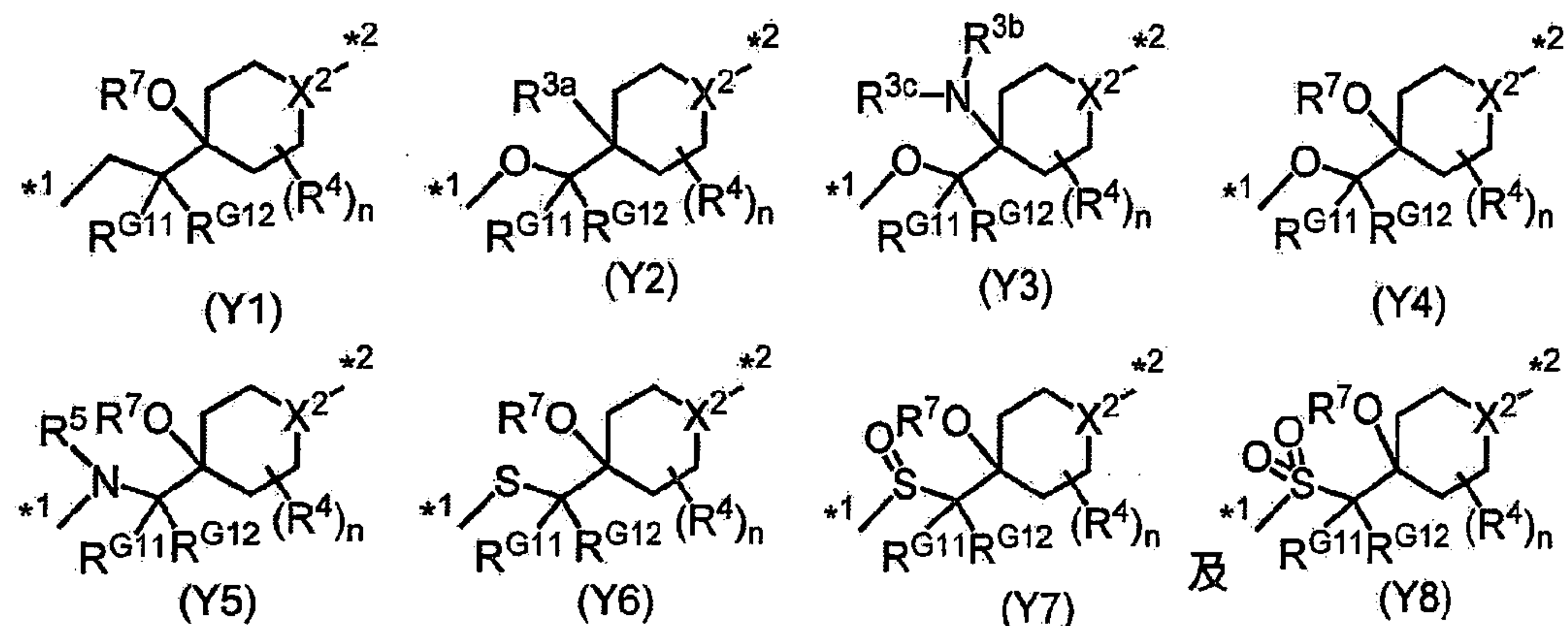


式中*1 為與通式(1)之部分結構(X)之鍵結點；*2 為與環 A 之鍵結點，該通式(1)之部分結構(X) 由下述部分結構表示：



式中*為與 X^1 之鍵結點

該部分結構(Y)係選自包括下述式(Y1)至(Y8)之組群之任一結構：



式中 R^{3a} 為(1)氫、(2)羧基、(3)鹵素、(4)可具 1 或多個經基之 C_{1-6} 烷基、或(5)氰基；

R^{3b} 與 R^{3c} 各自獨立為(1)氫、(2) C_{1-6} 烷基、或(3)
 $-C(=O)-R^6$ ；

R^{G11} 與 R^{G12} 各自獨立為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{G11} 與 R^{G12} 中之碳原子總數為 0 至 5；

R^5 為

- (1) 氫、
- (2) C_{1-6} 烷基或
- (3) C_{1-7} 烷鹽基；

R^6 為

- (1) C_{1-6} 烷氧基或
- (2) 可具有胺基之 C_{1-6} 烷基而該胺基可具有 1 個或 2 個相同或不同之 C_{1-6} 烷基；

R^7 為

- (1) 氫、
- (2) 胺基、
- (3) C_{1-7} 烷鹽基或
- (4) C_{1-6} 烷基；

R^4 為

- (1) 可具 1 或 2 個相同或不同 C_{1-6} 烷基之胺基、
- (2) 鹵素、
- (3) 氰基、
- (4) C_{1-6} 烷基、
- (5) 側氧基、
- (6) $-O-R^8$ 或
- (7) $-O-C(=O)-R^9$ ；

R^8 為

- (1) 氫、
- (2) C_{1-6} 烷基、
- (3) $-PH(=O)OH$ 或
- (4) 可具 1 或多個相同或不同 C_{1-6} 烷氧基之苄基；

R^9 為

- (1) C_{1-6} 烷基、
- (2) $-G^2-COOH$ 、
- (3) 可具 1 或 2 個相同或不同 C_{1-6} 烷基之胺基、
- (4) C_{1-6} 烷氧基或
- (5) 吡咭基；

G^2 為 C_{1-6} 伸烷基；

n 為 0 至 8 之整數；

惟當 n 為 2 或 2 以上時，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可經取代於相同碳原子；

X^2 為 N 或 CH；

惟當 X^2 為 CH 時，該基團之 H 可經如上述定義之 R^4 置換，其中，複數個 R^4 在通式(1)中可彼此相同或不同；

環 A 為

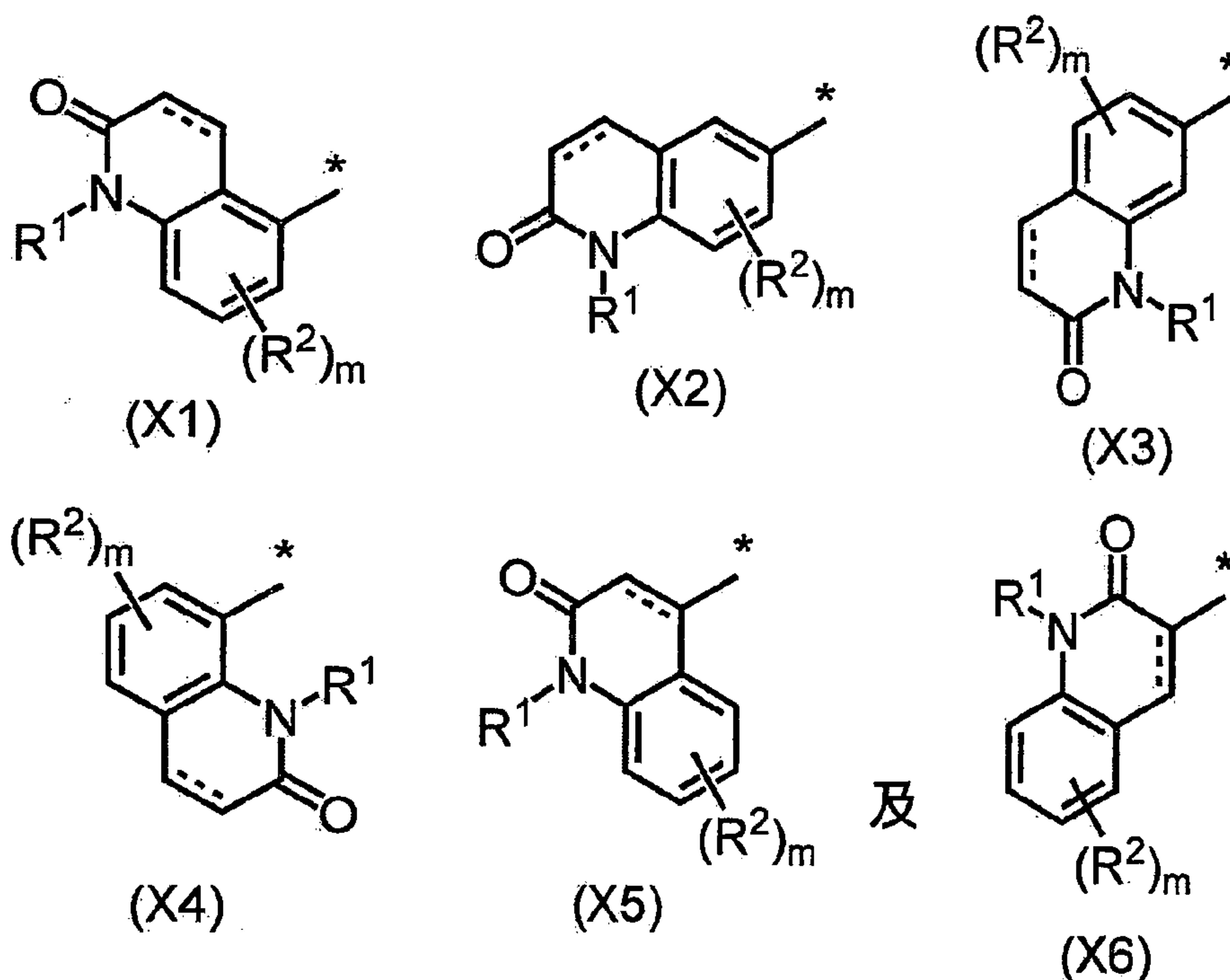
- (1) 可具 1 或多個取代基之芳基、或
- (2) 可具 1 或多個取代基之雜環基；以及

下述基團：



表示單鍵或雙鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中該部分結構(X)係選自包括下述式(X1)至(X6)之組群之任一結構：



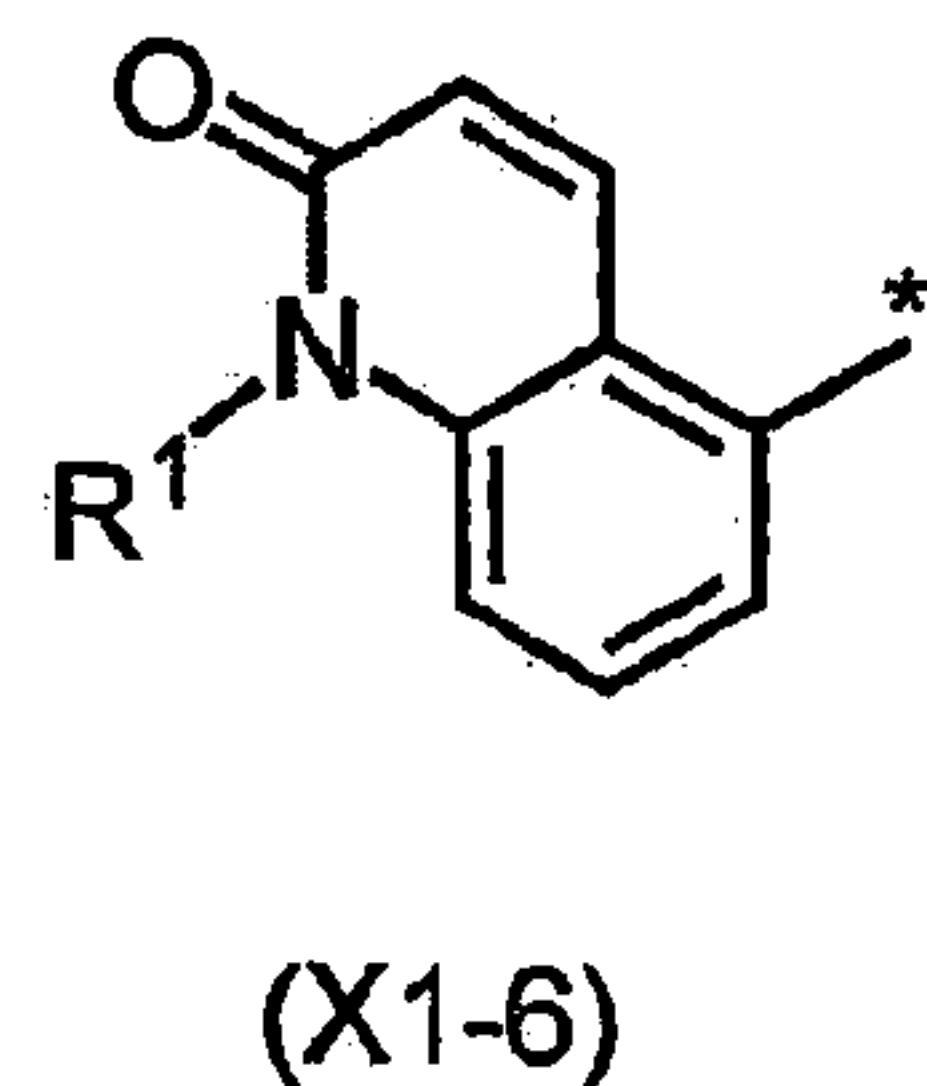
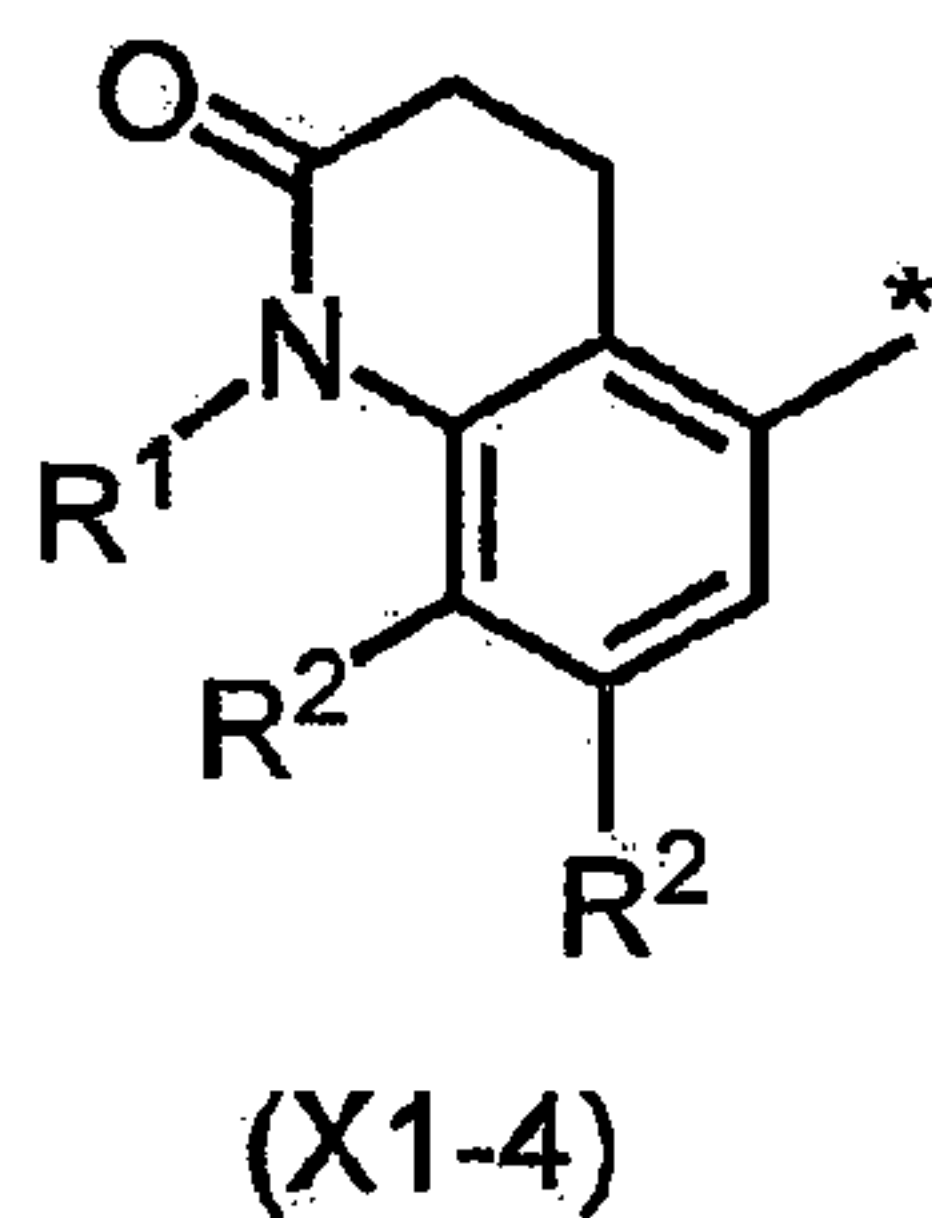
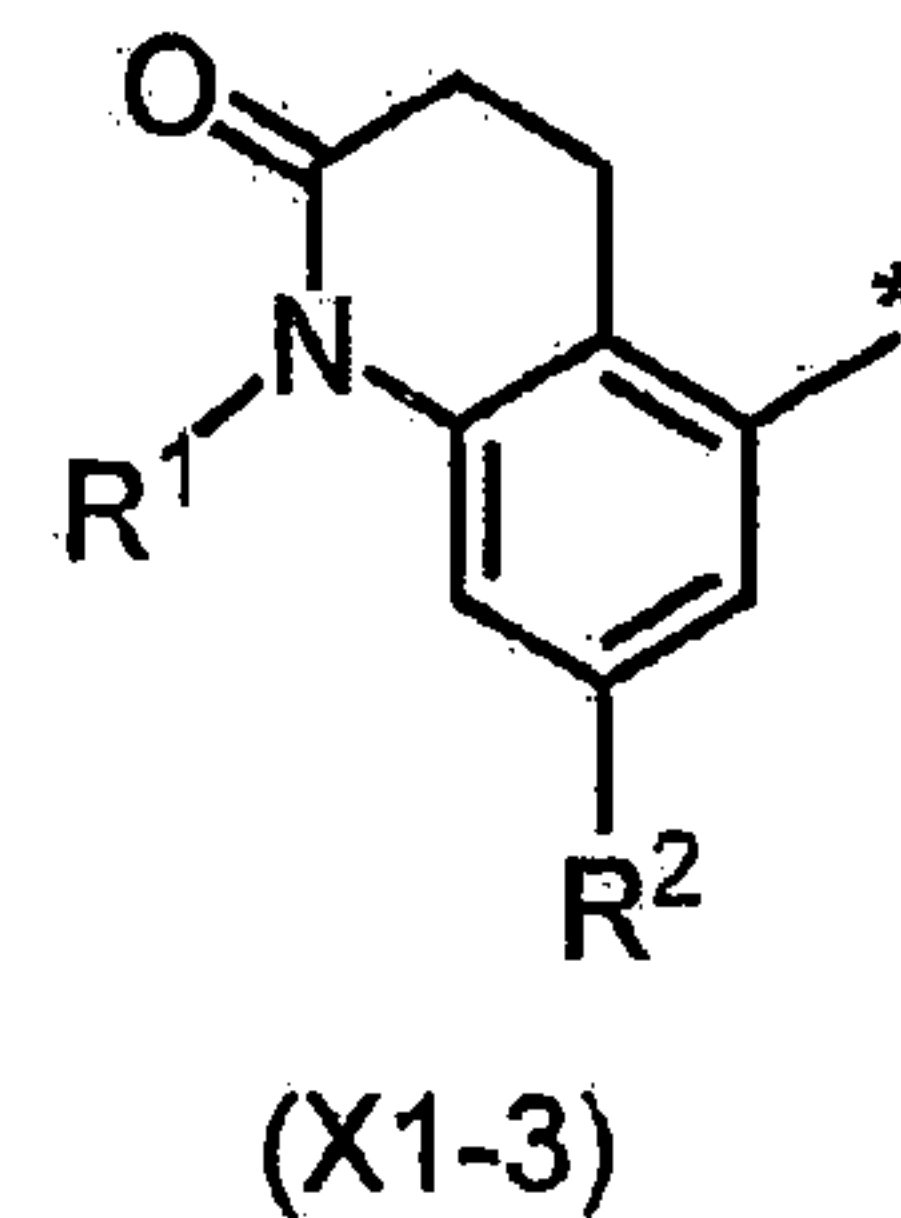
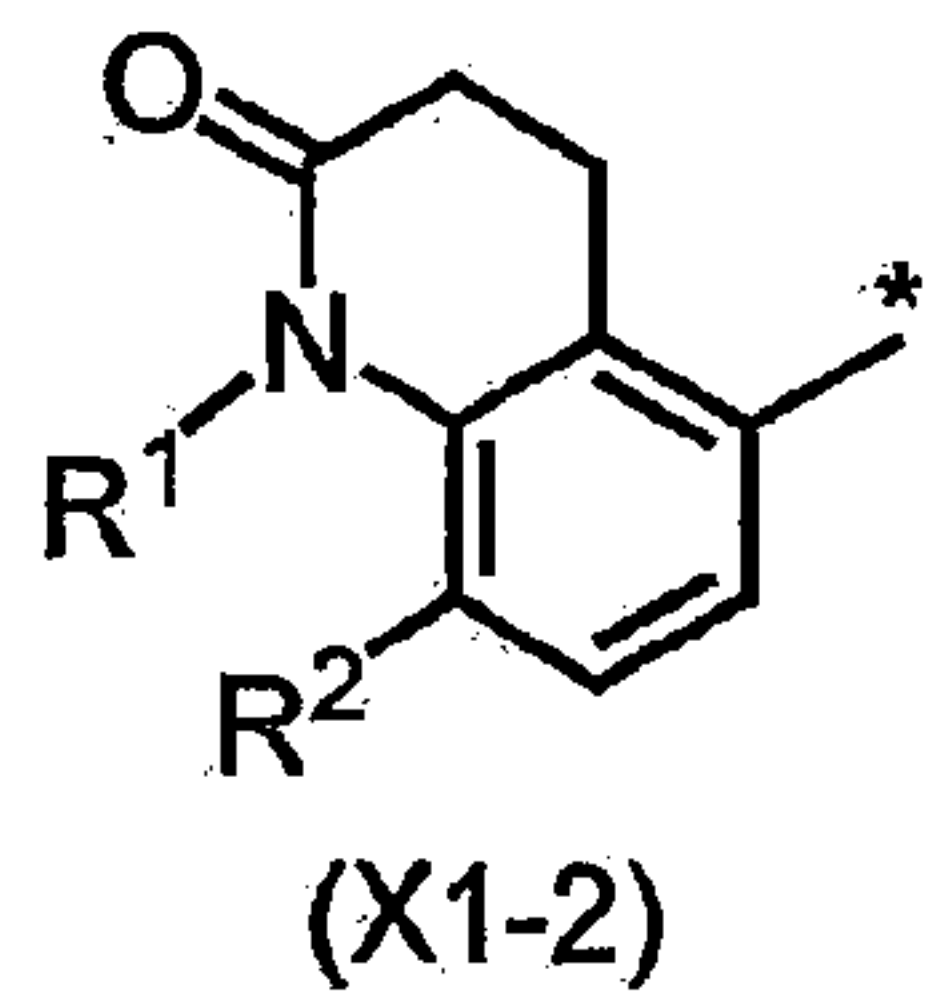
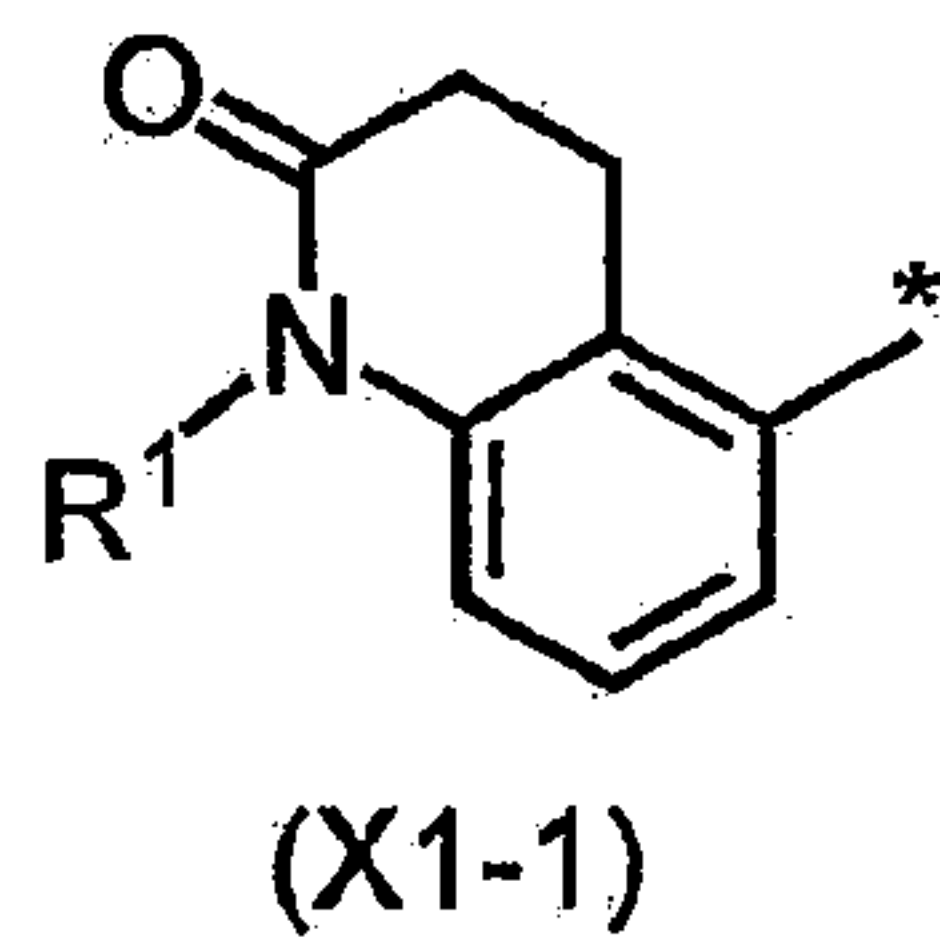
式中各符號如上述及申請專利範圍第 1 項中所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中環 A 為可具有獨立選自下列 1 至 5 個取代基之芳基或雜環基：

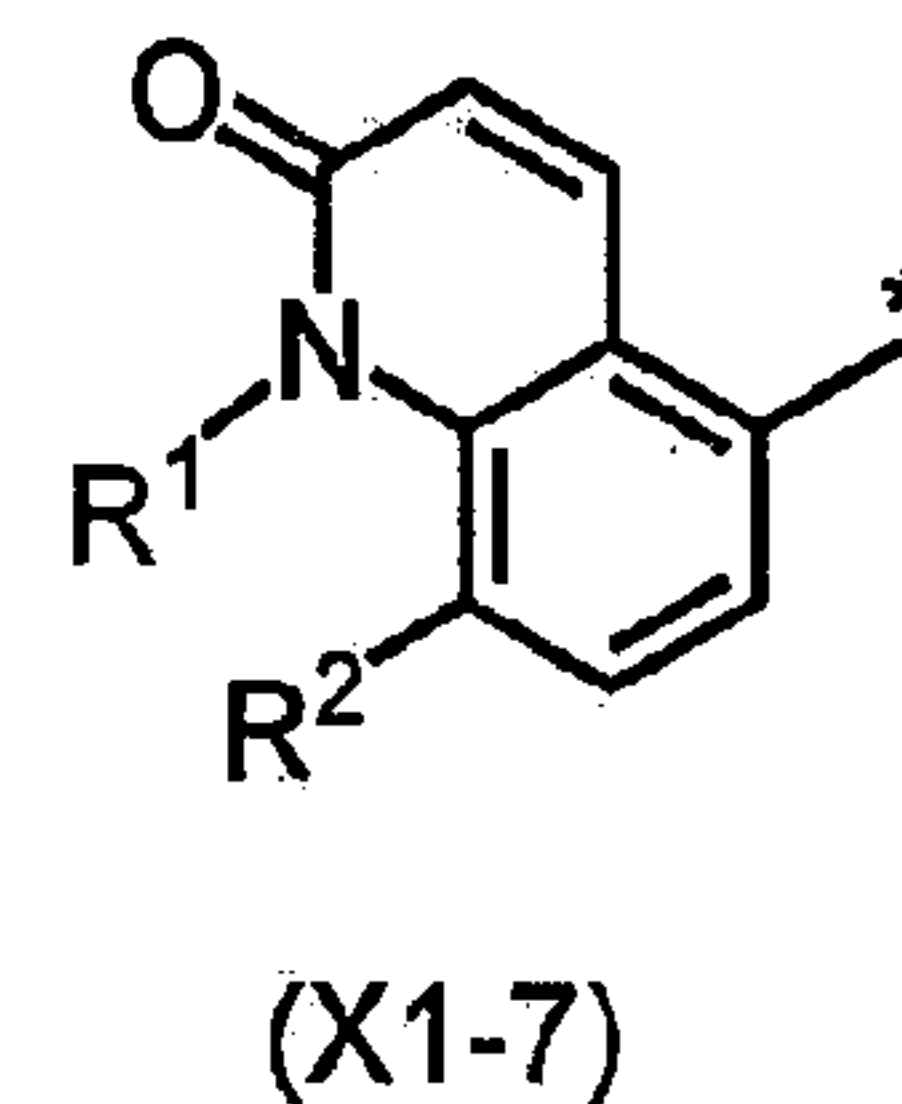
- (a) 鹵素；
- (b) 氰基；
- (c) 硝基；
- (d) 羥基；
- (e) 可具有獨立地選自下列 1 或多個取代基之 C₁₋₆ 烷基
 - (i) 鹵素、
 - (ii) 羥基、

- (iii) C₁₋₆ 烷氧基，及
 - (iv) 可具 1 或多個相同或不同鹵素之芳氧基；
 - (f) 可具有獨立選自下列 1 或多個取代基之 C₁₋₆ 烷氧基
 - (i) 鹵素、
 - (ii) 可具 1 或多個相同或不同 C₁₋₆ 烷氧基之 C₁₋₆ 烷氧基、
 - (iii) 可具 1 或多個相同或不同鹵素之芳氧基、
 - (iv) 可具 1 或多個相同或不同 C₁₋₆ 烷基之雜環基而該 C₁₋₆ 烷基可具有 1 或多個相同或不同之鹵素、與
 - (v) 可具 1 或 2 個相同或不同 C₁₋₆ 烷基之胺基；
 - (g) C₁₋₆ 烷氧羰基；
 - (h) C₁₋₆ 烷基硫基；
 - (i) 可具 1 或多個相同或不同鹵素之芳基；
 - (j) 芳氧基；與
 - (k) 可具有獨立選自下列 1 或多個取代基之芳烷基氧基
 - (i) 鹵素、
 - (ii) 可具 1 或多個相同或不同鹵素之 C₁₋₆ 烷基，及
 - (iii) 可具 1 或多個相同或不同鹵素之 C₁₋₆ 烷氧基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R¹ 為氫。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 R² 為鹵素。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 m 為 0、1 或 2。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中 n 為 0、1 或 2。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中該部分結構(X)係選自包括式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-6)及(X1-7)之組群之結構式：



及



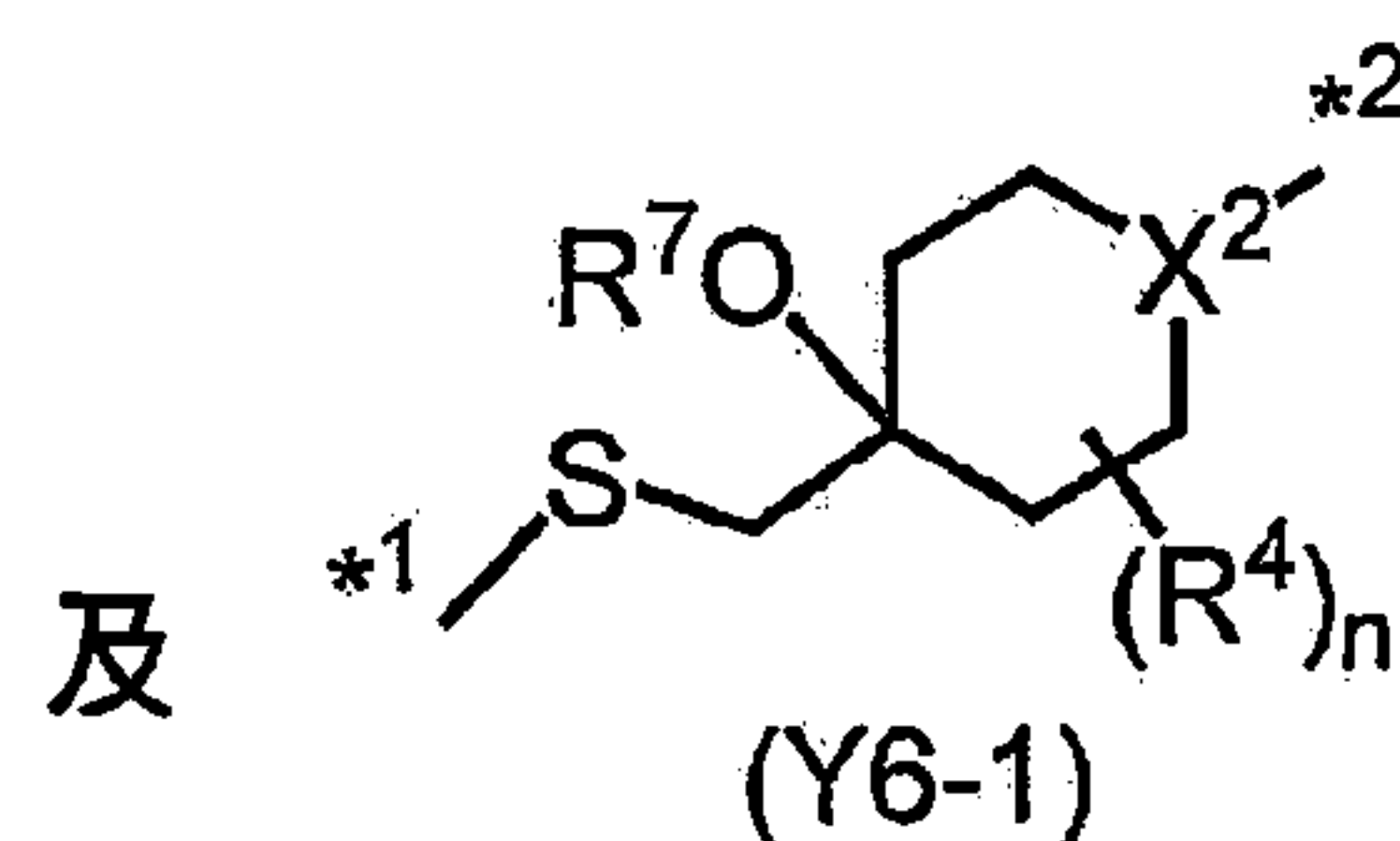
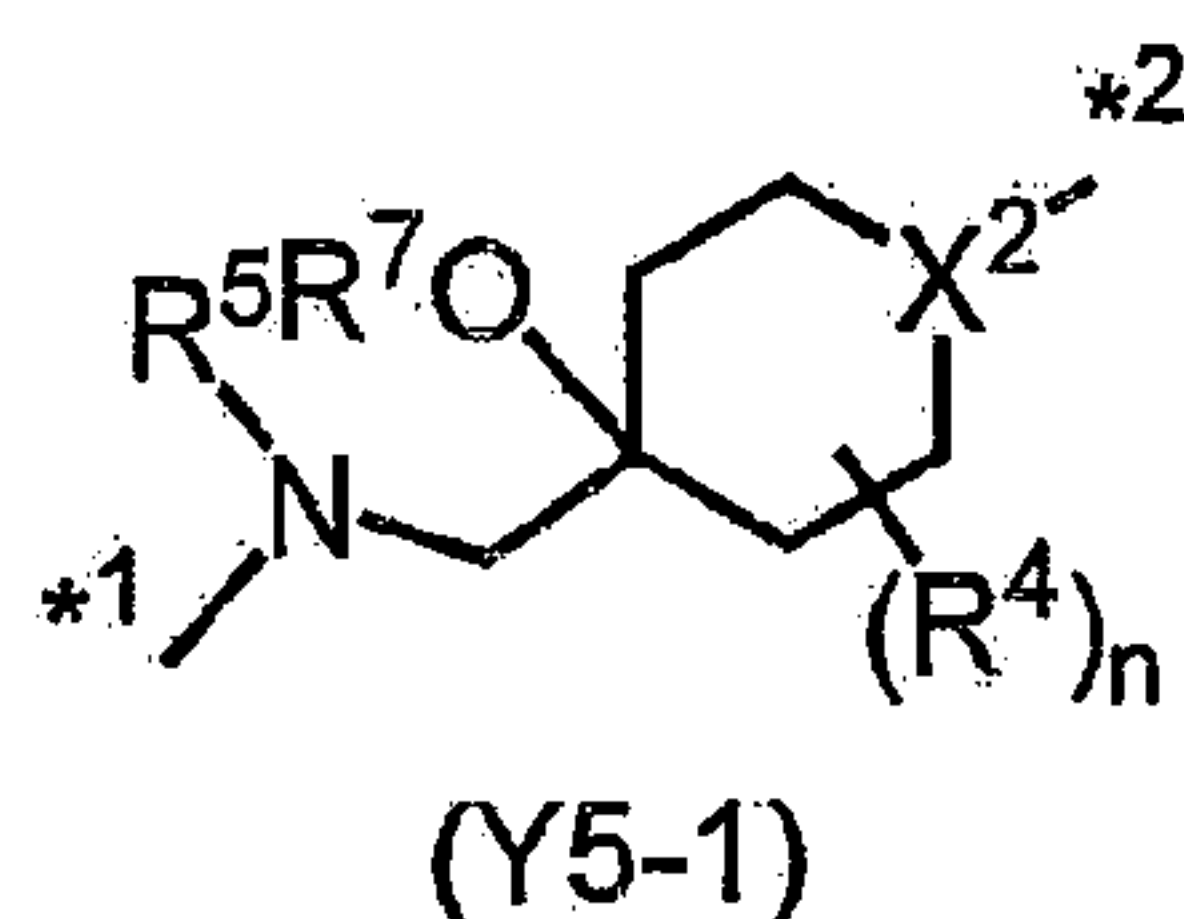
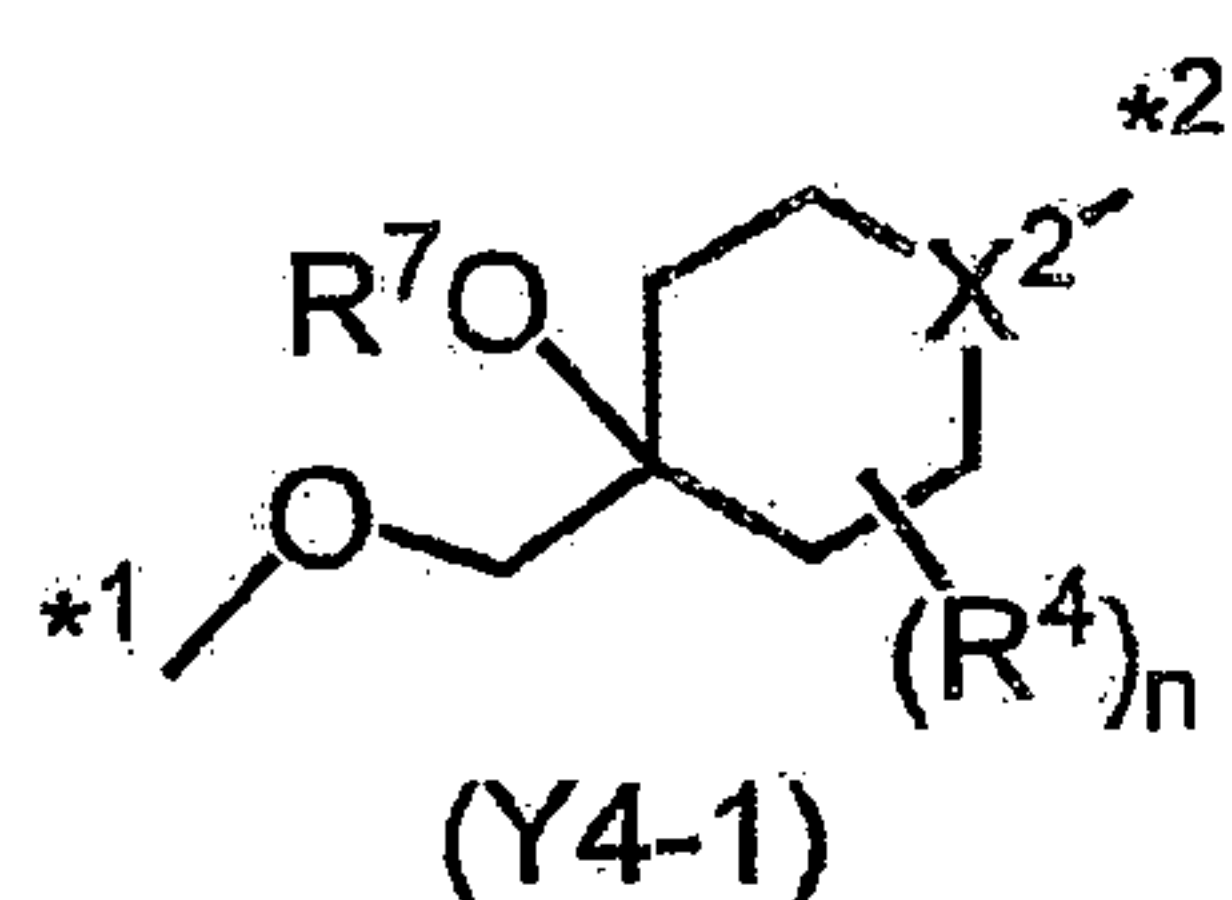
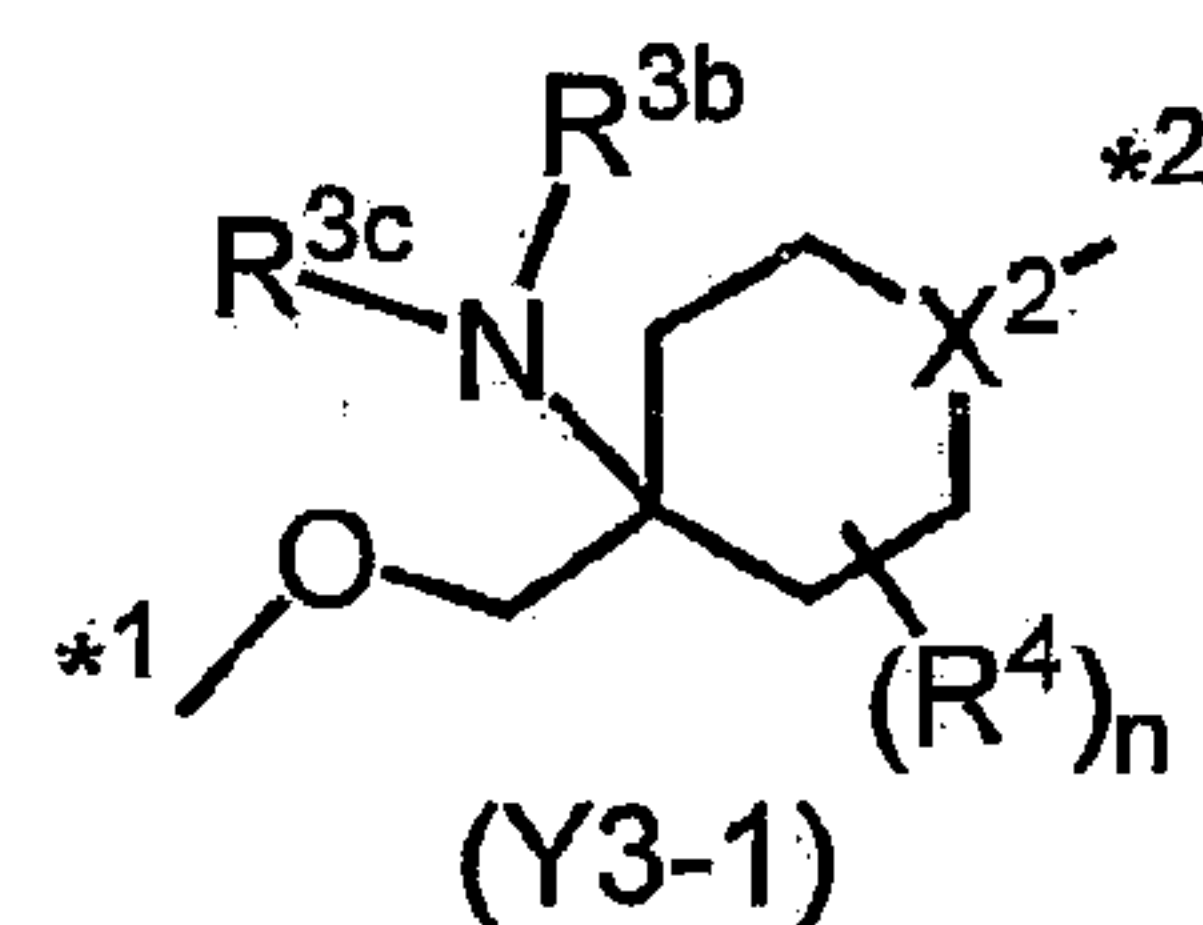
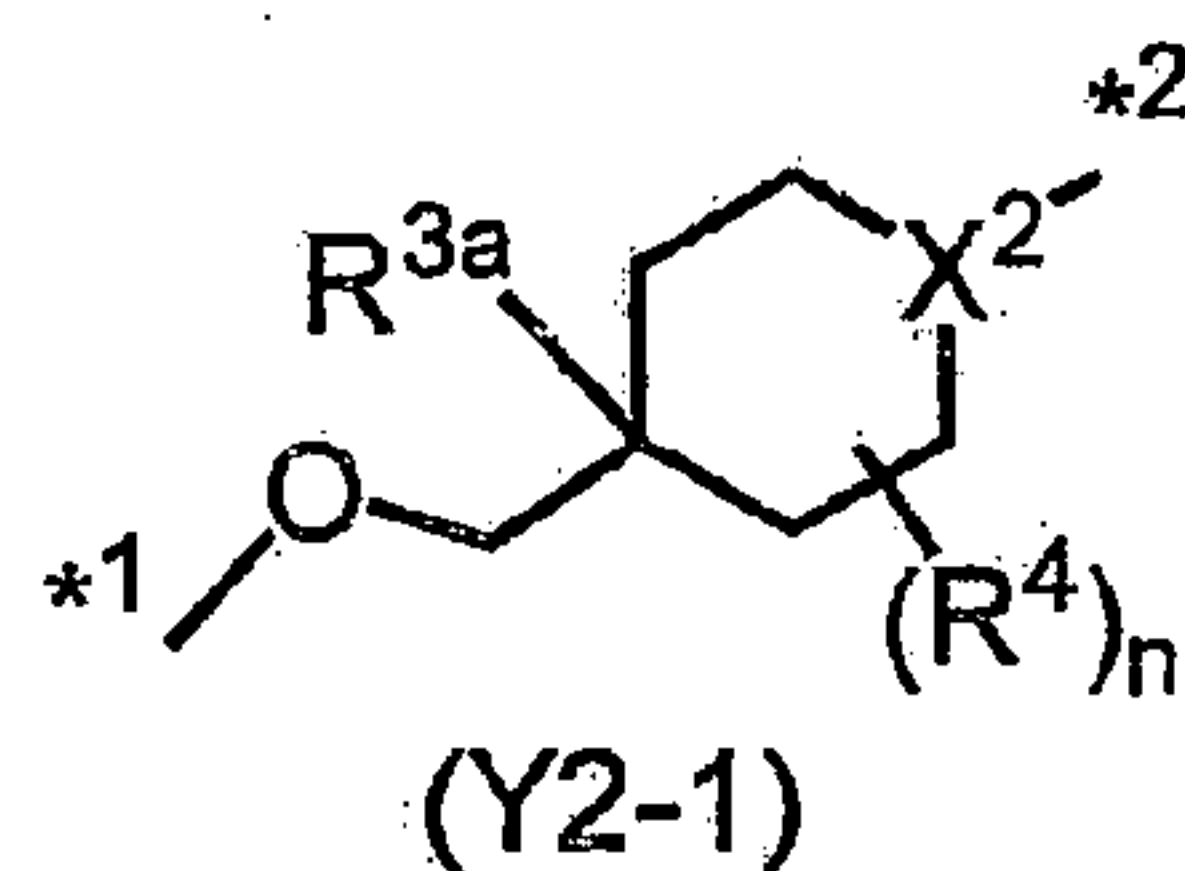
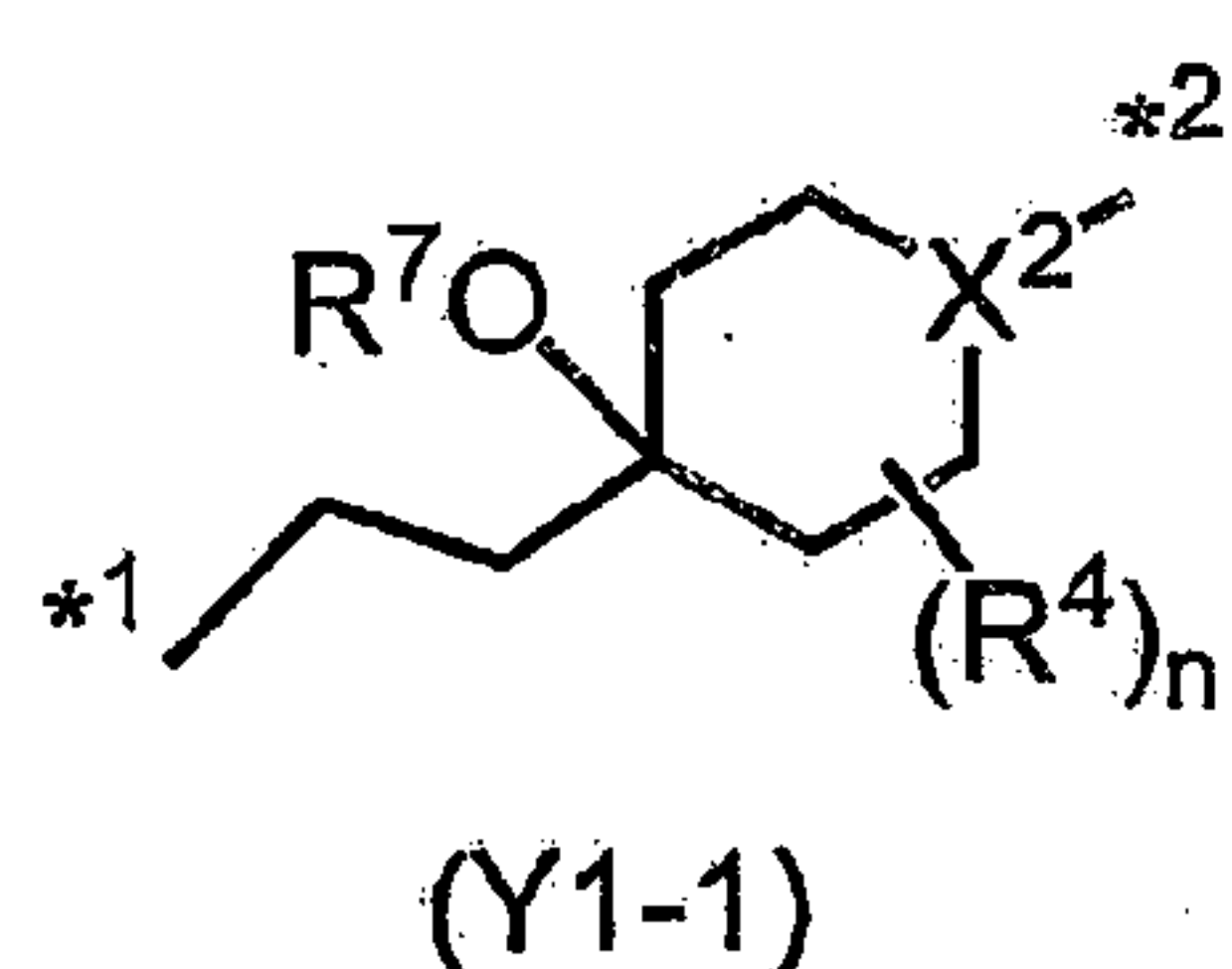
式中*為與 X^1 之鍵結點；

R^1 為氫；

R^2 為取代基選自(1)鹵素或(2) C_{1-6} 烷基；

惟當 R^2 可為多個時，其各個可彼此不同；

該部分結構(Y)係選自包括式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y5-1)、與(Y6-1)之組群之結構：



式中 *1 為與該部分結構(X)之鍵結點；

*2 為與環 A 之鍵結點；

R⁵ 為氫；

R^{3a} 為 (1) 氫或 (2) 鹵素；

R^{3b} 與 R^{3c} 各為氫；

R⁷ 為氫；

R⁴ 為取代基選自 (1) 鹵素、(2) -O-R⁸、(3)

-O-C(=O)-R⁹、或 (4) 氰基；

R⁸ 為 (1) 氫或 (2) C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 為 (1) C₁₋₆ 烷基或 (2) C₁₋₆ 烷氧基；

n 為 0 至 2 之整數；

惟當 n 為 2 時，各 R⁴、R⁸、與 R⁹ 可彼此不同且可經取代於相同碳原子；

X² 為 N 或 CH；

惟當 X² 為 CH 時，該基團之 H 可被如上述定義之 R⁴ 置換，其中，複數個 R⁴ 在通式(1)中可彼此相同或不

同；及

環 A 為可具有獨立選自下列 1 至 3 個基團之苯基或吡啶基：

(a) 鹵素；

(b) 可具有(i)鹵素與(ii) C_{1-6} 烷氧基之 C_{1-6} 烷氧基；或

(c) 可具有 1 或多個相同或不同 C_{1-6} 烷氧基之芳烷基氧基而該 C_{1-6} 烷氧基可具有 1 或多個相同或不同鹵素；或可具 1 至 2 個鹵素之喹啉基。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中該化合物係選自包括下述化合物之組群：

5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5- {[1-(2-氟-4- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5- {[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮、

5-({[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯 乙酯、

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯、

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基環己烷甲腈，及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中該化合物係選自包括下述化合物之組群：

5-{[4-胺基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-胺基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羥基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5-{[4-羥基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮、

5-({[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}胺基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羥基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

碳酸(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-

基酯 乙酯、

乙酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基哌啶-3-基酯、

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基}硫基)-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羥基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[順-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羥基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羥基環己烷甲腈，及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羥基-4-甲氧基環己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮。

11. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 10 項中之任一項所述之化合物或其鹽及藥學上可接受之載體。

12. 一種用於治療結核病之藥劑，其包含申請專利範圍第 1

至 10 項之任一項所述之化合物或其鹽及藥學上可接受之載體。

13. 一種申請專利範圍第 1 至 10 項之任一項所述之化合物或其鹽之用途，係用於製造治療結核病之藥劑。
14. 一種醫藥組成物之用途，該醫藥組成物含有申請專利範圍第 1 至 10 項之任一項所述之化合物或其鹽及藥學上可接受之載體，係用於製造治療結核病之藥劑。