

明 細 書

発明の名称 : 四級アンモニウム塩化合物

技術分野

[0001] 本発明は、 β 2 アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性を有する新規化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、そのような組成物を調製するためのプロセス及び中間体、ならびに肺疾患を処置するためにそのような化合物を用いる方法に関する。

背景技術

[0002] 慢性肺疾患（例えば、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD））の治療には、通例、気管支拡張薬が用いられる。広く使用されている気管支拡張薬としては、 β 2 アドレナリンレセプター（アドレノセプター）アゴニスト（例えば、アルブテロール、フォルモテロール及びサルメテロール）、及びムスカリンレセプターアンタゴニスト（抗コリン作用性化合物（例えば、イプラトロピウム及びチオトロピウム））があり、これらの化合物は、主に吸入により投与される。

[0003] 慢性肺疾患、特にCOPDを治療する目的で、 β 2 アドレナリンレセプターアゴニスト及びムスカリンレセプターアンタゴニストを組み合わせることは、それぞれの薬物を単独で投与する場合に比較して効果が高いことが当該技術分野で公知である。しかしながら、気管支拡張薬は吸入剤として用いられることが多いので、2剤を投与したい場合に、各剤をそれぞれ配合した2つの吸入用デバイスで投与することは服用が煩雑になったり困難になったりする。また、1つの吸入用デバイスに2つの薬物を配合する場合、望ましい処方配合が異なる場合があること、また、互いの薬物同士の化学的又は物理的な作用によって、剤として安定した配合を困難にする場合がある。

[0004] 一方、 β 2 アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプ

ターアンタゴニスト活性の両方を有する化合物は、単一分子でありながら2つの別個の作用様式によって気管支拡張作用を生じる。薬物を2つの作用を有する単一分子とすることで、このような不利益を解消できる。さらに、単一分子とすることで、他の治療剤と共に処方して3剤治療の組み合わせ (triple therapy combination) を作製しやすいため、治療を受ける患者に有益である。薬理的には、投与された肺組織において2つの作用が単一分子の薬物動態に基づくため、これら2つの作用を同調して発現させることができる。さらに、構造デザインによって2剤の併用あるいはそれらの合剤ではなしえない薬物動態特性を付与することで副作用を軽減することができる。このような単一の分子で2つの作用を有する化合物は、例えば特許文献1～6等に報告されている。しかしながら、これらの化合物は本発明で開示された化合物とは構造が明瞭に異なる。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2004/007426号
特許文献2：国際公開第2004/089892号
特許文献3：国際公開第2004/106333号
特許文献4：国際公開第2008/096127号
特許文献5：国際公開第2007/107828号
特許文献6：国際公開第2009/098448号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明の目的は、 $\beta 2$ アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性の両方を有する、四級アンモニウム塩化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

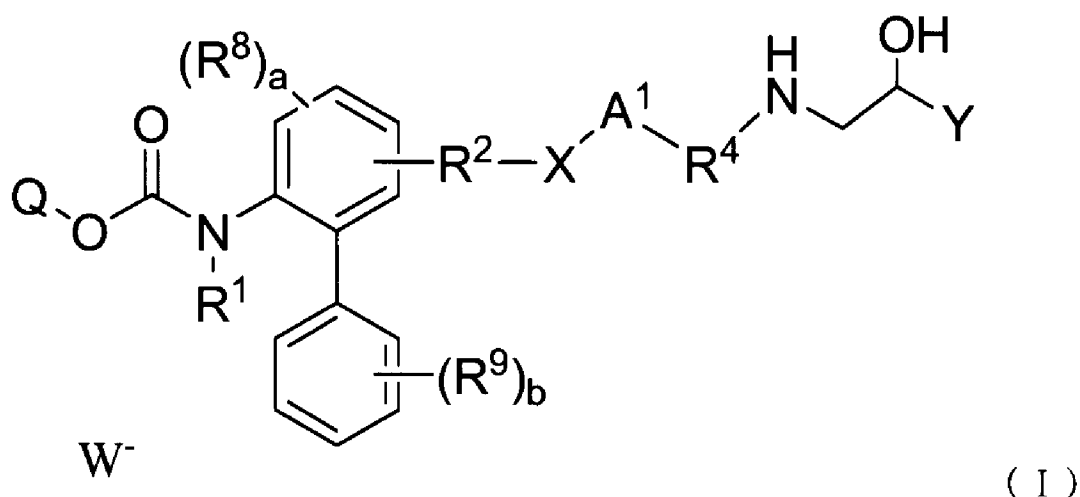
- [0007] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、 $\beta 2$ アド

レナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性の両方を有する新規な四級アンモニウム塩化合物を見出し、本発明に至った。

[0008] すなわち本発明は、下記である。

(1) 一般式 (I)

[化1]



[式中、

R^1 は、水素原子、又は無置換のC 1～C 8アルキル基を表し；

R^2 は、単結合、(無置換もしくは炭素原子が1～2個の酸素原子により置換された)C 1～C 8アルキレン、無置換のC 2～C 4アルケニレン、又は無置換の-O-C 1～C 4アルキレンを表し；

Xは、単結合、-O-、-CONR³-、-NR³CO-、又は-NR³CO-CH₂-O-を表し(ここで、R³は、水素原子、又は無置換のC 1～C 8アルキル基を表す。)；

A¹は、単結合、無置換もしくは(ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、無置換のC 1～C 6アルキル基、無置換のC 3～C 8シクロアルキル基、無置換のC 1～C 6アルコキシ基、無置換のC 3～C 8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換のC 1～C 6アルキルチオ基、無置換のC 3～C 8シクロアルキルチオ基、ア

ミノ基、無置換のモノ（C 1～C 6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換された C 6～C 10アリーレン、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換の C 1～C 6アルキル基、無置換の C 3～C 8シクロアルキル基、無置換の C 1～C 6アルコキシ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換の C 1～C 6アルキルチオ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C 1～C 6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換された 5～10 員のヘテロアリーレン、無置換の C 1～C 4アルキレンー置換もしくは無置換の C 6～C 10アリーレン（この C 6～C 10アリーレンの置換基としては、（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換の C 1～C 6アルキル基、無置換の C 3～C 8シクロアルキル基、無置換の C 1～C 6アルコキシ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換の C 1～C 6アルキルチオ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C 1～C 6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基である。）、無置換の C 1～C 4アルキレンー置換もしくは無置換の 5～10 員ヘテロアリーレン（この 5～10 員ヘテロアリーレンの置換基としては、（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換の C 1～C 6アルキル基、無置換の C 3～C 8シクロアルキル基、無置換の C 1～C 6アルコキシ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換の C 1～C 6アルキルチオ基、無置換の C 3～C 8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C 1～C 6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基である。）、又は無置換もしくは（ハロゲン及び無置換の C 1～C 6アルキル基）か

らなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換された C 3～C 8 シクロアルキレンを表し；

R⁴は、無置換の C 1～C 10 アルキレンを表し；

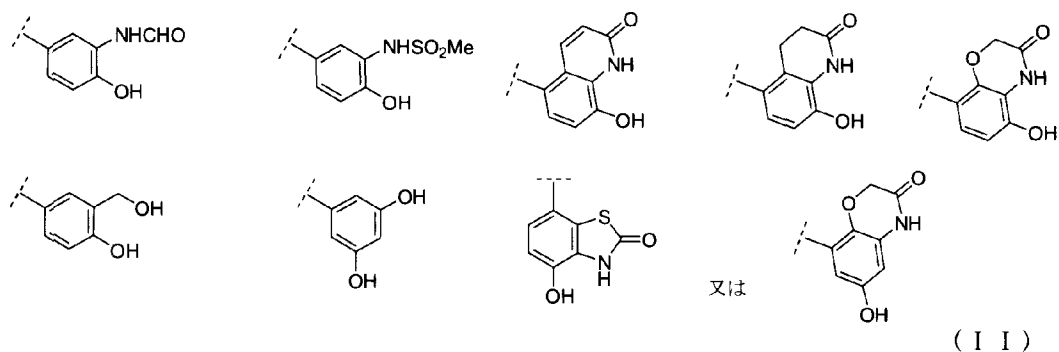
R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、無置換の C 1～C 6 アルキル基、ニトロ基、—NR¹⁰R¹¹（ここで、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、又は無置換の C 1～C 6 アルキル基を表す。）

、無置換の C 1～C 6 アルコキシ基、カルボキシ基、無置換の C 1～C 6 アルコキシカルボニル基、水酸基、トリフルオロメチル基、メルカプト基又は無置換の C 1～C 6 アルキルチオ基を表し；

a 及び b は、それぞれ独立して、0～3 の整数を表し；

Y は式 (I I)

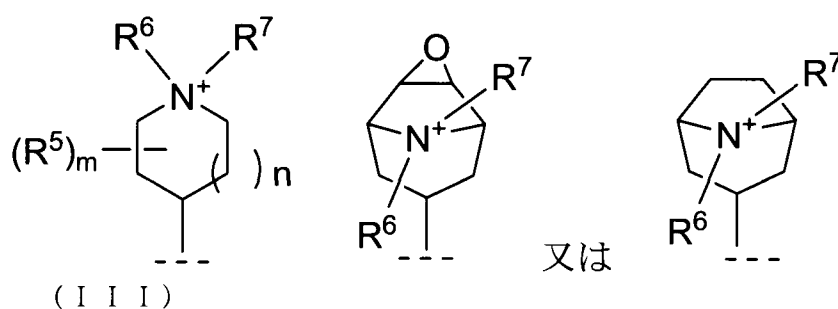
[化2]



で表される基を表し；

Q は、式 (I I I)

[化3]



(式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、無置換もしくは(ハロゲン原子、水酸基、及び無置換のC1～C6アルコキシ基)からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されたC1～C6アルキル基、又は無置換もしくは(ハロゲン原子、水酸基、無置換のC1～C6アルキル基、及び無置換のC1～C6アルコキシ基)からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されたC8～C10フェノキシアルキル基を表し、

R^5 は、無置換もしくは(ハロゲン原子、水酸基、及び無置換のC1～C6アルコキシ基)からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されたC1～C6アルキル基を表し、あるいは

R^5 、 R^6 、及び R^7 は任意の2つが結合して環を形成してもよく、

n は0～2の整数を表し、

m は0～3の整数を表す。)を表し；

W⁻は陰イオンを表す。]

で表される四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) R^2 、X、及び A^1 が、下記の(i)～(iv)のいずれかである、(1)に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(i) R^2 が、単結合、(炭素原子が1個の酸素原子により置換された)C1～C4アルキレン、無置換のC1～C8アルキレン、又は無置換の-O-C1～C4アルキレン；Xが-O-； A^1 が単結合又は無置換のフェニレンを表す。

(ii) R^2 が無置換のC1～C4アルキレン、無置換のC2～C4アルケニレン、又は無置換の-O-C1～C4のアルキレン；Xが-CONR³-； A^1 が単結合、無置換のフェニレン、無置換のC1～C4アルキレン-無置換のフェニレン、又は無置換のC6～C8のシクロアルキレンを表す。

(iii) R^2 が無置換のC1～C4アルキレン；Xが-NR³CO-又は-NR³CO-CH₂-O-； A^1 が無置換のフェニレンを表す。

(iv) R^2 、X、 A^1 が単結合を表す。

(3) R^2 、X、 A^1 、及び R^4 が、下記の(v)～(xviii)のいずれか

である、(1)に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(v) R^2 が単結合；Xが $-O-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンを表す。

(v i) R^2 が(無置換もしくは炭素原子が1個の酸素原子により置換された) $C_1 \sim C_8$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンを表す。

(v i i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(v i i i) R^2 が $-O-$ 無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(i x) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレンを表す。

(x) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンー無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換の $C_6 \sim C_8$ シクロアルキレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i i i) R^2 が無置換の $-O-C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i v) R^2 が無置換の $C_2 \sim C_4$ アルケニレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x v) R^2 が無置換の $C_2 \sim C_4$ アルケニレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンー無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim$

C₄アルキレンを表す。

(x v i) R²が無置換のC₁～C₄アルキレン；Xが—NR³CO—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v i i) R²が無置換のC₁～C₄アルキレン；Xが—NR³CO—CH₂—O—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v i i i) R²が単結合；Xが単結合；A¹が単結合；R⁴が無置換のC₁～C₈アルキレンを表す。

(4) R²が、（無置換もしくは炭素原子が1個の酸素原子により置換された）C₁～C₆アルキレン、又は無置換の—O—C₁～C₄アルキレン；

Xが、—CONR³—、又は—NR³CO—CH₂—O—；

A¹が、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、無置換のC₁～C₄アルキル基、無置換のC₁～C₄アルコキシ基、及びトリフルオロメチル基）からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換された（C₆～C₁₀アリーレン又は5～10員のヘテロアリーレン）；及び

R⁴が、無置換のC₁～C₆アルキレンである、

(1) に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) R²が、無置換のC₁～C₆アルキレン；

Xが、—CONR³—；

A¹が、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、無置換のC₁～C₄アルキル基、無置換のC₁～C₄アルコキシ基、及びトリハロメチル基）からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換された（フェニレン又はナフチレン）；及び

R⁴が、無置換のC₁～C₆アルキレンである、

(1) に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) R²が、無置換のC₁～C₆アルキレン；

Xが、—CONH—；

A¹が、無置換もしくはハロゲン及びメトキシ基からなる群から選ばれる1～

2個の置換基で置換されたフェニレン；及び

R⁴が、置換もしくは無置換のC 1～C 6アルキレンである、

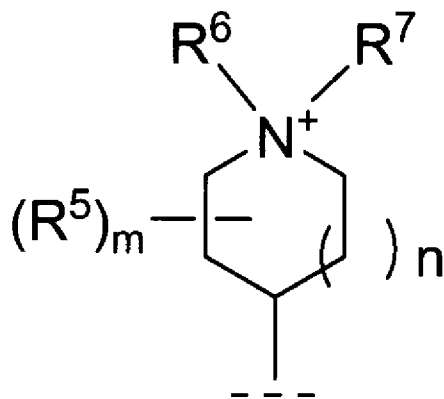
(1) に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7) R¹が、水素原子を表し、

aが0の整数を表す、(1)～(6)のいずれかに記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) Qが

[化4]



で表される基であって、

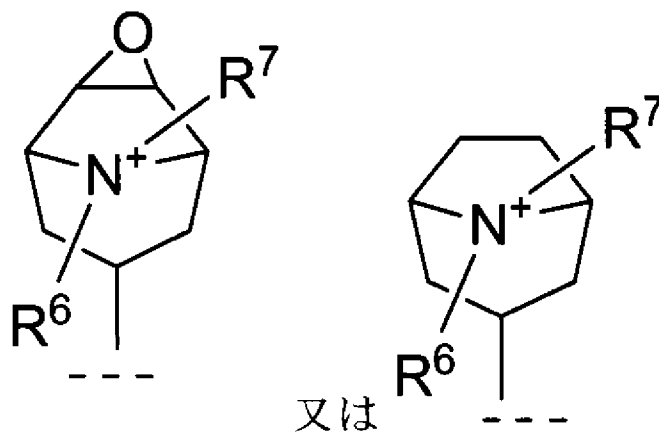
R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、メチル基又はフェノキシエチル基を表し、

nは1の整数を表し、

mは0の整数を表す、(7)に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) Qが、

[化5]

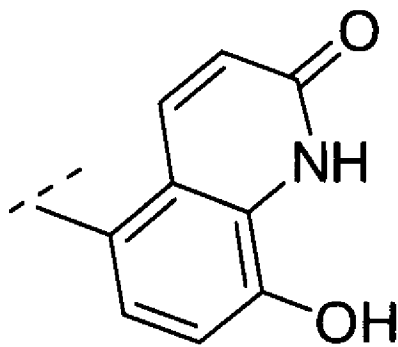


で表される基であって、

R^6 及び R^7 は、メチル基を表す、(7)に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) Yが

[化6]



である、(1)～(9)のいずれかに記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) (1)～(10)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(12) (1)～(10)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、 $\beta 2$ アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性を有する医薬組成物。

(13) (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肺疾患の予防剤又は治療剤。

(14) 前記肺疾患が、慢性閉塞性肺疾患又は喘息である、(13)に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する予防剤又は治療剤。

発明の効果

[0009] 本発明の式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩類は、優れた β 2 アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性を有することから、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 又は喘息等の炎症性疾患の予防薬及び治療薬として有用である。本発明の化合物は、分子の末端部分に四級アンモニウム構造を配置することにより、高い気管支拡張作用を有する。さらに、作用持続性に優れ、唾液抑制などの副作用が低く、安定性および製造容易性をも併せ持つことが可能である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の一般式 (I) で示される化合物の各基については、次のように定義される。各基における表記の順は、式 (I) において結合している順を表す。例えば、 A^1 の「C1 ~ C4 アルキレンー置換もしくは無置換のアリーレン」は、左端の「C1 ~ C4 アルキレン」が X に、右端の「置換もしくは無置換のアリーレン」が R^4 に結合し、「C1 ~ C4 アルキレン」と「置換もしくは無置換のアリーレン」が結合している基を表す。また、炭素原子の右にある数字が炭素数の数を表し、例えば「C1 ~ C6」であれば「炭素数 1 ~ 6」のものを表す。

[0011] R^1 における「C1 ~ C8 アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 8 個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチル

ブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、イソヘプチル基、オクチル基、及びイソオクチル基等を表し、中でも、炭素数1~4個のものが好ましく、メチル基又はエチル基が特に好ましい。

[0012] R^1 としては、水素が好ましい。

[0013] R^2 における「C1~C8アルキレン」とは、炭素数1~8個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、tert-ブチレン、ペンチレン、ネオペンチレン、イソペンチレン、1,2-ジメチルプロピレン、ヘキシレン、イソヘキシレン、1,1-ジメチルブチレン、2,2-ジメチルブチレン、オクチレン、及びノニレン等を表し、中でも、炭素数1~6個、さらには炭素数2~5個のものが好ましく、エチレン、プロピレン、又はブチレンが特に好ましい。なお、 R^2 におけるC1~C8のアルキレンは、化学的に可能な任意の位置で、炭素原子が1~2個の酸素原子で置換されていてもよい。炭素原子が酸素原子で置換されているとは、炭素原子にオキシ基が結合していること（-C(=O)-）を意味する。

[0014] R^2 における「C2~C4アルケニレン」とは、不飽和二重結合を含む炭素鎖を意味し、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、及び2-メチルー1-プロペニレン等を表し、ビニレン、又はプロペニレンが好ましい。

[0015] R^2 の「-O-C1~C4アルキレン」における、「C1~C4アルキレン」とは、炭素数1~4個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、及びブチレン等を表す。「-O-C1~C4アルキレン」として、好ましいものは-O-エチレン、-O-プロピレン、又は-O-ブチレンである。

[0016] R^2 としては、無置換のC1~C6アルキレンが好ましく、特にエチレン、プロピレン、又はブチレンが好ましい。

[0017] Xの各基の中で、「CO」はカルボニル基を表す。

[0018] Xの R^3 における「C1~C8アルキル基」とは、炭素数1~8個を有する

直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、イソヘプチル基、オクチル基、及びイソオクチル基等を表し、中でも、炭素数1~4個のものが好ましく、メチル基、又はエチル基が特に好ましい。

[0019] Xとしては、-O-、又は-CONR³-が好ましく、特に好ましくは-O-、又は-CONH-である。

[0020] A¹における「C6~C10アリーレン」とは、C6~C10の芳香族炭化水素環を意味し、具体的には、フェニレン、及びナフチレン等の炭化水素環アリーレンを表し、好ましくはフェニレン、又はナフチレンである。

[0021] A¹における「5~10員ヘテロアリーレン」とは、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含んでいる、5~10員の芳香族複素環を意味し、具体的には、ピリジレン、チエニレン、チアゾリレン、ベンゾチアゾリレン、及びベンゾチオフェニレン等を表し、好ましくは、チエニレン、又はピリジレンである。

[0022] A¹の「C1~C4アルキレンー置換もしくは無置換のC6~C10アリーレン」における、「C1~C4アルキレン」とは、炭素数1~4個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、及びブチレン等を表し、中でも、メチレン、又はエチレンが好ましい。「C6~C10アリーレン」とは、C6~C10の芳香族炭化水素環を意味し、具体的には、フェニレン、及びナフチレン等が挙げられ、好ましくはフェニレンである。

[0023] A¹の「C1~C4アルキレンー置換もしくは無置換の5~10員ヘテロアリーレン」における、「C1~C4アルキレン」とは、炭素数1~4個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、及びブチレン等を表し、中でも、メチレン

、又はエチレンが好ましい。「5～10員ヘテロアリーレン」とは、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでいる5～10員の芳香族複素環を意味し、具体的にはピリジレン、チエニレン、チアゾリレン、ベンゾチアゾリレン、及びベンゾチオフェニレン等を表し、好ましくは、チエニレンである。

[0024] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₃～C₈シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、C₁～C₆アルキルチオ基、C₃～C₈シクロアルキルチオ基、アミノ基、モノ(C₁～C₆アルキル)アミノ基、及びジ(C₁～C₆アルキル)アミノ基等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、又はトリフルオロメチル基である。

[0025] A¹の「C₃～C₈シクロアルキレン」としては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、及びシクロヘキシレン等が挙げられ、具体的にはシクロヘキシレンが好ましい。

[0026] A¹における「C₃～C₈シクロアルキレン」の置換基としては、ハロゲン及びC₁～C₆アルキル基が挙げられ、好ましくはメチル基である。

[0027] A¹における「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」又は「C₃～C₈シクロアルキレン」の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子等を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子である。

[0028] A¹における「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」又は「C₃～C₈シクロアルキレン」の置換基としての「C₁～C₆アルキル基」とは、炭素数1～6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチ

ル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、及びヘキシル基等を表し、好ましくはメチル基、又はエチル基である。

[0029] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「C₃～C₈シクロアルキル基」とは、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル等の環状のアルキル基を意味し、好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基である。

[0030] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「C₁～C₆アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、1-エチルプロポキシ、及び2-プロピルブトキシ等のC₁～C₆の直鎖、又は分枝状のアルコキシ基を意味し、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、又はイソプロポキシ基である。

[0031] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「C₃～C₈シクロアルキルオキシ基」とは、前記C₃～C₈シクロアルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、又はシクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0032] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「C₁～C₆アルキルチオ基」とは、前記C₁～C₆アルキル基とチオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルチオ基、又はエチルチオ基等が挙げられる。

[0033] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「C₃～C₈シクロアルキルチオ基」とは、前記C₃～C₈シクロアルキル基とチオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピルチオ基等が挙げられる。

[0034] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「モノ（C₁～C₆アルキル）アミノ基」とは、C₁～C₆アルキル基で一置

換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、メチルアミノ基等が挙げられる。

[0035] A¹における「アリーレン」又は「ヘテロアリーレン」の置換基としての「ジ(C₁~C₆アルキル)アミノ基」とは、同一又は異なるC₁~C₆アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

[0036] A¹としては、無置換もしくは(ハロゲン、水酸基、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、及びトリフルオロメチル基)からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されたフェニレンが好ましく、さらに、無置換もしくはハロゲン原子及びメトキシ基からなる群から選ばれる1~2個の置換基で置換されたフェニレンが好ましい。

[0037] R⁴における「C₁~C₁₀アルキレン」とは、炭素数1~10個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、イソブチレン、ヘキシレン、tert-ブチレン、1,1-ジメチルエチレン、ヘキシレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルブチレン、1-エチルブチレン、2-エチルブチレン、イソヘプチレン、オクタレン、イソオクタレン、及びノニレン等を表し、中でも、炭素数1~5個のものが好ましく、メチレン、エチレン、プロピレン、又は1,1-ジメチルエチレンが特に好ましい。

[0038] R⁸及びR⁹における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子等を意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が挙げられる。

[0039] R⁸及びR⁹における「C₁~C₆アルキル基」とは、炭素数1~6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-

2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、及び2-エチルブチル基等を表し、中でも、炭素数1~4個のものが好ましく、メチル基、又はエチル基が特に好ましい。

[0040] R⁸及びR⁹の「R¹⁰、R¹¹」における「C1~C6アルキル基」とは、炭素数1~6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、及び2-エチルブチル基等を表し、中でも、炭素数1~4個のものが好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0041] R⁸及びR⁹における「C1~C6アルコキシ基」とは、炭素数1~6個を有するアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基、及びイソヘキシルオキシ基等を表し、中でも、炭素数1~4個のものが好ましく、メトキシ基、又はエトキシ基が最も好ましい。

[0042] R⁸及びR⁹における「C1~C6アルコキシカルボニル基」としては、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、及びヘキシルオキシカルボニル基等を表し、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、又はイソプロポキシカルボニル基であり、さらに好ましくは、メトキシカルボニル基である。

[0043] R⁸及びR⁹における「C1~C6アルキルチオ基」とは、炭素数1~6個

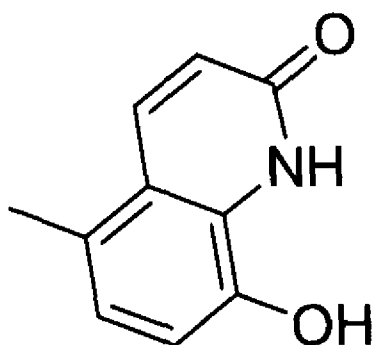
を有するアルキルチオ基を意味し、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、及びイソヘキシルチオ基等を表し、中でも、炭素数1～4個のものが好ましく、メチルチオ基、又はエチルチオ基が最も好ましい。

[0044] R^8 及び R^9 としては、それぞれ独立してハロゲン原子又は水酸基が好ましい。

[0045] a 及び b は、それぞれ独立して0～3の整数を表し、 a 及び b は、それぞれ0又は1が好ましい。なお、 a 又は b が0のときは、 R^8 又は R^9 としての置換基は何も存在しないことを表す。

[0046] Y としては、

[化7]



が好ましい。

[0047] Q の、 R^6 及び R^7 における「 $C1\sim C6$ アルキル基」とは、炭素数1～6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、又は2,2-ジメチルブチル基等を表し、中でも、炭素数1～4個のものが好ましく、メチル基、又はエチル基が特に好ましい。

- [0048] R^6 及び R^7 における「C8～C10フェノキシアルキル基」とは、フェノキシ基とC2～C4アルキル基からなる基を意味し、具体的にはフェノキシエチル基、フェノキシプロピル基、又はフェノキシブチル基等を表し、中でも、フェノキシエチル基、又はフェノキシプロピル基が特に好ましい。
- [0049] R^6 及び R^7 における「C1～C6アルキル基」又は「C8～C10フェノキシアルキル基」の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子等を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子である。
- [0050] R^6 及び R^7 における「C8～C10フェノキシアルキル基」の置換基としての「C1～C6アルキル基」とは、炭素数1～6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、又はヘキシル基等を表し、好ましくはメチル基、又はエチル基である。
- [0051] R^6 及び R^7 における「C1～C6アルキル基」又は「C8～C10フェノキシアルキル基」の置換基としての「C1～C6アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、1-エチルプロポキシ、及び2-プロピルブトキシ等のC1～C6の直鎖、又は分枝状のアルコキシ基を意味し、好ましくはメトキシ基である。
- [0052] R^6 及び R^7 における「C1～C6アルキル基」の置換基としては、ハロゲン原子、又は水酸基が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子である。
- [0053] R^5 における「C1～C6アルキル基」とは、炭素数1～6個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘ

キシル基、1, 1-ジメチルブチル基、又は2, 2-ジメチルブチル基等を表し、中でも、炭素数1～4個のものが好ましく、メチル基、又はエチル基が特に好ましい。

[0054] 「 R^5 、 R^6 、及び R^7 は任意の2つが結合して環を形成してもよい」とは、例えば、 R^6 と R^7 が結合して、ブチレン、ペンチレン、又はヘキシレンを形成することである。好ましくは、ペンチレン、又はヘキシレンである。あるいは、例えば、 R^5 が R^6 又は R^7 と結合して、元のヘテロ環と合わせてアザビシクロ環またはアザトリシクロ環を形成することである。そのようなアザビシクロ環としてはキヌクリジン環がある。

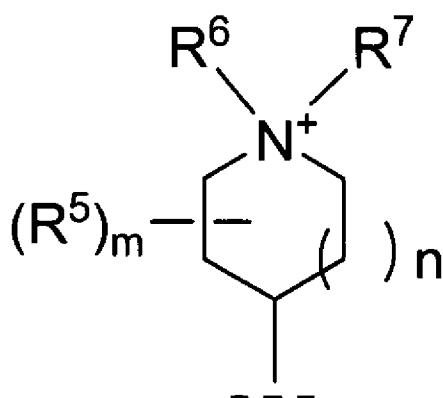
[0055] R^6 及び R^7 としては、それぞれ独立して、メチル基、又はC2フェノキシアルキル基であることが好ましい。

[0056] n は0～2の整数を表し、1が好ましい。

[0057] m は0～3の整数を表し、0が好ましい。なお、 m が0のときは、 R^5 としての置換基は何も存在しないことを表す。

[0058] Qが、

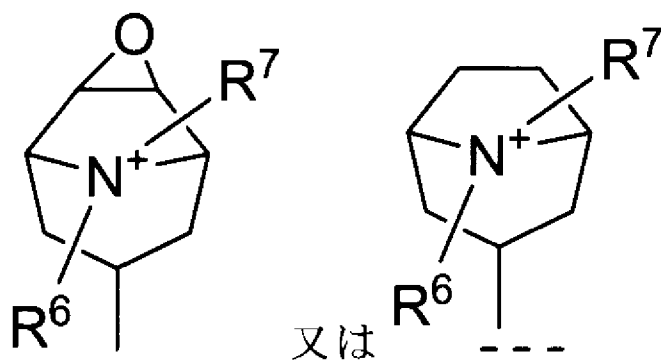
[化8]



であるときは、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、メチル基を表し、 n は1の整数を表し、 m は0の整数を表すことが特に好ましい。

[0059] さらに、Qが、

[化9]



であるときは、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、メチル基を表すことが特に好ましい。

[0060] 「 W^- 」として表される陰イオンとしては、具体的にはフッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、炭酸イオン、酢酸イオン、乳酸イオン、酒石酸イオン、安息香酸イオン、クエン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、メチル硫酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トールエンスルホン酸イオン、イセチオン酸イオン、アジピン酸イオン、エタン-1, 2-ジスルホン酸イオン、1, 5-ナフタレンジスルホン酸イオン、ナフタレン-2-スルホン酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、マロン酸イオン、フマル酸イオン、コハク酸イオン、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸イオン、フタル酸イオン、ソルビン酸イオン、オレイン酸イオン及びグルクロン酸イオン等が挙げられ、中でも、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、乳酸イオン、酒石酸イオン、安息香酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トールエンスルホン酸イオン、アジピン酸イオン、エタン-1, 2-ジスルホン酸イオン、1, 5-ナフタレンジスルホン酸イオン、ナフタレン-2-スルホン酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、マロン酸イオン、フマル酸イオン、コハク酸イオン、1-ヒドロキシ-2-ナ

フトエ酸イオン又はグルクロン酸イオンが好ましい。

[0061] 式 (I) で表される四級アンモニウム塩化合物においては、上記の選択肢を有する各基の定義及び好ましい基、又は好ましい基同士を互いに組み合わせたものはまた好ましい化合物である。

[0062] また、下記の化合物も、より好ましい四級アンモニウム塩化合物である。

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [3-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [3-ブromo-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [2-ブromo-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-

フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン
- 1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ} メチル) - 3-メチルフェニル] カルバモイル} エチル) - 2-
フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン
- 1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ} メチル) - 2-メチルフェニル] カルバモイル} エチル) - 2-
フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン
- 1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ} メチル) - 3-メトキシフェニル] カルバモイル} エチル) - 2-
フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジ
ン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ} メチル) - 2-メトキシフェニル] カルバモイル} エチル) - 2-
フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジ
ン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [3-フルオロ-4- ({ [(2R) - 2-ヒドロ
キシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-
-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) - 2-
フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジ
ン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [2-フルオロ-4- ({ [(2R) - 2-ヒドロ

キシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(2-{[2-フルオロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(2-{[2-クロロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(2-{[2-ブromo-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(2-{[2, 5-ジフルオロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(2-{[6-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)ナフタレン-2-イル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン

ー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（2ー{ [2ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ベンゾチオフェンー5ーイル] カルバモイル} エチル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）ー1， 1ージメチルピペリジンー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（2ー{ [5ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ー2ーメトキシフェニル] カルバモイル} エチル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）ー1， 1ージメチルピペリジンー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（2ー{ [4ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）フェニル]（メチル）カルバモイル} エチル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）ー1， 1ージメチルピペリジンー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（2ー{ [5ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）チオフェンー2ーイル] カルバモイル} エチル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）ー1， 1ージメチルピペリジンー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（2ー{ [5ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ピリジンー2ーイル] カルバモイル} エチル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）ー1， 1ージメチルピペリジンー1ーイウム、

4ー（{ [5ー（3ー{ [4ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル

] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [3-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [3-ブromo-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [2-ブromo-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -3-メチルフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -2-メチルフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -3-メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -2-メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [3-フルオロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [2-フルオロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (3- { [2-フルオロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル

} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [2 - クロロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [2 - ブロモ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [6 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) ナフタレン - 2 - イル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [5 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) ピリジン - 2 - イル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [2 - クロロ - 5 - エトキシ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

4 - ({ [5 - (3 - { [3 - エトキシ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロ

キシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}]ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(3-{[3-クロロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}]ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(3-{[2-クロロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}]ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(3-{[3-ブロモ

ー4ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキ
 ソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）フェ
 ニル] カルバモイル} プロピル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル}
 オキシ）ー9， 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3. 3.
 1. 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウム、

（1R， 2R， 4S， 5S， 7S）ー7ー（{ [5ー（3ー{ [2ーブロモ
 ー4ー（{ [（2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキ
 ソー1， 2ージヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）フェ
 ニル] カルバモイル} プロピル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル}
 オキシ）ー9， 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3. 3.
 1. 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウム、

（1R， 2R， 4S， 5S， 7S）ー7ー（{ [5ー（3ー{ [4ー（{ [（
 （2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ー
 ジヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ー3ーメチルフェ
 ニル] カルバモイル} プロピル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル}
 オキシ）ー9， 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3. 3.
 1. 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウム、

（1R， 2R， 4S， 5S， 7S）ー7ー（{ [5ー（3ー{ [4ー（{ [（
 （2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ー
 ジヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ー2ーメチルフェ
 ニル] カルバモイル} プロピル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル}
 オキシ）ー9， 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3. 3.
 1. 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウム、

（1R， 2R， 4S， 5S， 7S）ー7ー（{ [5ー（3ー{ [4ー（{ [（
 （2R）ー2ーヒドロキシー2ー（8ーヒドロキシー2ーオキソー1， 2ー
 ジヒドロキノリンー5ーイル）エチル] アミノ} メチル）ー3ーメトキシフ
 ェニル] カルバモイル} プロピル）ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル
 } オキシ）ー9， 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3. 3

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (3 - { [4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - メトキシフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (3 - { [2 - フルオロ - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (3 - { [2 - フルオロ - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (3 - { [2 - クロロ - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5

ーメトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル]
カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
クロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) -7- ({ [5- (3- { [2-ブロモ
-4- ({ [(2 R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
ソー1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5
-メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル]
カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
クロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) -7- ({ [5- (3- { [6- ({ [
(2 R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソー1, 2-
ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) ナフタレン-2-
イル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル}
オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3,
1, 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) -7- ({ [5- (2- { [4- ({ [
(2 R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソー1, 2-
ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバ
モイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9,
9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナ
ン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) -7- ({ [5- (2- { [3-クロロ
-4- ({ [(2 R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
ソー1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェ
ニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オ
キシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1
, 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) -7- ({ [5- (2- { [2-クロロ

—4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキ
 ソー1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ } メチル) フェ
 ニル] カルバモイル } エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル } オ
 キシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1
 . 0^{2, 4}] ノナン—9—イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) —7— ({ [5— (2— { [3—ブロモ
 —4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキ
 ソー1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ } メチル) フェ
 ニル] カルバモイル } エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル } オ
 キシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1
 . 0^{2, 4}] ノナン—9—イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) —7— ({ [5— (2— { [2—ブロモ
 —4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキ
 ソー1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ } メチル) フェ
 ニル] カルバモイル } エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル } オ
 キシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1
 . 0^{2, 4}] ノナン—9—イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) —7— ({ [5— (2— { [4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキ
 ソー1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ } メチル) —3—メチルフェ
 ニル] カルバモイル } エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル } オ
 キシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1
 . 0^{2, 4}] ノナン—9—イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) —7— ({ [5— (2— { [4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキ
 ソー1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ } メチル) —2—メチルフェ
 ニル] カルバモイル } エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル } オ
 キシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [3 - フルオロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [2 - フルオロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [2 - フルオロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) -

5-メトキシフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル]
カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
クロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [2-クロロ
-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
ソー1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5
-メトキシフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カ
ルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシク
ロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [2-ブromo
-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
ソー1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5
-メトキシフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カ
ルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシク
ロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [3-エトキ
シー-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オ
キソー1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フ
ェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル}
オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3,
1, 0^{2,4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [6- ({ [
(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソー1, 2-
ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) ナフタレン-2-
イル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オ
キシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1,
0^{2,4}] ノナン-9-イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [4- ({ [

(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [3 - クロロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [2 - クロロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [3 - ブロモ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [2 - ブロモ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メチルフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3.

1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3

. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - メトキシフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3

. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フ

エニル] カルバモイル} プロピル) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル
 } オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3
 . 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7- ({ [4- (3- { [2-フルオ
 ロー-4- ({ [(2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オ
 キソー-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フ
 エニル] カルバモイル} プロピル) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル
 } オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3
 . 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7- ({ [4- (3- { [2-フルオ
 ロー-4- ({ [(2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オ
 キソー-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -
 5-メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2-フェニルフェニル
] カルバモイル} オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリ
 シクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7- ({ [4- (3- { [2-クロロ
 -4- ({ [(2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
 ソー-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) - 5
 -メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2-フェニルフェニル]
 カルバモイル} オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
 クロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7- ({ [4- (3- { [2-ブロモ
 -4- ({ [(2 R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
 ソー-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) - 5
 -メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2-フェニルフェニル]
 カルバモイル} オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
 クロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7- ({ [4- (3- { [6- ({ [

(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) - ナフタレン - 2 - イル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 9 - イウム、

(1 R, 3 R) - 3 - ({ [5 - (3 - { [2 - クロロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 8, 8 - ジメチル - 8 - アザトリシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イウム、

4 - ({ [5 - (4 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} ブチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (4 - { [4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} ブチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 9 - イウム、

4 - ({ [5 - (4 - { [2 - クロロ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル} ブチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウム、

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 7 - ({ [5 - (4 - { [2 - クロロ

－4－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒドロキシ－2－オキ
 ソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミノ} メチル）－5
 －メトキシフェニル] カルバモイル} ブチル）－2－フェニルフェニル] カ
 ルバモイル} オキシ）－9， 9－ジメチル－3－オキサ－9－アザトリシク
 ロ [3， 3， 1， 0^{2, 4}] ノナン－9－イウム、

4－（ { [4－（3－ { [4－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8
 －ヒドロキシ－2－オキソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル
] アミノ} メチル）フェニル] カルバモイル} プロピル）－2－フェニルフ
 ェニル] カルバモイル} オキシ）－1， 1－ジメチルピペリジン－1－イウ
 ム、

4－（ { [5－（2－ { [4－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8
 －ヒドロキシ－2－オキソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル
] アミノ} メチル）フェニル] カルバモイル} エチル）－2－フェニルフェ
 ニル] カルバモイル} オキシ）－1－メチル－1－（2－フェノキシエチル
 ）ピペリジン－1－イウム、

4－ [（ {5－ [（8－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒド
 ロキシ－2－オキソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミ
 ノ} オクチル）オキシ] －2－フェニルフェニル] カルバモイル）オキシ]
 －1， 1－ジメチルピペリジン－1－イウム、

4－ [（ {5－ [（6－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒド
 ロキシ－2－オキソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミ
 ノ} ヘキシル）オキシ] －2－フェニルフェニル] カルバモイル）オキシ]
 －1， 1－ジメチルピペリジン－1－イウム、

4－ [（ {5－ [（9－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒド
 ロキシ－2－オキソー1， 2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミ
 ノ} ノニル）オキシ] －2－フェニルフェニル] カルバモイル）オキシ] －
 1， 1－ジメチルピペリジン－1－イウム、

4－ [（ {5－ [（4－（ { [（2 R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒド

ロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ブチル) オキシ] -2-フェニルフェニル] カルバモイル) オキシ] -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- (3- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} プロピル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- (2- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- ({ [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} メトキシ) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- [({5- [2- ({ [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] メチル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- [({5- [3- ({ [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] メチル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- [({5- [(1E) -2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ

—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} —1—エテン—1—イル] —2—フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) —1, 1—ジメチルピペリジン—1—イウム、

4— ({ [5— (2— { [4— (2— { [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} —2—メチルプロピル) フェニル] カルバモイル} エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) —1, 1—ジメチルピペリジン—1—イウム、

4— ({ [4— (2— { [4— ({ [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) —1, 1—ジメチルピペリジン—1—イウム、

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) —7— ({ [5— (2— { [4— (3— { [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} プロピル) フェニル] カルバモイル} エチル) —2—フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) —9, 9—ジメチル—3—オキサ—9—アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン—9—イウム、

4— { [(5— { 2— [5— { [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} ペンチル) カルバモイル] エチル} —2—フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} —1, 1—ジメチルピペリジン—1—イウム、

4— { [(5— { [7— { [(2R) —2—ヒドロキシ—2— (8—ヒドロキシ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロキノリン—5—イル) エチル] アミノ} ヘプチル) オキシ] カルボニル] —2—フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} —1, 1—ジメチルピペリジン—1—イウム、

4- ({ [5- (9- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ノニル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- { [(5- {3- [4- (2- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェノキシ] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- { [(5- {3- [(5- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ペンチル) オキシ] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- { [(5- {2- [4- (2- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェノキシ] エトキシ} -2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] フォルムアミド} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム、

4- ({ [5- ({2- [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェノキシ] アセタミド} メチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウム

本発明の化合物 (I) は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては、塩基との塩を形成する場合もある。このような塩は、医薬的に許容できる塩であれば特に限定されないが、具体的には、フッ化水素

酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタノー1, 2-ジスルホン酸イオン、1, 5-ナフタレンジスルホン酸イオン、ナフタレン-2-スルホン酸イオン等の有機スルホン酸塩；並びに酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、フタル酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩等の有機カルボン酸塩類が酸付加塩として含まれ、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基との塩や、メチルアミン塩、エチルアミン塩、リジン塩、オルニチン塩等の有機塩基との塩が、塩基との塩として挙げられる。

[0063] 本発明の式（I）で表される化合物は、異性体を有する場合がある。例えば、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、互変異性体、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物等が挙げられる。

[0064] 以下に一般式（I）で表される本発明化合物の代表的な合成法を説明する。

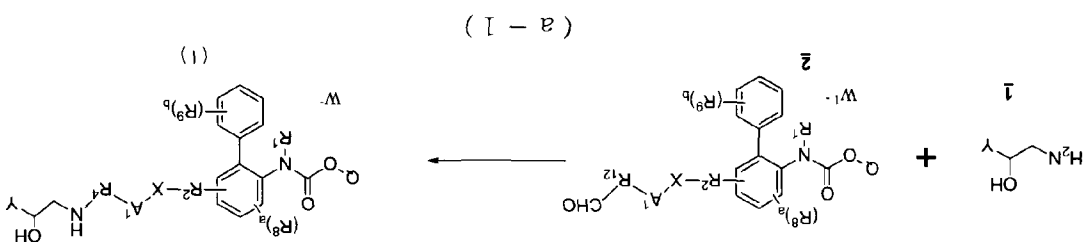
[0065] 本発明においては、原料化合物又は反応中間体が、反応に影響しうる水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の置換基を有する場合、かかる官能基を適宜保護して反応を行い、しかる後に該保護基を脱離せしめることが望ましい。保護基としては、それぞれの置換基に対して通常用いられる保護基であって、保護、脱保護の工程で他の部分に悪影響を及ぼさない置換基であれば特に制限はない。例えば水酸基の保護基としては、トリアルキルシリル基、C1～C4アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、アシル基、及びC1～C4アルコキシカルボニル基等が挙げられ、アミノ基の保護基としては

、C 1～C 4アルコキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、及びアシル基等が挙げられ、カルボキシ基の保護基としては、C 1～C 4アルキル基等が挙げられる。脱保護反応はそれぞれの保護基に対して通常行われる方法に従って行うことができる。

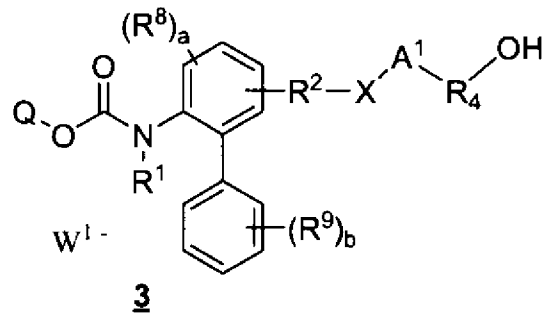
[0066] 例として、一般式(1)で表される本発明化合物は以下に示す一般的製造法のいずれかにより製造可能である。

<製造法 1>

[化10]



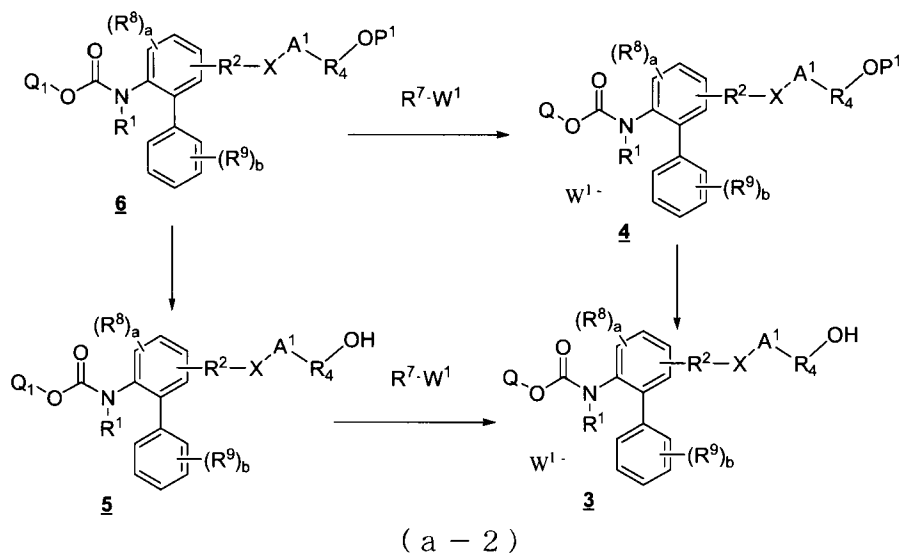
[化11]



を、適切な酸化剤（例えば、二酸化マンガン、又は三酸化硫黄ピリジン複合体及びジメチルスルホキシド）を使用して酸化することによって調製され得る。

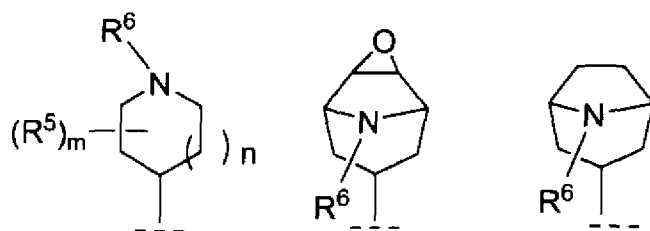
[0068] 前記式の化合物**3**は下記反応式（a-2）に示される2種類の方法で調製され得る。

[化12]



（上記式中、P¹は一般的な水酸基の保護基を示し、Q¹は下記式のいずれかを示す。）

[化13]

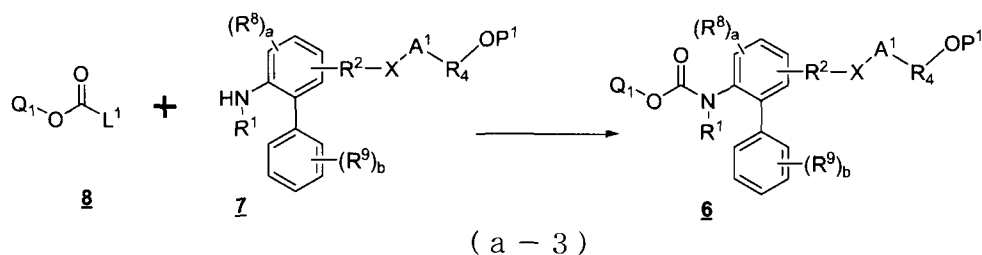


上記反応式（a-2）において、化合物6から化合物4、及び化合物5から化合物3への反応は、三級アミンを四級アンモニウム塩にするN-アルキル化反応である。N-アルキル化反応は、三級アミン化合物をアルキル化剤（例えば、アルキルハライド等）と不活性溶媒（例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、氷冷下から室温下、又は場合により加温下で行うことができる。

[0069] 上記反応式（a-2）において、化合物6から化合物5、及び化合物4から化合物3への反応は、一般的な水酸基の保護基の脱保護反応である。例えば、P¹がトリアルキルシリル基の場合は、トリフルオロ酢酸やフッ化水素-トリエチルアミン錯体等で処理することにより、P¹がアシル基の場合は、一般的なアルカリ加水分解条件で処理することにより、行うことができる。

[0070] 前記反応式（a-2）の化合物6は下記反応式（a-3）に示される工程で調製され得る。

[化14]



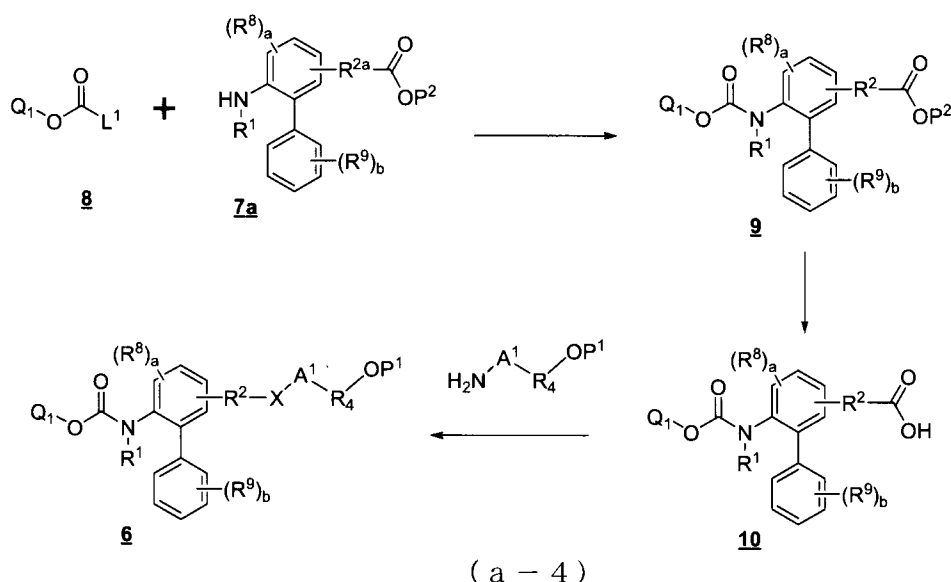
（上記反応式中、L¹は脱離基を示す。）

反応は塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下、不活性

溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド等）中又は無溶媒で、氷冷下から室温下、又は場合により加温下で行うことができる。ここで、脱離基としてはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びベンゼンスルホニルオキシ等を挙げることができる。

[0071] また、化合物6は、Xが－CONR³－を示す場合は、下記反応式（a－4）に示される工程でも調製され得る。

[化15]



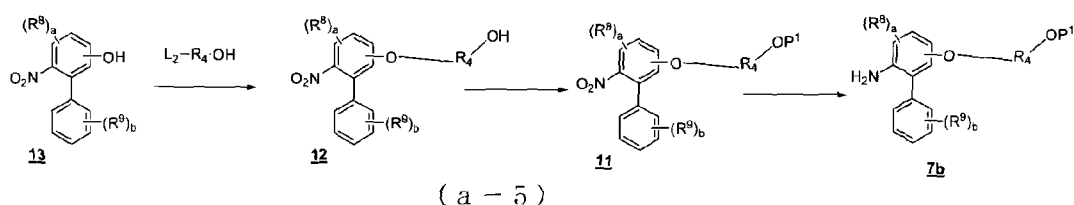
（上記反応式中、R¹²はR²より炭素数が1個短いアルキレン（R⁴がメチレンの場合は単結合）を示し、P²は一般的なカルボキシル基の保護基を示す。）

上記反応式（a－4）において、化合物8及び化合物7aから化合物9への反応は、前記反応式（a－3）と同様の条件で行うことができる。化合物9から化合物10への反応は、カルボキシル基の保護基の脱保護反応である。この脱保護反応は、一般的な酸加水分解条件、アルカリ加水分解条件、又は接触還元条件等によって行うことができる。化合物10から化合物6への反応は周知のアミド化反応の条件を用いることにより行うことができる。通常、このようなアミド化反応はカルボジイミド類等の縮合剤存在下、アミン類とカルボン酸とを縮合反応させることにより行うことができる。この場

合、溶媒としてはN，N－ジメチルホルムアミドやクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類が適しており、縮合剤としては、N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミドや1－エチルー（3－（N，N－ジメチルアミノ）プロピル）カルボジイミドやカルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジドやジエチルホスホリルシアニド等が用いられる。反応は通常、冷却ないし室温下、又は場合により加温下で行われる。

[0072] 前記反応式（a－3）において、化合物7における R^2 が単結合、Xが－O－、 A^1 が単結合、及び R^4 がC1～C10アルキレンを示す、又は R^2 が－O－C1～C4アルキレン、Xが－O－、 A^1 がフェニレン、及び R^4 がC1～C4アルキレンを示す場合は、下記反応式（a－5）に示される工程で調製され得る。

[化16]



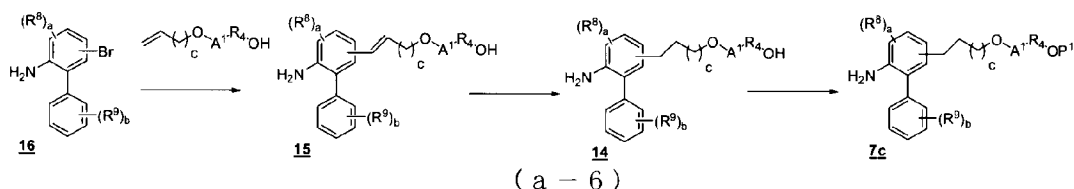
（上記反応式中、 L^2 は脱離基を示す。）

上記反応式（a－5）において、化合物13から化合物12への反応は、O－アルキル化反応である。O－アルキル化反応は、フェノール性水酸基含有化合物をアルキル化剤（例えば、アルキルハライド等）と不活性溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド等）中、塩基（例えば、炭酸カリウム等）存在下、室温又は場合により加温下で行うことができる。化合物12から化合物11への反応は、水酸基の保護反応であり、周知の方法で行うことができる。化合物11から化合物7bへの反応は、ニトロ基の還元反応であり、接触還元や塩化スズ処理等の一般的な条件で行うことができる。

[0073] 前記反応式（a－3）において、化合物7における R^2 がC1～C8アルキ

レン、XがーOー、A¹がフェニレン、及びR⁴がフェニレンーC₃～C₄アルキレンを示す場合は、下記反応式（a-6）に示される工程で調製される。

[化17]



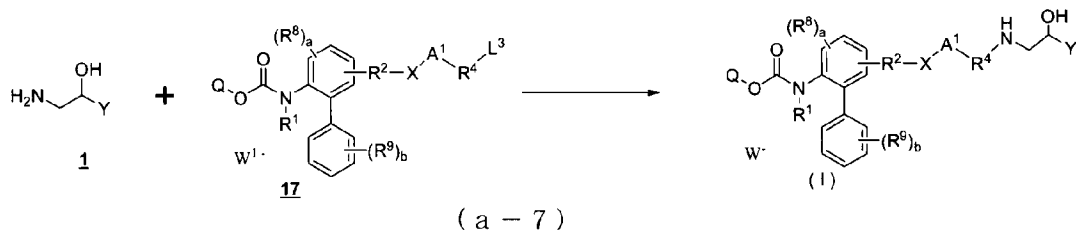
（上記反応式中、cは整数1又は2を示す。）

上記反応式（a-6）において、化合物16から化合物15への反応は、アリールハライドとアルケンを反応させる、いわゆるH e c k反応である。反応は、パラジウム、ホスフィン配位子及び塩基存在下、不活性溶媒中、加温攪拌することで行うことができる。化合物15から化合物14への反応は、二重結合の還元反応であり、周知の接触還元等の方法で行うことができる。化合物14から化合物7cへの反応は、水酸基の保護反応であり、周知の方法で行うことができる。

[0074] 化合物7、化合物7a、化合物8、化合物13、化合物16は当該技術分野で周知であるか、又は市販の出発物質及び試薬を使用して周知の手順により調製できる。

<製造法2>

[化18]

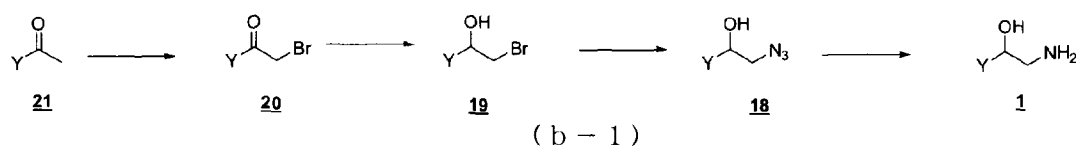


（式中、A¹、R⁴、R⁸、R⁹、Y、Q、W⁻は、一般式（I）における定義と等しく、L³は脱離基を示す）

上記反応式（a-7）で示される反応は、N-アルキル化反応である。好ましいL³としては、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、スルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基が挙げられる。反応は不活性溶媒（例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等）中、室温下、又は場合により加温下で行うことができる。化合物3のカウンターイオンであるW¹⁻はW⁻と同じであるか、あるいは反応後、公知の方法によってW⁻に置換される。化合物17は、前記の化合物3から公知の方法で調製できる。

[0075] 前記反応式（a-1）、（a-7）中の化合物1は下記反応式（b-1）に示される工程によって調製され得る。

[化19]

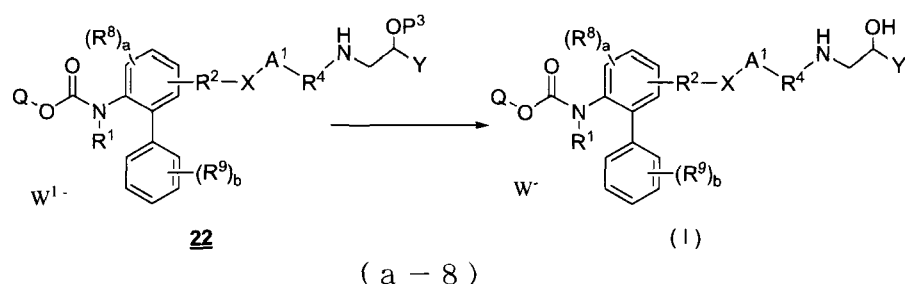


上記反応式（a-6）において、化合物21から化合物20への反応は、ハロゲン化反応であり、ルイス酸（例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート）の存在下にて、化合物21の化合物と臭素とを反応させることにより、行うことができる。化合物20から化合物19への反応は、還元反応であり、還元剤（例えば、ボラン）と化合物20を反応させることにより、行うことができる。もし望ましいなら、このような還元は、キラル触媒の存在下にて実行でき、（光学活性な化合物1が提供される。例えば、キラル触媒（これは、（R）-（+）- α , α -ジフェニルー2-ピロリジンメタノール及びトリメチルボロキシンから形成される；あるいは、（S）-（-）- α , α -ジフェニルー2-ピロリジンメタノール及びトリメチルボロキシンから形成される）の存在下にて、行うことができる。化合物19から化合物18への反応は、アジド化反応であり、化合物19とアジ化ナトリウムを反応させることにより、行うことができる。化合物19から化合物18への反応は、還元反応であり、化合物18を一般的な接触還元の条件で処理するこ

とにより、行うことができる。化合物21は、当該技術分野で周知であるか、又は市販の出発物質及び試薬を使用して周知の手順により調製できる。

<製造法3>

[化20]

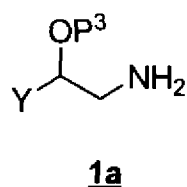


(式中、 A^1 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 Y 、 Q 、 W^- は、一般式 (I) における定義と等しく、 P^3 は一般的な水酸基の保護基を示す。)

上記反応式 (a-8) で示される反応は、水酸基の保護基の脱保護反応である。公知の方法によって脱保護することができ、例えば、 P^3 が *tert*-ブチルジメチルシリル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオリドやトリフルオロ酢酸等で処理することにより行うことができる。

[0076] 上記反応式 (a-8) 中の化合物22は製造法1又は製造法2において、化合物1に替わり、下記式1aの化合物：

[化21]

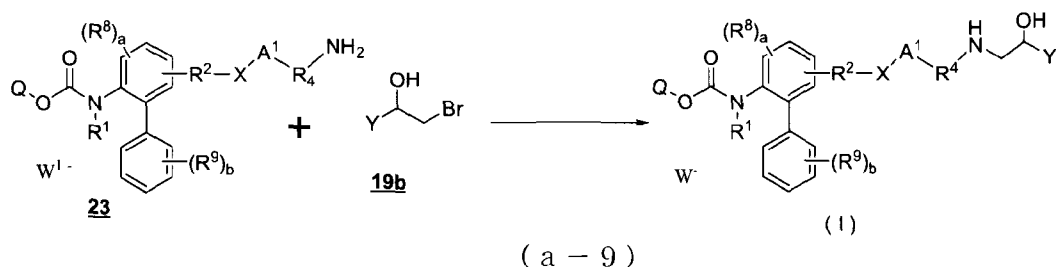


を用いることで調製され得る。

[0077] 上記式の化合物1aは、前記反応式 (b-1) のいずれかの工程の間に、一般的な水酸基への保護基導入反応を行うことで、製造できる。

<製造例4>

[化22]



上記反応式（a-9）において、化合物23と化合物19bの反応は、N-アルキル化反応である。N-アルキル化反応は、不活性溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド等）中、塩基（例えば、炭酸カリウム等）存在下、室温下又は場合により加温下で行うことができる。反応中、化合物19bに含まれるフェノール性水酸基は保護されていることが望ましく、保護基としては、例えばベンジル基、パラメトキシベンジル基等が挙げられる。この保護基は、N-アルキル化反応後、一般的な脱保護反応（例えば、接触還元等）の条件で脱保護することができる。化合物23のカウンターイオンである W^{1-} は W^- と同じであるか、あるいは反応後、公知の方法によって W^- に置換される。

[0078] 式（I）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、又は溶媒和物等の物質として単離され、精製される。式（I）の化合物の塩は、定法の造塩、塩交換反応に付すことにより製造することもできる。

[0079] 単離又は精製は、抽出及び／又は各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

[0080] 本発明の化合物は、 β 2アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性を有し、かつ局所投与によって持続的な気管支拡張作用を有するので、 β 2アドレナリンレセプター又はムスカリンレセプターによって媒介される病状（すなわち、 β 2アドレナリンレセプターアゴニスト又はムスカリンレセプターアンタゴニストでの処置によって改善される病状）を処置するのに有用である。このような病状としては、例えば、可逆性気道閉塞に関連する肺障害又は肺疾患（例えば、慢性閉塞性肺

疾患（例えば、慢性的かつ喘鳴（「ぜいぜい」という音）を伴う気管支炎、及び肺気腫）、喘息、肺線維症等）が挙げられる。

[0081] 処置され得る他の状態としては、早産、うつ病、うっ血性心不全、皮膚疾患（例えば、炎症性皮膚疾患、アレルギー性皮膚疾患、乾癬性皮膚疾患及び増殖性皮膚疾患、ペプシンの酸性を低下させることが望ましい状態（例えば、消化性潰瘍及び胃潰瘍）及び筋疲労疾患）が挙げられる。

[0082] また、本発明は、薬学的に受容可能なキャリアと、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、その溶媒和物、その水和物、もしくはその立体異性体を含む薬学的組成物を提供する。そのような薬学的組成物は、予防及び／又は治療効果の増強等のために必要に応じて、他の治療剤と組み合わせ、併用剤として投与しても良い。

[0083] 本発明の薬学的組成物と他の薬剤の併用剤は1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また、別々の製剤にして投与する形態をとっても良い。この、別々の製剤にして投与する場合には、同時投与及び時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の薬学的組成物を先に投与し、他の薬剤を後に投与しても良いし、他の薬剤を先に投与し、本発明の薬学的組成物を後に投与しても構わず、それぞれの投与方法は同じでも、異なっても良い。

[0084] 前記他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また、高分子タンパク、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、又はワクチン等であっても良い。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することが出来る。例えば本発明の化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01～100質量部用いればよい。また、他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせ投与しても良い。また、本発明の治療剤の予防及び／又は治療効果を増強等する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。上記併用剤により、予防及び／又は治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の治療

剤の予防及び／又は治療効果を増強等する疾患であれば良い。

[0085] 例えば、本発明の治療剤の予防及び／又は治療効果の増強等のための他の薬剤としては、例えば β 2アドレナリンレセプターアゴニスト、ムスカリンレセプターアンタゴニスト、ロイコトリエンレセプター拮抗薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ステロイド性抗炎症薬、ワクチン療法剤、漢方薬、非ステロイド抗炎症薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗薬、ロイコトリエン合成阻害薬、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2レセプター刺激薬、鎮咳薬、去痰薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、及びワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液等が挙げられる。

[0086] 本発明の化合物と併用できる代表的な β 2アドレナリンレセプターアゴニストには、サルメテロール、サルブタモール、フォルモテロール、インダカテロール、サルメファモール、フェノテロール、テルブタリン、アルブテロール、イソエタリン、メタプロテレノール、ビトルテロール、ピルブテロール、レバルブテロール等、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

[0087] 本発明の化合物と併用できる代表的なムスカリンアンタゴニストには、アトロピン、硫酸アトロピン、酸化アトロピン、硫酸メチルアトロピン、臭化水素酸ホマトロピン、臭化水素酸ヒヨスチアミン（d, l）、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸イプラトロピウム、臭化水素酸オキシトロピウム、チオトロピウム臭化物、メタンテリン、臭化水素酸プロパンテリン、アニソトロピン臭化メチル、臭化クリジニウム、コピロレート、ヨウ化イソプロパミド、臭化メペンゾラート、塩化トリジヘキシエチル、メチル硫酸ヘキソシクリウム、塩酸シクロペントレート、トロピカミド、塩酸トリヘキシフェニジル、ピレンゼピン、テレンゼピン、メトクトラミン等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0088] 本発明の化合物と併用できる代表的なロイコトリエンレセプター拮抗薬と

しては、プランルカスト水和物、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0089] 本発明の化合物と併用できる代表的な抗ヒスタミン薬としては、マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸ジフェニルヒドラミン、ジメンヒドリネート、マレイン酸ピリラミン、塩酸トリペレナミン、クエン酸トリペレナミン、クロルフェニラミン及びアクリバスチン、塩酸ヒドロキシジン、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸シクリジン、乳酸シクリジン、塩酸メクリジン及び塩酸セチリジン、アステミゾール、塩酸レボカバスチン、ロラタジン又はそのデスカルボエトキシ類似物、テルフェナジン、塩酸フェキソフェナジン、塩酸アゼラスチン等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0090] 本発明の化合物と併用できる代表的な抗アレルギー薬としてはクロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、タザノラスト、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0091] 本発明の化合物と併用できる代表的なステロイド性抗炎症薬には、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメサゾン、フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、シクレソニド等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0092] 本発明の化合物と併用できる代表的なワクチン療法剤としては、パスパー

ト、アストレメジンブロンカスマ・ベルナ等が挙げられる。

[0093] 本発明の化合物と併用できる代表的な非ステロイド抗炎症薬としては、アスピリン、ロキソニン、ジクロフェナク、セレコキシブ、アルミノプロフェン、プラノプロフェン、イブプロフェン、ドロキシカム、アセクロフェナク、ケトプロフェン、ピロキシカム、エモルファゾン、オーラノフィン、ピロキシカム、ロルノキシカム、エモルファゾン等、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

[0094] 本発明の化合物と併用できる代表的なロイコトリエン合成阻害薬としては、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン等、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

[0095] 本発明の化合物と併用できる代表的な鎮咳薬としては、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメタバノール、ノスカピン等、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

[0096] 本発明の化合物と併用できる代表的な去痰薬としては、アンモニアウイキョウ精、塩酸ブロモヘキシン、桜皮エキス、カルボシステイン、塩酸アンブロキシール、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸レーエチルシステイン等、又はそれらの薬学的に許容される塩（塩として列挙した化合物については、それらの塩を薬学的に許容される塩に代替した塩）が挙げられるが、これらに限定されない。

[0097] 本発明の化合物と併用できる代表的なホスホジエステラーゼ阻害薬としては、ドキソフィリン、ロフルミラスト、シロミラスト等、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

[0098] 肺疾患を治療又は予防するために使用される場合、本発明の化合物は、必要に応じて、他の治療剤と組み合わせて投与される。具体的には、本発明の化合物をステロイド系の抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド）と組み合わせることによって、本発明の薬学的組成物は、わずか2種の活性成分を使用して、三重の治療（すなわち、 $\beta 2$ アドレナリンレセプターアゴニスト、ムスカリンレセプターアンタゴニスト及び抗炎症活性）を提供し得る。2種

の活性成分を含む薬学的組成物は、通常、3種の活性成分を含む組成物と比較して容易に処方されるので、このような2成分組成物は、単一の3剤からなる3種の活性成分を含む組成物を超える有意な利点を提供する。従って、特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物及び方法は、ステロイド系の抗炎症剤の治療有効量をさらに含む。

- [0099] 本発明化合物は、必要に応じて、医薬品として許容される添加剤を加え、単独製剤又は配合製剤として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。
- [0100] 本発明化合物又は本発明化合物と他の薬剤との併用剤を上記の目的で用いるには、通常、局所的に、非経口の形で投与される。
- [0101] 本発明の化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人一人あたり1回につき約0.1 μg ~ 10 mgであり、投与回数は1日1回~2回が好ましい。
- [0102] 非経口剤としては、例えば、吸入剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤等の放出制御剤であってもよい。これらの製剤は、公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。
- [0103] 非経口投与のための吸入剤としては、エアゾール剤、吸入用粉末剤、吸入用液剤（例えば、吸入用溶液、吸入用懸濁剤等）、又はカプセル状吸入剤が含まれ、該当吸入溶液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は適当な吸入容器を用いて運用することができ、例えば、吸入用液剤を投与する際には、噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）等を、吸入用粉末剤を投与する際には粉末用吸入投与器等を使用することができる。
- [0104] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、本発明化合物を粉末又は液状にした、吸入噴射剤及び／又は担体中に配合し、定法に従って粉末化される。例えば、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム等と共に微粉末にし、均一な混合物にするか、造粒して粉末剤を調製する。また

、本発明化合物を液状化する場合、例えば、該当化合物を水、生理食塩水又は有機溶剤等の液状担体に溶解すればよい。噴射剤としては、従来公知の噴射剤、例えば、代替フロン、液化ガス噴射剤（例えば、フッ化炭化水素、液化石油、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等）、圧縮ガス（炭酸ガス、亜酸化窒素ガス、窒素ガス等）等が用いられる。

[0105] 吸入剤には、さらに、必要に応じて添加剤を適宜配合してもよい。添加剤は、一般に使用されている添加剤であれば何でもよく、例えば、固形賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、セルロース等）、液状賦形剤（例えば、プロピレングリコール等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、ラウリル酸ナトリウム等）、矯味剤（例えば、クエン酸、メントール、グリチルリチンアンモニウム塩、グリシン、オレンジ粉末等）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラペン、プロピルパラペン等）、安定化剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤又は乳化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、レシチン、トリオレイン酸ソルビタン等）、分散剤（例えば、界面活性剤等）、溶剤（例えば、水等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、pH調節剤（例えば、塩酸、硫酸、酢酸等）、可溶化剤（例えば、エタノール等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラペン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、増粘剤（例えば、カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等が用いられる。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤、懸濁化剤又は乳化剤、溶剤、可溶化剤、保存剤、安定化剤、着色剤、緩衝化剤、pH調節剤、等張化剤、増粘剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。また、例えば、吸入用粉末剤の場合には、固形賦形剤、結合剤、滑沢剤、保存剤、安定化剤、防腐剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

[0106] さらに、本発明化合物を徐放性とするため、吸入剤においては生体内分解

重合物を含有していてもよい。生体内分解重合体とは、脂肪酸エステル重合体又はその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネート及びポリアミン類が挙げられ、これらは1種類又はそれ以上を混合して使用することができる。また、卵黄レシチン等のリン脂質、キトサン等を用いてもよい。脂肪酸エステル重合体又はその共重合体としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸及び乳酸－グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類又はそれ以上を混合して使用することができる。また、乳酸－グリコール酸共重合体等の生体内分解性重合物を用いて薬物を封入したマイクロスフェアやナノスフェアを調製してもよい。

[0107] 本発明は、特異的な局面、又はその実施形態に関連して記載されてきたが、当該分野における従来の技術により理解され、本発明の真の精神及び範囲から逸脱することなしに種々の変更がなされるか、あるいは等価なものに置き換えられ得る。さらに、適用可能な特許法及び特許規則により許容される範囲で、本明細書に引用されるすべての公報、特許及び特許出願が、あたかも各文書が個々に参照として本明細書に援用されているのと同程度まで、その全体が参考として本明細書に援用される。

実施例

[0108] 本発明を以下に実施例等によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。実施例番号とその実施例で製造される化合物の化合物番号は同一である。

[0109] 特に明記しない限り、試薬、出発物質及び溶媒は、業者（例えば、A l d r i c h、和光純薬、東京化成、F l u k a、S i g m a等）から購入し、さらに精製することなく、使用した。

[参考例1]

8－ヒドロキシキノリン－N－オキシドの合成

8－キノリノール（351 g、2.42 mol）をジクロロメタン（3.

5 L) に溶解し、氷水冷却下、メタクロロ安息香酸 (6.75 g、2.74 mmol) を分割添加し、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液と洗液を混合し、減圧濃縮した。残渣に2%アモニア水 (2.1 L) を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下にて乾燥して、8-ヒドロキシキノリン-N-オキシド (318.4 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H)

[参考例2]

8-アセトキシ-1H-キノリン-2-オキシの合成

8-ヒドロキシキノリン-N-オキシド (640 g、3.97 mmol) を無水酢酸 (2.0 L) に懸濁し、70°Cで2.5時間攪拌した。氷水冷却下、10°C以下で1時間攪拌後、析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下にて乾燥して、8-アセトキシ-1H-キノリン-2-オキシ (570.6 g) を得た

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)

[参考例3]

5-アセチル-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オキシの合成

8-アセトキシ-1H-キノリン-2-オキシ (570.6 g、2.81 mmol) をジクロロエタン (5.8 L) に懸濁し、氷水冷却下、20°C以下で80°Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に1M塩酸 (10 L

を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下に乾燥して、5-アセチル-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン (584 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.66 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) [参考例4]

5-アセチル-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの合成
5-アセチル-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン (430 g, 2.12 mol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (3.3 L) に懸濁し、炭酸カリウム (298 g, 2.16 mol) を加え、続いて、臭化ベンジル (298 g, 2.11 mol) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、N,N-ジメチルホルムアミド洗浄した。ろ液と洗浄液を混合し、減圧濃縮した。残渣に精製水 (3.3 L) を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下に乾燥して、5-アセチル-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (541 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.93 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)

[参考例5]

8-ベンジルオキシ-5-(2-アロモアセチル)-1H-キノリン-2-オンの合成

5-アセチル-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (372 g, 1.27 mol) をナトリウムフロフラシ (3.6 L) に溶解し、そして0℃まで冷却した。三臭化ビニル (453 g, 1.27 mol) を

分割投入し、3時間加熱還流した後、テトラヒドロフラン(3.1L)を加え、一晚加熱還流した。析出物をろ取、テトラヒドロフランで洗浄した。固体をテトラヒドロフラン(2.3L)で懸濁洗浄した後、精製水(3L)で洗浄した。別途、テトラヒドロフランろ液と洗浄液を混合し、減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン(1L)で懸濁洗浄した。固体を合わせて減圧下に乾燥して、8-ベンジルオキシ-5-(2-フロモアセチル)-1H-キノリン-2-オン(387g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.1 (s, 1H), 8.49 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.25-7.45 (m, 5H), 6.67 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.91 (s, 2H)

[参考例6]

8-ベンジルオキシ-5-(R)-2-フロモ-1-ヒドロキシエチル-1H-キノリン-2-オンの合成

アルゴン気流下、8-ベンジルオキシ-5-(2-フロモアセチル)-1H-キノリン-2-オン(374g, 1.00mol)を脱水テトラヒドロフラン(3.8L)に懸濁し、CBS触媒(27.8g)を加え、-55~-45°Cで40分間攪拌した。0.9M ポラソ-テトラヒドロフラン錯体(1.27L)を同温度下で滴下した後、徐々に0°Cまで昇温した。メタノール(1.3L)を滴下した後、不溶物をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液と洗浄液を混合し、減圧濃縮した。残渣に精製水(6.3L)を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄した。さらに、酢酸エチル(4.8L)で懸濁洗浄し、ろ取、減圧下に乾燥して、8-ベンジルオキシ-5-(R)-2-フロモ-1-ヒドロキシエチル-1H-キノリン-2-オン(278g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H)

7. 28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7. 05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6. 72 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5. 33 (dd, $J=9.0$ Hz, 4. 0 Hz, 1H), 5. 19 (s, 2H)
3. 71-3. 74 (m, 2H)

[参考例 7]

5-((R)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル)-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの合成

8-ベンジルオキシ-5-((R)-2-アロモ-1-ヒドロキシエチル)-1H-キノリン-2-オン(20. 8 g, 55. 6 mmol)とアジ化ナトリウム(3. 61 g, 55. 5 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に懸濁し、65℃で3時間攪拌した。アジ化ナトリウム(1. 81 g, 27. 8 mmol)を加え、同温で一晩攪拌した。反応溶液に精製水を加え、室温で1時間攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄した。減圧下にて乾燥して、5-((R)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル)-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン(16. 8 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 7 (s, 1H), 8. 19 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7. 56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7. 34-7. 41 (m, 1H), 7. 26-7. 33 (m, 1H), 7. 20 (s, 2H), 6. 54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5. 90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5. 30 (s, 2H), 5. 18-5. 26 (m, 1H), 3. 44 (dd, $J=12.0$ Hz, 8. 0 Hz, 1H), 3. 30 (dd, $J=16.0$ Hz, 4. 0 Hz, 1H)

[参考例 8]

5-((R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩の合成

5-((R)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル)-8-ベンジルオキシ

シー１－１Ｈ－キノリン－２－オン（１６．８ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）を酢酸（５０ｍＬ）に懸濁し、触媒量の水酸化パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下（１２．０Ｈｚ）に懸濁し、触媒をろ過により除去し減圧濃縮した。残渣に溶液を置いて一晩攪拌した。触媒をろ過し減圧濃縮した。残渣に室温でメタノール（１００ｍＬ）と酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、攪拌した。析出物をろ取り乾燥して、５－（（Ｒ）－２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）－８－ヒドロキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン酢酸塩（１２．５ｇ）を得た。

¹H-NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-d₆） δ 8.16（d，J＝8.0 Hz，1H），7.05（d，J＝8.0 Hz，1H），6.91（d，J＝8.0 Hz，1H），6.49（d，J＝8.0 Hz，1H），5.06（dd，J＝8.0 Hz，4.0 Hz，1H），2.85（dd，J＝12.0 Hz，4.0 Hz，1H），2.73（dd，J＝12.0 Hz，4.0 Hz，1H），1.84（s，3H）

[参考例 9]

trans-3-（４－プロモ－３－ニトロフェニル）アクリル酸 tert

ブチルの合成

窒素気流下、水素化ナトリウム（ミネラルオイル４０％添加、１．７０ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）に懸濁させ、氷水冷却下、ジエチルホルマスホノ酢酸 tert ブチルエステル（８．５９ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を加えた。氷水冷却下で１時間攪拌した後、４－プロモ－３－ニトロベンズアルデヒド（６．５３ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）のN，N－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）溶液を加え、ゆっくりと室温に戻しながら１６時間攪拌した。氷水冷却下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、trans-3-（４－プロモ－３－ニトロフェニル）アクリル酸 tert ブチル（７．０７ｇ）を得た。

¹H-NMR（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃） δ 7.95（d，J＝2.0

H z, 1 H), 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.3$ Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 1.54 (s, 9 H)

[参考例 10]

trans-3-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)アクリル酸 *tert* ブチルの合成

trans-3-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)アクリル酸 *tert* ブチル (7.07 g, 21.5 mmol) を 1,4-ジオキサン (200 mL) に溶解し、フェニルホウ酸 (5.25 g, 42.1 mmol)、炭酸セシウム (56.1 g, 172.2 mmol)、1,1-[ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (0.88 g, 1.1 mmol)、精製水 (50 mL) を加え、窒素気流下 80°C で 4 時間攪拌した。反応溶液をセライト、アルミナ、フローリジルでろ過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、*trans*-3-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)アクリル酸 *tert* ブチル (6.52 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 7.40–7.49 (m, 4 H), 7.29–7.36 (m, 2 H), 6.48 (d, $J=16.1$, 1 H), 1.55 (s, 9 H)

[参考例 11]

3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)プロピオン酸 *tert* ブチルの合成

trans-3-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)アクリル酸 *tert* ブチル (6.52 g, 20.0 mmol) をメタノール (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (500 mg

）を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、3-（3-アミノ-4-フェニルフェニル）プロピオン酸 t e r t ーチル（5.94g）を得た。

LC/MS：M+1=338.3

[参考例12]

3-（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）カルボニル
[アミノ]-4-フェニルフェニル]プロピオン酸 t e r t ーチルの合成

窒素気流下、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン（2.88g、25.0mmol）をアセトニトリル（80mL）に溶解させ、氷水冷却下、ジホスゲン（9.89g、50mmol）のアセトニトリル（20mL）溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体を、3-（3-アミノ-4-フェニルフェニル）プロピオン酸 t e r t ーチル（2.97g、10.0mmol）のピリジン（50mL）溶液に加え、室温で16時間攪拌した。氷水冷却下、希水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-（3-（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）カルボニル]アミノ]-4-フェニルフェニル]プロピオン酸 t e r t ーチル（5.08g）を得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃） δ 7.99（s, 1H）, 7.45-7.50（m, 2H）, 7.39-7.43（m, 1H）, 7.33-7.37（m, 2H）, 7.13（d, J=7.8Hz, 1H）, 6.59（s, 1H）, 4.69-4.74（m, 1H）, 2.95（t, J=7.9Hz, 2H）, 2.60-2.74（m, 2H）, 2.60（t, J=7.5Hz, 2H）, 2.26（s, 3H）, 2.16-2.25（m, 2H）, 1.89-1.99（m, 2H）, 1.66-1.82（m, 2H）, 1.44（s, 9H）

[参考例 12-2]

3-(3-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-9-イル}オキシ)カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸エ

r-ブチルの合成

参考例 12 に従い、トロペノール (310 mg, 2.0 mmol) と 3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル]プロピオン酸エ r-ブチル (297 mg, 1.0 mmol) から 3-(3-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-9-イル}オキシ)カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸エ r-ブチル (121 mg) を得た。

LC/MS: M+1=479.3

[参考例 13]

3-(3-{[1-メチルピリジン-4-イル}オキシ]カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩の合成

3-(3-{[1-メチルピリジン-4-イル}オキシ]カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸エ r-ブチル (5.08 g, 11.6 mmol) に 4M 塩化水素ジオキサン溶液 (70 mL) を添加、70°C で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、3-(3-{[1-メチルピリジン-4-イル}オキシ]カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩 (5.49 g) を得た。

[参考例 13-2]

3-(3-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-9-イル}オキシ)カルボニル]アミノ}-4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩

塩の合成

参考例 13 に従い、参考例 12-2 で得られた 3-(3-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシ

クロ [3. 3. 1. 0^{2.4}] ノチン-9-イル} オキシ] カルボニル] アミ
ノ} -4-フェニルフェニル] プロピオン酸 t e r t -ブチル (121mg
、0.25mmol) から 3-(3-{[1R, 2R, 4S, 5S,
7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0²
、4] ノチン-9-イル} オキシ] カルボニル] アミノ} -4-フェニル
フェニル] プロピオン酸塩 (105mg) を得た。

LC/MS: M+1=423.3

[参考例 14]

4-[t e r t -ブチルジメチルシリラノイルオキシ] メチル] アニリンの
合成

4-アミノベンジルアルコール (5.00g、40.6mmol) とイミ
ダゾール (5.52g、81.2mmol) をテトラヒドロフラン (30m
L) に溶解させ、 t e r t -ブチルジメチルシリラノイル (9.14g、6
0.9mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を加えた。室温で
1時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。
有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し
た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-[t e
r t -ブチルジメチルシリラノイルオキシ] メチル] アニリン (9.94g)

を得た。

[参考例 15]

1-メチルピペリジン-4-イル N-[2-{4-[t e r t
-ブチルジメチルシリラノイルオキシ] メチル] フェニル} カルバモイル) エ
チル] -2-フェニルフェニル] カルバモートの合成

3-[3-{(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニ
ル] アミノ} -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩 (191mg、
0.5mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10mL) に溶解し、
そこに N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
塩酸塩 (1.0mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.0m

m.o.l)、トリエチルアミン (5.0 mmol)、4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]アニリン (1.0 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-メチルピペリジン-4-イル N-[(5-[(2-[(4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル)エチル]-2-フェニルフェニル]カルバモート (121.7 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.39-8.05 (m, 5H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.09 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

[参考例 16]

3-(4-ブromo-3-ニトロベンジル)プロピオン酸の合成

塩氷冷却下、発煙硝酸 (200 mL) に 3-(4-ブromoベンジル)プロピオン酸 (75.0 g, 291.7 mmol) を反応溶液温度が -5°C 以下に保たれる速度で分割添加した。-12°C ~ -10°C で1時間攪拌後、反応溶液を氷にあげ、析出した固体をろ取、精製水で洗浄後、減圧下にて乾燥して、3-(4-ブromo-3-ニトロベンジル)プロピオン酸 (91.0 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H), 3.20 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.51 (t, J=6.2 Hz, 2H)

[参考例 17]

3-(3-ニトロ-4-フェニルベンゾイル)プロピオン酸の合成

3-(4-ブromo-3-ニトロベンゾイル)プロピオン酸 (45.3 g、150.0 mmol) を 1,4-ジオキサソ (400 mL) に溶解し、フェニルホウ酸 (27.4 g、225.0 mmol)、炭酸セシウム (146.6 g、450.0 mmol)、1,1-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (11) ジクロロメタン錯体 (3.7 g、4.5 mmol)、精製水 (150 mL) を加え、窒素気流下 80°C で 18 時間攪拌した。反応溶液をセライト、アルミナ、フロリージルでろ過後、水層を分離した。有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで洗浄した後、氷水冷却下、6 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、3-(3-ニトロ-4-フェニルベンゾイル)プロピオン酸 (39.4 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.48 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 3.34 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.2 Hz, 2H) [参考例 18]

4-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)酪酸の合成

3-(3-ニトロ-4-フェニルベンゾイル)プロピオン酸 (18.6 g、69.0 mmol) を酢酸 (200 mL) とトリフルオロ酢酸 (20 mL) に溶解し、10%水酸化パラジウム炭素 (5 g) を加え、水素雰囲気下 70°C で 16 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣にメタノール (100 mL) と 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え、6 時間加熱還流した。反応溶液の温度を室温まで下げた後、

[0110]

酢酸エチルと精製水を加え、水層を分離した。有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を合わせて、氷水冷却下、酢酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(3-アミノ-4-アフェニルフェニル)酪酸(12.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.35-7.44 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 1H), 6.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 2.47 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.24 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H)

[参考例 19]

4-(3-アミノ-4-アフェニルフェニル)酪酸ベンジル トシル酸塩の合成

4-(3-アミノ-4-アフェニルフェニル)酪酸(21.6g, 84.6mmol)のトルエン(300mL)懸濁液に、ベンジルトシル(50mmol)、トシル酸-水和物(17.7g, 93.0mmol)を加え、テイスタークで脱水しながら5時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサソ-酢酸エチルの混合溶媒(4:1)で洗浄し、ろ取、減圧下にて乾燥して、4-(3-アミノ-4-アフェニルフェニル)酪酸ベンジル トシル酸塩(41.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.44-7.53 (m, 5H), 7.30-7.39 (m, 7H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.49 (s, 3H), 2.65 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)

[参考例 20]

4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸ベンジルの合成

窒素気流下、4-ヒドロキシー-1-メチルピペリジン (10.4 g、90.0 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解させ、氷水冷却下、ジホスゲン (35.6 g、180 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液を加えた。室温で5時間攪拌した後、減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体を、4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル トシル酸塩 (31.1 g、60.0 mmol) のピリジン (50 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 混合溶液に加え、室温で2時間攪拌した。氷水冷却下、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を希水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸ベンジル (25.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 7H), 7.12 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 1.6 Hz , 1H), 6.58 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 2.69 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.42 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H), 2.98-1.08 (m, 2H), 1.68-1.88 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H)

[参考例 20-2]

4- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサー-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル } オキシ) カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジルの合

成

参考例 20 に従い、スコピン (Shanghai FWD Chemical Co., Ltd. より購入、9.31 g、60.0 mmol) と 4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル トシル酸塩 (3.1 g、60.0 mmol) から 4- (3- { [(1R, 2R, 4S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1] ノナセ-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル (9.14 g) を得た。

LC/MS : M+1=527.3

[参考例 20-3]

4- (3- { [(1R, 3R) -8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタセ-3-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジルの合成

参考例 20 に従い、トロピン (2.82 g、20.0 mmol) 、4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル トシル酸塩 (5.17 g、10.0 mmol) から 4- (3- { [(1R, 3R) -8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタセ-3-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル (4.37 g) を得た。

LC/MS : M+1=513.3

[参考例 21]

4- (3- { [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸の合成

4- (3- { [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル (25.8 g、5.30 mmol) を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、10%水酸化パラジウム炭素 (5 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 日間攪拌した後、50°C で 6 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、4- [3-

([(1-メチルピリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ)
 -4-フェニルフェニル] 酪酸 (21.3g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H)
 , 7.43-7.48 (m, 5H) , 7.27 (d, J=7.8Hz, 1H
) , 7.26 (s, 1H) , 7.16 (dd, J=7.8Hz, 1.2Hz
 , 1H) , 4.46-4.54 (m, 1H) , 2.66 (t, J=7.7H
 z, 2H) , 2.55-2.62 (m, 2H) , 2.30 (t, J=7.3
 Hz, 2H) , 2.20 (s, 3H) , 2.12-2.23 (m, 2H) ,
 1.82-1.92 (m, 2H) , 1.72-1.79 (m, 2H) , 1.
 48-1.58 (m, 2H)

[参考例 21-2]

4-(3-[((1R, 3R) -8-メチル-8-アザビシクロ [3.
 2. 1] オクタシ-3-イル) オキシ] カルボニル] -4-フェニ
 ルフェニル] 酪酸の合成

参考例 21 に従い、参考例 20-3 で得られた 4-(3-[((1R
 , 3R) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタシ-3-イ
 ル) オキシ] カルボニル] -4-フェニルフェニル] 酪酸ベシ
 ジルの合成 (2.09g, 3.98mmol) から 4-(3-[((1R,
 3R) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタシ-3-イ
 ル) オキシ] カルボニル] -4-フェニルフェニル] 酪酸 (706m
 g) を得た。

LC/MS: M+1=423.3

[参考例 21-3]

4-(3-[((1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-
 オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナシ-7-イル) オキ
 シ] カルボニル] アミノ] -4-フェニルフェニル] 酪酸の合成
 参考例 21 に従い、参考例 20-2 で得られた 4-(3-[((1R
 , 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-アザトリシク

口 [3. 3. 1. 0^{2.4}] ノチン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ
 -4-フェニルフェニル) 酪酸ベンジル (2. 09 g, 3. 98 mmol)
 から4-(3-{ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-
 3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2.4}] ノチン-7-イル}
 オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸 (1. 55 g)
) を得た。

LC/MS : M+1=437. 3

[参考例 21-6]

4-(4-プロモベンジル) 酪酸の合成

塩化アルミニウム (8 g, 60 mmol) とプロモベンゼン (30 mL)
 の混合物に、氷水冷却下、エチルグルタリルクロリド (5 g, 28. 0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を氷に於て反応を停止した後、混合物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。

[0111] 残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL)、ナトリウムフロラツ (50 mL)、メタノール (20 mL) を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと精製水を加え、水層を分離した。氷水冷却下、水層を6M塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、4-(4-プロモベンジル) 酪酸 (5. 96 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12. 08 (s, 1H), 7. 87 (dt, J=8. 8 Hz, 2. 0 Hz, 2H), 7. 71 (d, J=8. 8 Hz, 2. 0 Hz, 2H), 3. 03 (t, J=7. 2 Hz, 2H), 2. 28 (t, J=7. 4 Hz, 2H), 1. 75-1. 86 (m, 2H)

[参考例 16-2]

4-(4-プロモ-3-ニトロベンジル) 酪酸の合成

参考例 16 に従い、参考例 21-6 で得られた 4- (4-フロモベンゾイル) 酪酸 (5.95 g、21.9 mmol) から、4- (4-フロモベンゾイル) 酪酸 (6.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J=1$. 7 Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 3.10 (t, $J=7$. 2 Hz, 2H), 2.29 (t, $J=7$. 4 Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H)

[参考例 17-2]

4- (3-ニトロ-4-フロモベンゾイル) 酪酸の合成

参考例 17 に従い、参考例 16-2 で得られた 4- (4-フロモ-3-ニトロベンゾイル) 酪酸 (6.76 g、19.0 mmol) から、4- (3-ニトロ-4-フロモベンゾイル) 酪酸 (5.94 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.45 (d, $J=2$. 0 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8$. 0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8$. 0 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 3.16 (t, $J=7$. 1 Hz, 2H), 2.32 (t, $J=7$. 3 Hz, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H)

[参考例 18-2]

5- (3-フロモ-4-フロモベンゾイル) 吉草酸の合成

参考例 18 に従い、参考例 17-2 で得られた 4- (3-ニトロ-4-フロモベンゾイル) 酪酸 (2.93 g、10.0 mmol) から、5- (3-フロモ-4-フロモベンゾイル) 吉草酸 (1.52 g) を得た。

[参考例 19-2]

5- (3-フロモ-4-フロモベンゾイル) 吉草酸ベンジル トシル酸塩の合成

参考例 19 に従い、参考例 18-2 で得られた 5- (3-フロモ-4-フロモベンゾイル) 吉草酸 (1.37 g、5.10 mmol) から、5- (3-

ーアミノ-4-アフェニルフェニル 吉草酸ベンジル トシル酸塩 (3.53

g)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.43-7.53 (m, 5H), 7.29-7.39 (m, 9H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.48 (s, 3H), 2.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.56-1.61 (m, 4H)

[参考例20-4]

5-[3-((1-メチルピリジン-4-イル)オキシ)カルボニル]アミノ-4-アフェニルフェニル 吉草酸ベンジルの合成

参考例20に従い、参考例19-2で得られた5-(3-アミノ-4-アフェニルフェニル) 吉草酸ベンジル (1.32g, 2.5mmol) と4-ヒドロキシ-1-メチルピリジン (0.58mg, 5.0mmol) から、5-[3-((1-メチルピリジン-4-イル)オキシ)カルボニル]アミノ-4-アフェニルフェニル 吉草酸ベンジル (985mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 8H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J=7.8Hz, 1.5Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.21 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 6H)

[参考例20-5]

5-(3-[[[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル]オキシ)カルボニル]アミノ-4-アフェニルフェニル 吉草酸ベンジルの

合成

参考例 20 に従い、参考例 19-2 で得られた 5- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) 吉草酸ベンジル トシル酸塩 (1.32 g、2.5 mmol) とスコピン (0.95 g、5.0 mmol) から、5- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル) オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 吉草酸ベンジル (985 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 541.3

[参考例 21-4]

5- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 吉草酸の合成

参考例 21 に従い、参考例 20-4 で得られた 5- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 吉草酸ベンジル (500 mg、0.5 mmol) から、5- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 吉草酸 (410 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 411.3

[参考例 21-5]

5- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル) オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 吉草酸の合成

参考例 21 に従い、参考例 20-4 で得られた 5- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル) オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 吉草酸ベンジル (540 mg、1.0 mmol) から、5- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル) オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 吉草酸 (4

50 mg) を得た。

LC/MS: $M+1=451$. 3

[参考例 22]

1-(2-フェノキシエチル)ピリジン-4-オール の合成

4-ヒドロキシピリジン (5.06 g, 50 mmol) を N,N-ジメ

チルホルムアミド (200 mL) に溶解し、炭酸カリウム (13.8 g, 1

00 mmol) と (2-プロモエトキシ) ベンゼン (12.9 g, 60 mm

ol) を加え、70°C で 18 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し

、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮

した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(2-

フェノキシエチル)ピリジン-4-オール (8.48 g) を得た。

LC/MS: $M+1=222$. 3

[参考例 23]

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンジルアルコール の合成

水素化リチウムアルミニウム (25.0 g, 116 mmol) のテトラヒ

ドロラン (150 mL) 懸濁液に、氷水冷却下、4-アミノ-5-クロロ

-2-メトキシ安息香酸 (5 g, 28.0 mmol) を分割添加し、5 時間

加熱還流した。氷水冷却下、飽和ロシエル塩水溶液を加えて反応を停止し、

酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和ロシエル塩水溶液、飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固形物をヘキ

サン-酢酸エチル混合溶媒 (比 4:1) で洗浄、ろ取り、減圧下にて乾燥し

て、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンジルアルコール (11.8

g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6

.31 (s, 1H), 4.53 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.02-

4.08 (broad, 2H), 3.80 (s, 3H)

[参考例 14-2]

4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル]-2-クロ

ロー５-メトキシアニリンの合成

参考例 14 に従い、参考例 23 で得られた 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンジルアルコール (11.8 g, 62.9 mmol) から 4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-メトキシアニリン (18.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.92-4.02 (broad, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

[参考例 14-3]

4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-3-クロ

ローアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (858 mg, 5 mmol) から 4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-3-クロロアニリン (1.3 g) を得た。

LC/MS : $M+1=271.2$

[参考例 14-4]

4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2-フル

オロアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-3-フルオロ安息香酸 (776 mg, 5 mmol) から 4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2-フルオロアニリン (0.66 g) を得た。

LC/MS : $M+1=256.2$

[参考例 14-5]

4-[(tert-butylジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2, 5-

ジフルオロアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-2, 5-ジフルオロ

安息香酸 (406 mg, 2.0 mmol) から 4-[(tert-butylジ

メチルシラノイルオキシ]メチル]−2, 5−ジフルオロアニリン (94.2 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 274.2

[参考例 14-6]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-メト

キシアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ−2-メトキシ安息香酸 (836 mg, 5 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-メトキシアニリン (0.30 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 268.2

[参考例 14-7]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-フル

オロアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ−2-フルオロ安息香酸 (776 mg, 5 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-フルオロアニリン (0.45 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 256.2

[参考例 14-8]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-メチ

ルアニリンの合成

2-メチル−4-ニトロ安息香酸 (741 mg, 5 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、10%パワジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減

圧濃縮し、4-アミノ−2-メチル安息香酸を粗体として得た。得られた 4-アミノ−2-メチル安息香酸から、参考例 23、及び、参考例 14 に従い

、4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]−3-メチルアニリン (0.33 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 252.2

[参考例 14-9]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-3-クロロ安息香酸 (858 mg、5 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロアニリン (0.49 g) を得た。

LC/MS: $M+1=272.2$

[参考例 14-10]

5-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-メトキシアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-3-メトキシア安息香酸 (836 mg、5 mmol) から 5-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-メトキシアニリン (0.45 g) を得た。

LC/MS: $M+1=268.2$

[参考例 14-11]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-メチルアニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-3-メチル安息香酸 (756 mg、5 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-メチルアニリン (0.17 g) を得た。

LC/MS: $M+1=252.2$

[参考例 14-12]

6-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]ナフタレン-2-アミンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、2-アミノ-6-ナフトエ酸 (936 mg、5 mmol) から、6-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]ナフタレン-2-アミン (0.97 g) を得た。

LC/MS: $M+1=288.2$

[参考例 14-13]

2- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル] -1-ベン

ゾチオフェン-5-アミンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、5-アミノ-1-ベンゾチオフェ

ン-2-カルボクシ酸メチル (1.04 g, 5 mmol) から、2- [(t e

r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル] -1-ベンゾチオフェン

-5-アミンの合成 (0.64 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 294.1

[参考例 14-14]

3- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル] -4-メト

キシアミンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、5-アミノ-2-メトキシ安息香

酸 (836 mg, 5 mmol) から 3- [(t e r t -ブチルジメチルシリ

ノイルオキシ)メチル] -4-メトキシアミン (0.89 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 268.2

[参考例 14-15]

4- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル] -N-メチ

ルアミンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-メチルアミノ安息香酸 (75

6 mg, 5 mmol) から 4- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオ

キシ)メチル] -N-メチルアミン (0.84 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 252.2

[参考例 14-16]

5- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル] チオフェン

-2-アミンの合成

5-ニトロ-2-チオフェンカルバールデヒド (15.7 g, 10.0 mm

ol) をチオラヒドロラジに溶解し、氷水冷却下、ポラソーチオラヒドロ

ラジ錯体 (1M、チオラヒドロラジ溶液、25.0 mmol) を滴下し

、室温で2時間撹拌した。氷水冷却下、飽和ロシエル塩水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和ロシエル塩水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固形物をメタノール(20 mL)に溶解し、ラネーニツケルを触媒量加え、水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、(5-アミノチオフェン-2-イル)メタノールを粗体として得た。得られた(5-アミノチオフェン-2-イル)メタノールから、参考例14に従い、5-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]チオフェン-2-アミン(170 mg)を得た。

LC/MS: $M+1=244$. 3

[参考例14-17]

5-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]ピリジン

2-アミンの合成

参考例23、及び、参考例14に従い、6-アミノニコチン酸(691 mg, 5 mmol)から、5-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]ピリジン-2-アミン(0.14 g)を得た。

LC/MS: $M+1=239$. 2

[参考例14-18]

2-プロモ-4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]

]-5-メトキシ-2-アミンの合成

参考例23、及び、参考例14に従い、4-アミノ-5-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(500 mg, 2 mmol)から2-プロモ-4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]-5-メトキシ-2-アミン(0.35 g)を得た。

LC/MS: $M+1=347$. 1

[参考例14-19]

4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-エトキシ-2-アミンの合成

参考例 23 及び参考例 14 に従い、4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ安息香酸 (863 mg、4 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-エトキシアニリン (0.87 g) を得た。

LC/MS : $M+1 = 316.1$

[参考例 14-20]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-エトキシアニリンの合成

参考例 14-8 に従い、2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸 (702 mg、3.32 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-エトキシアニリン (0.65 g) を得た。

LC/MS : $M+1 = 282.3$

[参考例 14-21]

2-ブロモ-4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリンの合成

参考例 23、及び、参考例 14 に従い、4-アミノ-2-ブロモ安息香酸 (460 mg、2 mmol) から 2-ブロモ-4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン (0.59 g) を得た。

LC/MS : $M+1 = 317.1$

[参考例 14-22]

4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

参考例 14-8 に従い、4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (1.18 g、5 mmol) から 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.94 g) を得た。

LC/MS : $M+1 = 306.2$

[参考例 15-2]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (191 mg、0.5 mmol) と参考例 14-2 で得られた 4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシアニリン (188 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (20 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 666.3

[参考例 15-3]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (382 mg、1.0 mmol) と参考例 14-3 で得られた 4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-クロロアニリン (544 mg、2.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (340 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 636.3

[参考例 15-4]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (382 mg、1.0 mmol) と参考例 14-4 で得られた 4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロアニリン (383 mg、1.5 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (266 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 620. 3

[参考例 15-5]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2, 5-ジフルオロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (126 mg、0.3 mmol) と参考例 14-5 で得られた 4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2, 5-ジフルオロアニリン (94.2 mg、0.35 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2, 5-ジフルオロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (44 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 637. 3

[参考例 15-6]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メトキシフェニル} カ

ルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3 - [3 - ({ [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] カルボニル} アミノ) - 4 - フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (181 mg、0.5 mmol) と参考例 14 - 6 で得られた 4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシアニリン (201 mg、0.75 mmol) から 1 - メチルピペリジン - 4 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメート (89 mg) を得た。

LC/MS : M + 1 = 632.3

[参考例 15 - 7]

1 - メチルピペリジン - 4 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - フルオロフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3 - [3 - ({ [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] カルボニル} アミノ) - 4 - フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (419 mg、1.1 mmol) と参考例 14 - 7 で得られた 4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - フルオロアニリン (383 mg、1.5 mmol) から 1 - メチルピペリジン - 4 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - フルオロフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメート (308 mg) を得た。

LC/MS : M + 1 = 620.3

[参考例 15 - 8]

1 - メチルピペリジン - 4 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メチルフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3 - [3 - ({ [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル

）オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩
酸塩 (419mg、1.1mmol) と参考例14-8で得られた4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メチルアニリン (330mg、1.3mmol) から1-メチルピペリジン-4-イル N- {5-[2- ({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メチルフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (250mg) を得た。

LC/MS : M+1=616.3

[参考例15-9]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5-[2- ({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例15に従い、3-[3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (382mg、1.0mmol) と参考例14-9で得られた4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロアニリン (360mg、1.3mmol) から1-メチルピペリジン-4-イル N- {5-[2- ({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (195mg) を得た。

LC/MS : M+1=636.2

[参考例15-10]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5-[2- ({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例15に従い、3-[3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (382mg、1.0mmol) と参考例14-10で得られた4-[

(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル] - 2-メトキシアニリン (401 mg、1.5 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル] - 2-メトキシフェニル}カルバモイル)エチル] - 2-フェニルフェニル}カルバメート (340 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 632.3

[参考例 15-11]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル] - 2-メチルフェニル}カルバモイル)エチル] - 2-フェニルフェニル}カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル}アミノ) - 4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩酸塩 (260 mg、0.68 mmol) と参考例 14-11 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル] - 2-メチルアニリン (170 mg、0.68 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル] - 2-メチルフェニル}カルバモイル)エチル] - 2-フェニルフェニル}カルバメート (82 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 616.3

[参考例 15-12]

1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- [2- [(6- [[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル]ナフタレン-2-イル)カルバモイル]エチル] - 2-フェニルフェニル)カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル}アミノ) - 4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩酸塩 (382 mg、1.0 mmol) と参考例 14-12 で得られた 6- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]ナフタレン-2-アミン (431 mg、1.5 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イ

ル N- (5- {2- [(6- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (279mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 652. 3

[参考例 15-13]

1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {2- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -1-ベンゾチオフェン-5-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (419mg、1.1mmol) と参考例 14-13 で得られた 2- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -1-ベンゾチオフェン-5-アミン (440mg、1.5mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {2- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -1-ベンゾチオフェン-5-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (204mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 685. 3

[参考例 15-14]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ([5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (382mg、1.0mmol) と参考例 14-14 で得られた 5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシアニリン (401mg、1.5mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イ

ル N- {5- [2- ({5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (322mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 632. 3

[参考例 15-15]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル} {メチル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (419mg、1.1mmol) と参考例 14-15 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -N-メチルアニリン (377mg、1.5mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル

N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル} {メチル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (172mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 616. 3

[参考例 15-16]

1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {2- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} チオフェン-2-イル) カルバモイル] エチル] -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (293mg、0.7mmol) と参考例 14-16 で得られた 5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] チオフェン-2-アミン (170mg、0.7mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {2- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} チオフェン-2-イル) カルバモイル] エチル] -2-フェ

ニルフェニル) カルバメート (105.7mg) を得た。

LC/MS : M+1=608.3

[参考例15-17]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{2-[(5-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ピリジン-2-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例15に従い、3-[3-([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩酸塩 (209mg、0.5mmol) と参考例14-17で得られた5-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] ピリジン-2-アミン (179mg、0.75mmol) から1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{2-[(5-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ピリジン-2-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (120mg) を得た。

LC/MS : M+1=603.3

[参考例15-18]

1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例15に従い、3-[3-([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (173.2mg、0.4mmol) と参考例14-2で得られた4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシアニリン (181.1mg、0.6mmol) から1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (108.5mg) を得

た。

LC/MS : $M+1=680.3$

[参考例 15-19]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-9 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロアニリン (203.9 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (192 mg) を得た。

LC/MS : $M+1=650.3$

[参考例 15-20]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-6 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メトキシアニリン (200.6 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (172 mg) を得た。

LC/MS : $M+1=646.3$

[参考例 15-21]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-10 で得られた 5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシアニリン (200.6 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (212 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 646.3

[参考例 15-22]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-11 で得られた 5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルアニリン (188.6 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (212 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 630.3

[参考例 15-23]

1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- [3- [(6- { [(tert-

t-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-12 で得られた 6- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] ナフタレン-2-アミン (215.6 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {3- [(6- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (214 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 666.3

[参考例 15-24]

1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {3- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ピリジン-2-イル) カルバモイル] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-17 で得られた 5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] ピリジン-2-アミン (179 mg、0.75 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- {3- [(5- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ピリジン-2-イル) カルバモイル] プロピル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (175 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 617.3

[参考例 15-25]

1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ({2-ブロモ-4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメー

トの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (303 mg、0.7 mmol) と参考例 14-18 で得られた 2-ブromo-4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -5-メトキシアニリン (363 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({2-ブromo-4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (124 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 726. 2

[参考例 15-26]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-エトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-19 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-エトキシアニリン (316 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-エトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (53 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 694. 4

[参考例 15-27]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-エトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル) アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (217 mg、0.50 mmol) と参考例 14-20 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-エトキシアニリン (106 mg、0.38 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ([4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-エトキシフェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (145 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 660. 4

[参考例 15-28]

1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ([4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロフェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル) アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-4 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロアニリン (255 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ([4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-フルオロフェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (173 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 634. 3

[参考例 15-29]

1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ([4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-クロロフェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4- [3- ([(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル) アミノ) -4-フェニルフェニル] 酪酸 (216.

5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-3 で得られた 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-クロロアニリン (272 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-クロロフェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメート (157 mg) を得た。

LC/MS: M+1=650.3

[参考例 15-30]

1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({2-ブromo-4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-[3-({[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)-4-フェニルフェニル]酪酸 (216 mg、0.5 mmol) と参考例 14-21 で得られた 2-ブromo-4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン (316 mg、1.0 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({2-ブromo-4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメート (110 mg) を得た。

LC/MS: M+1=696.3

[参考例 15-31]

1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-[3-({[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)-4-フェニルフェニル]酪酸 (216.5 mg、0.5 mmol) と参考例 14-22 で得られた 4-[(tert-

ーブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]ー3ー(トリフルオロメチル)アニリン(305mg、1.0mmol)から1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]ー3- (トリフルオロメチル)フェニル}カルバモイル)プロピル]ー2-フェニルフェニル}カルバメート(172mg)を得た。

LC/MS : M+1=684.3

[参考例15-32]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]ー2-フェニルフェニル}カルバメートの合成

参考例15に従い、4- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)ー4-フェニルフェニル]酪酸(161mg、0.4mmol)と参考例14で得られた4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン(142mg、0.6mmol)から1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]ー2-フェニルフェニル}カルバメート(122mg)を得た。

LC/MS : M+1=616.3

[参考例15-33]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)ー9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]ー2-フェニルフェニル}カルバメートの合成

参考例15に従い、4- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S]ー9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)ー4-フェニルフェニル

ル) 酪酸 (161 mg、0.4 mmol) と参考例 14 で得られた 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン (142 mg、0.6 mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメート (122 mg) を得た。

LC/MS: M+1=656.3

[参考例 15-34]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-メトキシフェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-({3-([1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル)オキシ)カルボニル}アミノ)-4-フェニルフェニル)酪酸 (173 mg、0.40 mmol) と参考例 14-2 で得られた 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-メトキシアニリン (181.1 mg、0.6 mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-メトキシフェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメート (108.5 mg) を得た。

LC/MS: M+1=720.3

[参考例 15-35]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザト

リシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N-(5-{3-[(6-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-(3-{[(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ}-4-フェニルフェニル) 酪酸 (218 mg、0.5 mmol) と参考例 14-12 で得られた 6-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] ナフタレン-2-アミン (287 mg、1.0 mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N-(5-{3-[(6-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメート (181 mg) を得た。

LC/MS: M+1=706.3

[参考例 15-36]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル]-3-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル}-2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-(3-{[(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ}-4-フェニルフェニル) 酪酸 (218 mg、0.5 mmol) と参考例 14-6 で得られた 4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル]-3-メトキシアニリン (266.6 mg、1.0 mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}]

[ノチン-7-イル N-[4-({3-({5-({4-({t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-メトキシフェニル}カルバモイル)フェニル]-2-フェニルフェニル}カルバモイル)フェニル] M+1=686.3

[参考例15-37]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノチン-7-イル N-[5-({3-({4-({t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル}カルバモイル)フェニル]-2-フェニルフェニル}カルバモイル)フェニル]の合成

参考例15に従い、4-(3-({1R, 2R, 4S, 5S, 7S

-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノチン-7-イル}オキシ)カルボニル]アミノ]-4-フェニルフェニル]酪酸(218mg, 0.5mmol)と参考例14-9で得られた4-[

t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル] (270mg, 1.0mmol)から(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノチン-7-イル N-[4-({3-({5-({4-({t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル}カルバモイル)フェニル]-2-フェニルフェニル}カルバモイル)フェニル]を得た。

LC/MS: M+1=690.3

[参考例15-38]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノチン-7-イル N-[5-({3-({4-({t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-メトキシフェニル}カルバモイル)フェニル]-2-フェニルフェニル}カルバモイル)フェニル]の合成

参考例15に従い、4-(3-({1R, 2R, 4S, 5S, 7S

] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸 (218mg、0.5mmol) と参考例14-10で得られた5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシアニリン (267mg、1.0mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (311mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 686. 3

[参考例15-39] (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例15に従い、4- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) 酪酸 (218mg、0.5mmol) と参考例14-10で得られた5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルアニリン (250mg、1.0mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メチルフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (149mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 670. 3

[参考例15-40]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザト

リシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- (5- {2- [(6- { [(t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサー-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (382mg、1.0mmol) と参考例 14-12 で得られた 6- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] ナフタレン-2-アミン (250mg、0.87mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサー-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- (5- {2- [(6- { [(t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] エチル} -2-フェニルフェニル) カルバメート (311mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 692. 3

[参考例 15-41]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサー-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル} -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサー-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (230mg、0.5mmol) と参考例 14-10 で得られた 4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシアニリン (200mg、0.75mmol) から (1R, 2R

, 4 S, 5 S, 7 S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 7 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(t e r t - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2 - メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル} カルバメート (281mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 672

[参考例 15 - 42]

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 7 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(t e r t - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3 - (3 - { [({ [1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S] - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 7 - イル} オキシ) カルボニル] アミノ} - 4 - フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (230mg、0.5mmol) と参考例 14 - 6 で得られた 4 - [(t e r t - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシアニリン (200mg、0.75mmol) から (1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 7 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(t e r t - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル} カルバメート (239mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 672. 3

[参考例 15 - 43]

(1 R, 2 R, 4 S, 5 S, 7 S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン - 7 - イル N - {5 - [2 - ({4 - [(t e r t - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2 - メチル

フェニル} カルバモイル) エチル] - 2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} - 4-フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (206mg、0.45mmol) と参考例 14-11 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-メチルアニリン (170mg、0.68mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-メチルフェニル} カルバモイル) エチル] - 2-フェニルフェニル} カルバメート (296mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 656. 3

[参考例 15-44]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] - 2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} - 4-フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (165mg、0.36mmol) と参考例 14-9 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-クロロアニリン (294mg、1.08mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-

[illegible]
$$LC/MS : M+1 = 676.2$$

[参考例 15-45]

の合成

①合成

参考例 15 に従い、 $3 - (3 - \{ [([[1R, 2R, 4S, 5S, 7S$

[-9-メチル-3-オキサ-9-アサトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノ
 チン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ } -4-アエニルアエニル)

プロピオン酸塩(156mg、0.34mmol)と参考例14-3で得られた4-[tert-butylジメチルシリロイルオキシ]メチル]-3-クロロ-7-ニシ(137mg、0.51mmol)から(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-{5-[2-(4-terbutylジメチルシリロイルオキシ)メチル]-3-クロロ-7-エニル}エチル]-2-エニルを(156mg)

$$LC/MS: M+1=676.2$$

[参考例 15-46]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アサト
リシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノチン-7-イル N - { 5 - [2 - ({ 4
- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ
-5-メトキシフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル
} カルバメートの合成

{ カルバマート の合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S

[-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノ

チン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル

プロピオン酸塩 (138mg, 0.3mmol) と参考例 14-2 で得

られた 4- [(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2

-クロロ-5-メトキシアニリン (151mg, 0.5mmol) から (1

R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシ

クロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノチン-7-イル N- {5- [2- ([4- [

(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5

-メトキシフェニル} カルボニル} エチル] -2-フェニルフェニル} カ

ルバメート (52mg) を得た。

LC/MS: M+1=706. 3

[参考例 15-47]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザト

リシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノチン-7-イル N- {5- [2- ([4

- [(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -3-エトキ

シフェニル} カルボニル} エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメー

トの合成

参考例 15 に従い、3- (3- { [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S

[-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノ

チン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル

プロピオン酸塩 (174mg, 0.38mmol) と参考例 14-20

で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル]

-3-エトキシアニリン (160mg, 0.57mmol) から (1R, 2

R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [

3. 3. 1. 0^{2,4}] ノチン-7-イル N- {5- [2- ([4- [(tert

-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -3-エトキシフェニル

] カルバメート (21

6 mg) を得た。

LC/MS : $M+1 = 687.3$

[参考例 15-48]

(1R, 3R) - 8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、参考例 21-3 で得られた 4- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ) -4-フェニルフェニル) 酪酸 (173 mg、0.40 mmol) と参考例 14-2 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシアニリン (181.1 mg、0.60 mmol) から 1R, 3R) - 8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (108.5 mg) を得た。

LC/MS : $M+1 = 720.3$

[参考例 15-49]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [4- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メトキシフェニル} カルバモイル) ブチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、参考例 21-4 で得られた 5- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ) -4-フェニルフェニル] 吉草酸 (205 mg、0.50 mmol) と参考例 14 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] アニリン (237 mg、1.00 mmol) から 1-メチルピペリジン-4-イル

$N - \{5 - [4 - (\{4 - [t e r t - \text{ブチルジメチルシリノールオキシメチル}] - 3 - \text{メトキシブチル}\{カルバモイル\} \text{ブチル}] - 2 - \text{ブチルブチエニル}\} \text{カルバメート} (137 \text{ mg})$ を得た。

$$LC/MS : M+1 = 630.3$$

[参考文献 15-50]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - プロピルシクロ [3. 1. 0^{2,4}] ノナ - 7 - ール N - { 5 - [4 - ({ 4 - [(t e r t - プロピルジメチルシロノールオキシ) メチル] プロピル] カルバモイル) プロピル] - 2 - プロピルプロピル] カルバモイルの合成

参考例 15 に従い、参考例 21-5 で得られた 5-(3-{[(1R

□ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナシーブーイル { オキシ } カルボニル [アミノ]
ー4ーフエニルフエニル 吉草酸 (225 mg, 0.50 mmol) と参考
例 14 で得られた 4ー [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ)メ

チル] アニソ (237 mg、1.00 mmol) から (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.

1. 0₂,⁴] ノチン-7-アル N- {5- [4- ([4- ((t e r t -ブチルジメチルシウノアルオキシ) メチル] エニル] カルバモイル) チル [-2-エニルエニル] カルバメート (64 mg) を得た。

$$LC/MS : M+1 = 670.3$$

[参考例 15-5]

の合成

①合成

参考例 15 に従い、参考例 21-4 で得られた 5-〔3-（〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル）アミノ〕-4-アフェニルフェニル] 吉草酸（205 mg、0.50 mmol）と参考例 14-2 で得

られた4- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシブニル (181, 1mg, 0.60mmol) から1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [4- ((t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシブチル] -2-ブチル] -2-ブチル] カルバメート-シブニル (60, 5mg) を得た。

LC/MS: $M+1=694.3$

[参考例15-52]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- [4- ((t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシブチル] カルバメートの合成

参考例15に従い、参考例21-5で得られた5- (3- [((1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-7-イル) オキシ) カルボニル] アミノ-4-ブチル] カルバメート (225mg, 0.50mmol) と参考例14-2で得られた4- [(t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシブニル (181, 1mg, 0.60mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- [5- [4- ((t e r t -ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシブチル] -2-ブチル] カルバメート (76, 5mg) を得た。

LC/MS: $M+1=734.3$

[参考例24]

2-ブチル-N-アセチルブニルの合成

2-ブチルブニル (5g, 29.55mmol) を酢酸 (30mL)

に溶解させ、氷浴下、無水酢酸 (3.62 g、35.45 mmol) を加え、氷浴下で2時間撹拌した。溶液を減圧濃縮し残渣に水 (15 mL) を加え、析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下にて乾燥して、2-フェニル-N-アセチルアニリン (6.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.51 (m, 8H), 2.02 (s, 3H)

[参考例 25]

2-フェニル-N-アセチルアニリンの合成

2-フェニル-N-アセチルアニリン (6.21 g、29.40 mmol) を酢酸 (70 mL) に溶解させ、氷浴下、別途調整した、四塩化炭素 (19.21 mL) に溶解させた臭化水素 (6.14 g、38.42 mmol) を滴下し、室温で終夜撹拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣に水 (20 mL) を加え、続いてエタノール (30 mL) を加えて、氷浴下1時間撹拌した。析出物をろ取、エタノール/水=1:1で洗浄し、減圧下にて乾燥して、2-フェニル-N-アセチルアニリン (7.79 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 3H), 2.01 (s, 3H)

[参考例 26]

2-フェニル-N-アセチルアニリンの合成

2-フェニル-N-アセチルアニリン (7.79 g、26.85 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解させ、氷浴下、2N塩酸 (33.56 mmol、67.12 mL) を滴下し、一晩加熱還流した。溶液を減圧濃縮して酢酸エチル (50 mL) と水 (40 mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過させた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し2-フェニル-N-アセチルアニリン (6.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.47 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H)

)、6.65 (dd, $J=6.6$ Hz, 2.4 H), 3.76 (bs, 1H)

[参考例 27]

4-(4-アミノ-3-フェニルフェニル)-3-アミノベンゾ酸

の合成

2-フェニル-4-アミノアニリン (564.7 mg, 2.28 mmol)

を N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解させ、室温で

4-アミノ-3-アミノフェニル (582.5 mg, 4.10 mmol)、ト

リール (オトリル) ホスファート (1.87 g, 6.16 mmol)、ジイ

ソプロピルエチルアミン (0.78 mL, 4.56 mmol) を加え脱気し

、酢酸パラジウム (67.4 mg, 0.30 mmol) を加え再び脱気した

。90°C にて終夜撹拌した後、セライトにてろ過し酢酸エチル (120 mL

) で洗浄した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、硫酸ナトリ

ウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにて精製し、4

-(4-アミノ-3-フェニルフェニル)-3-アミノベンゾ酸 (555.8 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18 (dt, $J=12.5$ Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.05-6.14 (m, 1H), 3.79 (bs, 1H), 3.12 (dd, $J=7.2$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)

[参考例 11-2]

4-(4-アミノ-3-フェニルフェニル)-3-アミノベンゾ酸

参考例 11 に従い、4-(4-アミノ-3-フェニルフェニル)-3-ア

ミノベンゾ酸 (555.8 mg, 1.80 mmol) から 4-

アミノ-3-フェニルフェニル)-3-アミノベンゾ酸 (450.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.47 (m, 4H) 7.30–7.38 (m, 1H) 6.94–7.00 (m, 2H) 6.71 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H) 2.56 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H) 2.24 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H) 1.84–1.92 (m, 2H) 1.44 (s, 9H)

[参考例12–3] 4–[4–({[(1–メチルピペリジン–4–イル) オキシ] カルボニル} アミノ) –3–フェニルフェニル] 酪酸 *tert* ブチルの合成

参考例12に従い、4–(4–アミノ–3–フェニルフェニル) 酪酸 *tert* ブチル (158.2mg, 0.51mmol) から4–[4–({[(1–メチルピペリジン–4–イル) オキシ] カルボニル} アミノ) –3–フェニルフェニル] 酪酸 *tert* ブチル (224.7mg) を得た。

LC/MS: $M+1=453.2$

[参考例12–4]

4–(4–{ [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] –9–メチル–3–オキサー–9–アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン–7–イル) オキシ] カルボニル} アミノ} –3–フェニルフェニル) 酪酸 *tert* ブチルの合成

参考例12に従い、スコピン (118.3mg, 0.76mmol) と4–(4–アミノ–3–フェニルフェニル) 酪酸 *tert* ブチル (158.2mg, 0.51mmol) から4–(4–{ [([1R, 2R, 4S, 5S, 7S] –9–メチル–3–オキサー–9–アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン–7–イル) オキシ] カルボニル} アミノ} –3–フェニルフェニル) 酪酸 *tert* ブチル (181.2mg, 0.37mmol) を得た。

LC/MS: $M+1=493.2$

[参考例13–3]

4–[4–({[(1–メチルピペリジン–4–イル) オキシ] カルボニル

｝ アミノ）－３－フェニルフェニル] 酪酸塩酸塩の合成

参考例 13 に従い、4－[4－（{ [（1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ] カルボニル} アミノ）－３－フェニルフェニル] 酪酸 *tert* ブチル（224.7 mg、0.50 mmol）から 4－[4－（{ [（1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ] カルボニル} アミノ）－３－フェニルフェニル] 酪酸塩酸塩を得た。

LC/MS：M+1=397.1

[参考例 13－4]

4－（4－{ [（{ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S]－9－メチル－3－オキサー9－アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン－7－イル）オキシ] カルボニル} アミノ}－３－フェニルフェニル）酪酸塩酸塩の合成

参考例 13 に従い、4－（4－{ [（{ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S]－9－メチル－3－オキサー9－アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン－7－イル）オキシ] カルボニル} アミノ}－３－フェニルフェニル）酪酸 *tert* ブチル（181.2 mg、0.37 mmol）から 4－（4－{ [（{ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S]－9－メチル－3－オキサー9－アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン－7－イル）オキシ] カルボニル} アミノ}－３－フェニルフェニル）酪酸塩酸塩を得た。

LC/MS：M+1=437.1

[参考例 15－53]

（1R, 2R, 4S, 5S, 7S）－9－メチル－3－オキサー9－アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン－7－イル N－{4－[3－（{4－[（*tert*－ブチルジメチルシラノイルオキシ）メチル] フェニル} カルバモイル）プロピル]－2－フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、参考例 13－4 で得られた 4－（4－{ [（{ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S]－9－メチル－3－オキサー9－アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン－7－イル）オキシ] カルボニル} アミノ}－３－フェニルフェニル）酪酸塩酸塩（0.37 mmol）と参考例 14 で

得られた4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン(66.5mg、0.28mmol)から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[(4-[(3-[(4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル)カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメート(70.1mg)を得た。

LC/MS: M+1=656.3

[参考例15-54]

1-メチルピペリジン-4-イル N-[(4-[(3-[(4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル)カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメートの合成

参考例15に従い、参考例13-3で得られた4-[(3-[(4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル]アミノ)-3-フェニルフェニル]酪酸(161mg、0.4mmol)と参考例14で得られた4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]アニリン(90.2mg、0.38mmol)から1-メチルピペリジン-4-イル N-[(4-[(3-[(4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]フェニル)カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメート(88.2mg)を得た。

LC/MS: M+1=616.3

[参考例15-55]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[(4-[(3-[(4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-メトキシフェニル)カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメートの合成

参考例15に従い、参考例13-4で得られた4-(4-[(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシ

ロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ}-3-フェニルフェニル) 酪酸塩酸塩 (0. 75 mmol) と参考例 14-2 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル]-2-クロロ-5-メトキシアニリン (339. 6 mg, 1. 13 mmol) から、((1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N-{4-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル]-2-クロロ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル]-2-フェニルフェニル} カルバメート (201. 2 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 720. 2

[参考例 15-56]

((1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N-(4-{3-[(6-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例 15 に従い、参考例 13-4 で得られた 4-(4-{[(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ}-3-フェニルフェニル) 酪酸塩酸塩 (0. 23 mmol) と参考例 14-12 で得られた 6-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] ナフタレン-2-アミン (99. 2 mg, 0. 35 mmol) から ((1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N-(4-{3-[(6-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} ナフタレン-2-イル) カルバモイル] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメートを得た。

LC/MS : M+1 = 706. 2

[参考例 12-5]

3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e

r t ヲチルの合成

参考例 12 に従い、参考例 22 で得た 1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-オール (712 mg、3.22 mmol) と 3- (3-フェニリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (239 mg、0.80 mmol) から 3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (471 mg) を得た。

LC/MS : M+1=545. 3

[参考例 13-5]

3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (471 mg) を得た。

塩の合成

参考例 13 に従い、参考例 12-5 で得た 3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (471 mg、0.86 mmol) から 3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (422 mg) を得た。

LC/MS : M+1=489. 3

[参考例 15-57]

1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル N- [5- [2- (4- [(t e r t -ヲチルジメチルシラノイルオキシ} メチル] フェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、参考例 13-5 で得た 3- [3- [([1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] オキシ} カルボニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (471 mg) を得た。

ー４ーフェニルフェニル}プロピオン酸塩(227, 1mg, 0.43mmol)から1-(2-フェノキシエチル)ピペリジン-4-イルN-[5-([2-([4-((tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル)カルバモイル)エチル]-2-フェニルフェニル}カルバメート(237mg)を得た。
LC/MS: M+1=708.3

[参考例28]

4-メトキシ-2-ニトロ-1-フェニルベンゼンの合成

1-ブromo-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン(2.32g, 10mmol)を1,4-ジオキサンの(30mL)に溶解し、フェニルホウ酸(2.44g, 20mmol)、炭酸セシウム(26g, 80mmol)、1,1-ビス(ジフェニルフォスフィノ)エロセン]ジクロロパラジウム(I)ジクロロメタン錯体(0.82g, 1mmol)、精製水(12mL)を加え、窒素気流下80℃で18時間撹拌した。反応溶液をセライト、アルミナ、フロリージルでろ過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、4-メトキシ-2-ニトロ-1-フェニルベンゼン(1.86g)を得た。

[参考例29]

3-ニトロ-4-フェニルフェニールの合成

4-メトキシ-2-ニトロ-1-フェニルベンゼン(1.86g, 8.31mmol)をジクロロメタン(40mL)に溶解させ、氷水冷却下、三臭化ホウ素(2mL)のジクロロメタン(10mL)溶液を加えた。室温で18時間撹拌した後、反応溶液を氷に於て反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、3-ニトロ-4-フェニルフェニールを粗体として得た。

[参考例30]

8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ)オクタシ-1-オールの合成

3-ニトロ-4-フェニルフェノール (860 mg, 4.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解させ、8-ブロモ-1-オクタノール (1.86 g, 6.0 mmol) を加えた。50°Cで5時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキクロマトグラフィーにて精製し、8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ) オクタノール (1.23 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.44 (m, 5H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.13 (dd, J=8.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 4H), 1.31-1.42 (m, 6H) [参考例 31]

tert-ブチルジメチル [8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ) オクタール] オキシシランの合成

8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ) オクタノール (1.23 g, 3.5 mmol) とイミダゾール (408 mg, 6.0 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解させ、tert-ブチルジメチルクロロシラン (750 mg, 5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。室温で18時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチルジメチル [8-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ) シラン] (1.38 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.44 (m, 5H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.13 (dd, J=8.5 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.

6.1 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 4H), 1.31-1.42 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

[参考例 32]

5- [[8- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) オクチル] オキシル] -2-フエニルアニリンの合成

{ [8- (3-ニトロ-4-フエニルフェノキシ) オクチル] オキシ} シラジ (1.38 g, 3.02 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、5- [[8- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) オクチル] オキシ] -2-フエニルアニリンを粗体として得た。

LC/MS: M+1=428.3

[参考例 32-2]

5- [[6- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ヘキシル] オキシル] -2-フエニルアニリンの合成

参考例 30、31、32に従い、6-フロモ-1-ヘキサノール (543 mg, 3.0 mmol) と3-ニトロ-4-フエニルフェノール (430 mg, 2.0 mmol) から、5- [[6- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ヘキシル] オキシ] -2-フエニルアニリンを得た。

LC/MS: M+1=316.3

[参考例 32-3]

5- [[9- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ノニル] オキシル] -2-フエニルアニリンの合成

参考例 30、31、32に従い、9-フロモ-1-ノナノール (669 mg, 3.0 mmol) と3-ニトロ-4-フエニルフェノール (430 mg, 2.0 mmol) から、5- [[9- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ノニル] オキシ] -2-フエニルアニリンを得た。

LC/MS : M+1 = 358. 3

[参考例 12-6]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[8-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)オクチル]オキシ}-2-フェニルフェニル)カルバメートの合成

参考例 12 に従い、1-メチルピペリジノール (1.15 g、10 mmol) と参考例 32 で得られた 5-{[8-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)オクチル]オキシ}-2-フェニルアニリン (777 mg、1.82 mmol) から、1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[8-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)オクチル]オキシ}-2-フェニルフェニル)カルバメート (283 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 589. 3

[参考例 12-7]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[6-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘキシル]オキシ}-2-フェニルフェニル)カルバメートの合成

参考例 12 に従い、1-メチルピペリジノール (865 mg、7.5 mmol) と参考例 32-2 で得られた 5-{[6-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘキシル]オキシ}-2-フェニルアニリンから、1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[6-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘキシル]オキシ}-2-フェニルフェニル)カルバメート (626 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 540. 3

[参考例 12-8]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[9-(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ノニル]オキシ}-2-フェニルフェニル)カルバメートの合成

参考例 12 に従い、1-メチルピペリジノール (865 mg、7.5 mmol)

○1) と参考例32-3で得られた5-1 { [9- (t e r t -ブチルジメチルシリラノイルオキシ) ノニル] オキシ} -2-フエニルアニリンから、1-メチルピペリジン-4-イル N- (5-1 { [9- (t e r t -ブチルジメチルシリラノイルオキシ) ノニル] オキシ} -2-フエニル) カルバメート (408 mg) を得た。

$$LC/MS : M+1 = 583.3$$

[参考文献 3]

3-7□モ-5-7エ=ルア=リの合成

4-プロモ-2-ニトロ-1-フェニルベンゼン (1.15g, 4.1mmol) を酢酸エチル (10mL) とエタノール (10mL) に溶解し、塩化スズ (2.85g, 15mmol) を加え、80℃で18時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、セラム、アルミナ、フロースリジルでろ過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-プロモ-5-フェニルアニリン (533mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.46 (m, 5H), 6.90–6.97 (m, 3H), 3.65–3.85 (broad d, 2H)

[参考文献 34]

[4-(2-プロピルオキシ)エチル]メタールの合成

4-（ヒドロキシメチル）フェノール（620mg、5.0mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（25mL）に溶解させ、炭酸カリウム（1.38g、10.0mmol）、4-ブロモ-1-ブテン（1.08g、8.0mmol）を加えた。70℃で4時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、[4-（2-ブロペンイルオキシ）フェニル]メタノール（267mg）を

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.30 (m, 2H), 6.86–6.92 (m, 2H), 5.85–5.95 (m, 1H), 5.09–5.20 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50–2.58 (m, 2H)

[参考例 35]

(4- [{ (3E) -4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) -3-ブ
 テン-1-イル} オキシ] フェニル) メタノールの合成

参考例 33 で得た 3-プロモ-5-フェニルアニリン (248 mg, 1.

0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、参
 考例 34 で得た [4- (2-プロペノイルオキシ) フェニル] メタノール (

267 mg, 1.5 mmol)、トリ- (オトリル) ホスファイン (913
 mg, 3.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (258 mg, 2.

0 mmol)、酢酸パラジウム (45 mg, 0.2 mmol) を加え、12
 0°C にて 18 時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、セライト

にてろ過し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
 減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、(

4- [{ (3E) -4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) -3-ブ
 テン-1-イル} オキシ] フェニル) メタノール (268 mg) を得た。

[参考例 36]

[4- [4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) ブトキシ] フェニル]

メタノールの合成

参考例 35 で得た (4- [{ (3E) -4- (3-アミノ-4-フェニル

フェニル) -3-ブテン-1-イル} オキシ] フェニル) メタノール (26
 8 mg, 0.78 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラ

ジウム炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間撹拌した。反応
 溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、[4- [4- (3-アミノ-4

-フェニルフェニル) ブトキシ] フェニル] メタノールを粗体として得た。

[参考例 37]

5- (4- {4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェノキシ} ブチル) -2-フェニルアニリンの合成

参考例 35 で得た [4- {4- (3-アミノ-4-フェニルフェニル) ブトキシ} フェニル] メタノールとイミダゾール (170 mg、2.5 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解させ、tert-ブチルジメチルクロロシラン (300 mg、2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、5- (4- {4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェノキシ} ブチル) -2-フェニルアニリン (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.46 (m, 4H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.83–6.88 (m, 2H), 6.66–6.69 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.94–4.01 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.75–1.89 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

[参考例 12-9]

1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- (4- {4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェノキシ} ブチル) -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 12 に従い、1-メチルピペリジノール (144 mg、1.25 mmol) と参考例 37 で得られた 5- (4- {4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェノキシ} ブチル) -2-フェニルアニリン (115 mg、0.25 mmol) から、1-メチルピペリジン-4-

ーイル N- [5- (4- {4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイル
オキシ) メチル] フェノキシ} ブチル) -2-フェニルフェニル] カルバメ
ート (129mg) を得た。

LC/MS : M+1=603. 3

[参考例14-23]

4- [3- (t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] アニ
リンの合成

参考例23、及び、参考例14に従い、3- (4-アミノフェニル) プロ
ピオン酸 (991mg、6mmol) から4- [3- (t e r t-ブチルジ
メチルシラノイルオキシ) プロピル] アニリン (1.31g) を得た。

LC/MS : M+1=266. 3

[参考例15-58]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [3- (t e
r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] フェニル} カルバモイ
ル)] エチル} -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例15に従い、3- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル
) オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩
酸塩 (191mg、0.5mmol) と参考例14-23で得られた4- [3- (t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] アニリンか
ら、1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [3- (t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] フェニル} カルバ
モイル)] エチル} -2-フェニルフェニル] カルバメート (155mg)
を得た。

LC/MS : M+1=630. 3

[参考例14-24]

4- [2- (t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) エチル] アニリ
ンの合成

参考例23、及び参考例14に従い、2- (4-アミノフェニル) エチル

アルコール (1.37 g, 10 mmol) から 4- [2- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) エチル] アニリン (2.25 g) を得た。

LC/MS : M+1 = 252.3

[参考例 15-59]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [2- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) エチル] フェニル} カルバモイル [エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ({1-メチルピペリジン-4-イル オキシ] カルボニル} アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩 (76 mg, 0.2 mmol) と参考例 14-24 で得られた 4- [2- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) エチル] アニリンから、1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [2- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) エチル] フェニル} カルバモイル [エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (188 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 616.3

[参考例 38]

2- (3-ニトロ-4-フェニルフェニル オキシ) 酢酸 tert-ブチルの合成
3-ニトロ-4-フェニルフェニル (215 mg, 1.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、2-プロモ酢酸 tert-ブチル (292 mg, 1.5 mmol) を加えた。80°C で 18 時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、2- (3-ニトロ-4-フェニルフェニル オキシ) 酢酸 tert-ブチル (370 mg) を得た。

[参考例 39]

2- [3- ({1-メチルピペリジン-4-イル} オキシ] カルボニル アミノ) -4-フェニルフェニル オキシ] 酢酸 tert-ブチルの合成

参考例 11、12 に従い、参考例 38 で得られた 2- (3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ) 酢酸 *tert*-ブチル (329 mg、1.0 mmol) から、2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェノキシ] 酢酸 *tert*-ブチル (531 mg) を得た。

[参考例 13-6]

2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェノキシ] 酢酸塩酸塩の合成

参考例 13 に従い、参考例 39 で得た 2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェノキシ] 酢酸 *tert*-ブチル (531 mg、1.2 mmol) から、2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェノキシ] 酢酸塩酸塩 (509 mg) を得た。

LC/MS : $M+1=384.3$

[参考例 15-60]

4- [(*tert*-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル 2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェニル] アセテートの合成

参考例 15 に従い、参考例 13-6 で得られた 2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェノキシ] 酢酸塩酸塩 (210 mg、0.5 mmol) と参考例 14 で得られた 4- [(*tert*-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] アニリン (237 mg、1.0 mmol) から 4- [(*tert*-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル 2- [3- ({ [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル } アミノ) -4-フェニルフェニル] アセテート (28 mg) を得た。

LC/MS : $M+1=603.3$

[参考例 15-61]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{2-[(4-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}メチル)カルバモイル]エチル]-2-フェニルフェニル)カルバモートの合成

参考例15に従い、3-[3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル]アミノ)-4-フェニルフェニル]プロピオン酸塩(50mg、0.12mmol)と1-(N-Boc-アミノメチル)-4-(アミノメチル)ベンゼン(94mg、0.4mmol)から、1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{2-[(4-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}メチル)カルバモイル]エチル]-2-フェニルフェニル)カルバモート(94mg)を得た。

LC/MS: M+1=601.3

[参考例4-2]

5-アセチル-8-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オンの合成

5-アセチル-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン(29.5g、0.15mol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(145mL)に懸濁し、炭酸カリウム(22.2g、0.16mol)を加え、続いて、4-メトキシベンジルクロライド(22.7g、0.15mol)を加え、90°Cで一晩攪拌した。反応液に精製水(0.5L)を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄し、減圧下にて乾燥して、5-アセチル-8-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン(26.1g)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[参考例5-2]

5-（2-プロモアセチル）-8-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ]-1,2-ジエチルプロキノリン-2-オキシの合成

5-アセチル-8-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ]-1,2-ジエチルプロキノリン-2-オキシ（1.25g、3.87mmol）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、そして0℃まで冷却した。三臭化ピリジニウム（1.51g、4.25mmol）を分割投入し、一晩加熱還流した。

析出物をろ取、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、精製水（20mL）で懸濁洗浄した。析出物をろ取、精製水で洗浄した。酢酸エチル（20mL）で懸濁洗浄し、ろ取、減圧下にて乾燥して、5-（2-プロモアセチル）-8-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ]-1,2-ジエチルプロキノリン-2-オキシ（515mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.00 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.73 (s, 2H)

[参考例6-2]

5-〔（1R）-2-プロモ-1-ヒドロキシエチル]-8-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ]-1,2-ジエチルプロキノリン-2-オキシの合成
アルゴン気流下、5-（2-プロモアセチル）-8-〔（4-メトキシフェニル）メトキシ]-1,2-ジエチルプロキノリン-2-オキシ（7.15g、17.8mmol）を脱水テトラヒドロフラン（40mL）に懸濁し、CB触媒（493mg）を加え、-20℃で40分間攪拌した。1.0M ポロマーテトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（21.4mL）を同温度下で滴下した後、徐々に0℃まで昇温した。メタノール（20mL）を滴下した後、不溶物をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液と洗浄液を混合し、減圧濃縮した。残渣に精製水（100mL）を加え、室温で

一晚攪拌した。析出物をろ取、精製水で洗浄した。さらに、酢酸エチル（200 mL）で懸濁洗浄し、ろ取、減圧下にて乾燥して、5-[(1R)-2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル]-8-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]-1,2-ジヒドロキノリン-2-オン（3.06 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.60 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.18–5.24 (m, 3H), 3.67 (dd, $J=12.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=12.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H)

[参考例 15–62]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{3-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル)メチル)カルバモイル]プロピル}-2-フェニルフェニル)カルバメートの合成

参考例 15 に従い、4-[3-({[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル)アミノ}-4-フェニルフェニル]酪酸塩酸塩（86 mg、0.2 mmol）と 1-(N-Boc-アミノメチル)-4-(アミノメチル)ベンゼン（118 mg、0.5 mmol）から、1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{3-[(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル)メチル)カルバモイル]プロピル}-2-フェニルフェニル)カルバメート（86 mg）を得た。

LC/MS: $M+1=615.3$

[参考例 40]

trans-3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)アクリル酸 tert-ブチルの合成

参考例 10 で得られた trans-3-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)アクリル酸 tert-ブチル（325 mg、1.0 mmol）をテトラ

ヒドロフラン（15 mL）に溶解し、水冷下垂鉛末（196 mg、3.0 mmol）と酢酸（0.2 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、セライトろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、trans-3-（3-アミノ-4-フェニルフェニル）アクリル酸tertブチルを粗体として得た。

LC/MS：M+1=296.3

[参考例12-10]

（2E）-3-〔3-（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕-2-プロペン酸tertブチルの合成

参考例12に従い、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン（172 mg、1.5 mmol）と参考例40で得られたtrans-3-（3-アミノ-4-フェニルフェニル）アクリル酸tertブチル（150 mg、0.5 mmol）から、（2E）-3-〔3-（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕-2-プロペン酸tertブチル（117 mg）を得た。

LC/MS：M+1=437.3

[参考例13-7]

（2E）-3-〔3-（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕-2-プロペン酸塩酸塩の合成

参考例13に従い、参考例39で得た（2E）-3-〔3-（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕-2-プロペン酸tertブチル（117 mg、0.27 mmol）から、（2E）-3-〔3-（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕-2-プロペン酸塩酸塩（112 mg）を得た。

LC/MS: $M+1=381.3$

[参考例 15-63]

1-メチルピリジン-4-イル N-[5-[(1E)-2-[(4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル)-1-エチン-1-イル]-2-フェニル]カルバモート

の合成

参考例 15 に従い、参考例 13-7 で得た (2E)-3-[3-[(

1-メチルピリジン-4-イル) オキシ]カルボニル]アミノ)-4-フェニルフェニル]-2-プロピル酸塩 (112 mg, 0.27 mmol)

と 4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]アニリン (1.0 mmol) から、1-メチルピリジン-4-イル N-[5-[(1E)-2-[(4-[(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル)-1-エチン-1-イル]-2-フェニル]カルバモート (57 mg) を得た。

LC/MS: $M+1=600.3$

[参考例 41]

1-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-4-ニトロベンゼンの合成

ナトリウムエトキシド (3.5 g, 50 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に、室温で 1-(クロロメチル)-4-ニトロベンゼン (8.6 g, 50 mmol) と 2-ニトロプロピン (2.2 g, 250 mmol) を加え、18 時間加熱還流した。反応溶液をろ過、減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、1-(2-メチル-2-ニトロプロピル)-4-ニトロベンゼン (8.52 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)

[参考例 42]

4- (2-メチル-2-ニトロプロピル) アニリンの合成

参考例 41 で得た 1- (2-メチル-2-ニトロプロピル) -4-ニトロベンゼン (673 mg、3.0 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、触媒量のパラジウム炭素を加え、水素雰囲気下に溶液において 6 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、減圧濃縮し、4- (2-メチル-2-ニトロプロピル) アニリンを粗体として得た。

LC/MS: $M+1=195$. 3

[参考例 15-64]

1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- (2- [4- (2-メチル-2-ニトロプロピル) アニリン] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 15 に従い、3- [3- ([1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル) アミノ) -4-フェニルフェニル] プロピオン酸塩 (418 mg、1.0 mmol) と 4- (2-メチル-2-ニトロプロピル) アニリン (582 mg、3.0 mmol) から、1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- (2- [4- (2-メチル-2-ニトロプロピル) フェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (193.5 mg) を得た。

LC/MS: $M+1=559$. 3

[参考例 9-2]

trans-3- (3-プロモ-4-ニトロフェニル) アクリル酸 t e r t

ブチルの合成

参考例 9 に従い、ジエチルホルマスホノ酢酸 t e r t ブチルエステル (920 mg、4.0 mmol) と 3-プロモ-4-ニトロベンズアルデヒド (1.0 g、3.9 mmol) から、trans-3- (3-プロモ-4-ニトロフェニル) アクリル酸 t e r t ブチル (777 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J=8.5

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.3$, 1H), 7.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.50 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H) [参考例 10-2]

trans-3-(4-ニトロ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 tetrakis(4-ニトロ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸の合成

参考例 10 に従い、参考例 9-2 で得られた trans-3-(3-プロモ-4-ニトロフェニル)プロピル酸 tetrakis(4-ニトロ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 (777mg, 2.37mmol) から、trans-3-(4-ニトロ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 tetrakis(4-ニトロ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 (802mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.3$, 1H), 7.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5$ Hz, 1.7Hz, 1H), 7.50 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H) [参考例 11-3]

3-(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 tetrakis(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 (802mg, 2.5mmol) から、3-(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 tetrakis(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 (742mg, 2.5mmol) を得た。

LC/MS: $M+1=298.3$

[参考例 12-11]

3-[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニルアミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル]プロピル酸 tetrakis(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸の合成

参考例 12 に従い、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (450mg, 15.0mmol) と参考例 11-3 で得た 3-(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 tetrakis(4-アミノ-3-フェニルプロピ-1-ン-1-イル)プロピル酸 (742mg, 2.5mmol) から、3-[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルボニル

ルボニル} アミノ) -3-フェニルフェニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (878mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=8.5\text{ Hz}$, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.70-4.74 (m, 1H), 2.90 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.54 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
 LC/MS : $M+1=439.3$
 [参考例 15-65]

1-メチルピペリジン-4-イル N-[4-[2-([4-tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル) -3-フェニル] プロピオン酸 t e r t ヲチル (219mg, 0.5mmol) から、1-メチルピペリジン-4-イル N-[4-[2-([4-tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル]カルバモート (235mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.37-7.48 (m, 5H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.70-4.73 (m, 1H), 3.04 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.64 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 2.

2.6 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), LC/MS: M+1=602.3

[実施例 1]

4-([5-(2-[4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]メチル)フェニル]カルバモイル)エチル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルム
トリフルオロアセテートの合成

参考例 15 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(2-([4-([tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル)エチル)-2-フェニルフェニル]カルバメート (1.78, 1mg, 0.296mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶解し、そこに三フッ化水素トリエチルアミン錯体 (0.3mL) を加え、70℃で 1.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

[0112] 残渣の半量をアセトニトリル (10mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (2mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。
[0113] 残渣をジクロロメタン (10mL) とメタノール (1mL) に溶解し、そこに二酸化マンガン (300mg) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

[0114] 残渣をジメチルスルホキシド (5mL) に懸濁させ、そこに 5-((R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩 (280.3mg, 1mmol) を加え、70℃で 1 時間撹拌した。反応溶液にトリブセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (424.0mg, 2mmol) を加え、70℃で 1 時間撹拌した。反応溶液に精製水 (

0.5 mL)を加えた後、HPLC分取にて精製し、4-([5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル]フエニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピリジン-1-イルオロアセテート(34.5 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.07 (d, J=5.0, 5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=704.3

[実施例 2]

4-([5-(2-([2-クロロ-4-([[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル]-5-メトキシフエニル]カルバモイル]エチル)-2-フエニル]フエニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピリジン-1-イルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-2 で得られた 1-メチルピリジン-4-イル N-([5-(2-([4-([t e r t -ブチルジメチルシリノイル

オキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバモイル) (17mg、0.03mmol) から、4-([5-(2-[2-クロロ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル)エチル)-2-フェニルフェニル] カルバモイル) オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテート (11.6mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.87 (d, J=25.0Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 6H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H)

LC/MS: [M]⁺=768.3

[実施例3]

4-([5-(2-[3-クロロ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)フェニル]カルバモイル)エチル)-2-フェニルフェニル] カルバモイル) オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートの合成

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.12-9.02 (broad, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 0.5 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=738.2

ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン
 シー1-イウルトリフロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-4 で得られた 1-メチルピペリジン-4-
 イル N- [5- [2- (4- [tert-ブチルジメチルシリノイル
 オキシ) メチル] -5-クロロフェニル] カルバモイル] エチル] -2-フ
 エニルフェニル] カルバモート (104mg, 0.20mmol) から、4
 - ([5- (2- [2-ブフロア-4- ([(2R) -2-ヒフロキ
 シ-2- (8-ヒフロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-
 イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル] エチル) -2-
 フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン
 -1-イウルトリフロアセテート (29.4mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H
 , 9.89 (s, 1H) , 9.11 (d, J=3.3, 4Hz, 1H) , 8
 .73 (s, 1H) , 8.07 (d, J=10.0Hz, 1H) , 7.94
 -8.00 (m, 1H) , 7.28-7.46 (m, 6H) , 7.31 (d
 , J=8.0Hz, 1H) , 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.
 11 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H
) , 6.55 (d, J=10.0Hz, 1H) , 5.30-5.35 (m,
 1H) , 4.58-4.66 (m, 1H) , 4.18-4.25 (m, 2H
) , 3.34-3.42 (m, 2H) , 3.26-3.34 (m, 2H) ,
 3.03-3.08 (m, 2H) , 3.07 (s, 3H) , 3.06 (s,
 3H) , 2.93 (t, J=7.7Hz, 2H) , 2.75 (t, J=7
 .7Hz, 2H) , 1.95-2.05 (m, 2H) , 1.68-1.81
 (m, 2H)
 LC/MS : [M]⁺ = 722.3
 [実施例 5]

4- ([5- (2- [2, 5-ブフロア-4- ([(2R) -2-
 ヒフロキシ-2- (8-ヒフロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリ

ン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) フェニル] カルバモイル] エチル
(-2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -1, 1-ジメチルピ
ペリジン-1-イルトロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-5 で得られた 1-メチルピペリジン-4-
イル N- [5- [2- ([4- ((tert-ブチルジメチルシリノイル
オキシ) メチル] -2, 5-ジフルオロフェニル] カルバモイル] エチル]
-2-フェニルフェニル] カルバモイル] (44.7 mg, 0.07 mmol)
から、4- ([5- (2- [[2, 5-ジフルオロ-4- ([(2R
(-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキシ-1, 2-ジヒド
ロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) フェニル] カルバモイル
] エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -1, 1-ジ
メチルピペリジン-1-イルトロアセテート (16.8 mg) を
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H
, 10.10 (s, 1H), 9.02-9.18 (broad, 1H),
8.72 (s, 1H), 8.12 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 8.0
1 (dd, $J=11.6$ Hz, 6.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=$
11.6 Hz, 6.7 Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 6H), 7
.18-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),
6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=10.0$ Hz
, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1
H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H
, 3.26-3.35 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H),
3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.93 (t, $J=7.4$
Hz, 2H), 2.79 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.93-2.0
4 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H)
LC/MS: [M] $^+$ =740.3
[実施例 6]

実施例 1 に従い、参考例 15-6 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-〔5-〔2-〔4-〔tert-ブチルジメチルシリノールオキシ〕メチル〕-3-メトキシフェニル〕カルバモイル〕エチル〕-2-フェニルフェニル〕カルバモート (74.3 mg、0.14 mmol) から、4-〔〔〔5-〔2-〔4-〔〔〔(2R)-2-ヒドロキシ-2-〔4-〔アミノ〕メチル〕-3-メトキシフェニル〕カルバモイル〕エチル〕-2-フェニルフェニル〕カルバモイル〕オキシ〕-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル〕トリフロアセート (19.1 mg) を得た。

[實施例 7]

4 - ({ [5 - (2 - { { [3 - 7 1 7 □ - 4 - ({ [(2 R) - 2 - 7 □

キシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル] フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルウルトリアロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-7 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) メチル] -3-ブチロフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} (155.6 mg, 0.30 mmol) から、4- ({ [5- ({ [3-ブチロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル] フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルウルトリアロアセテート (27.2 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.13 (d, J=48.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.52 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H) LC/MS : [M]⁺ = 722.3

[実施例 8]

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -3-メチルフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-8で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-メチルフェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (102.9mg、0.20mmol) から、4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -3-メチルフェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (7.3mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺=718.3

[実施例9]

4- ({ [5- (2- { [2-クロロ-4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-9で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフェニル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (107mg、0.20mmol) から、4- ({ [5- (2- { [2-クロロ-4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フ

エニルフェニル]カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリフロアセテート (27.2 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.80-9.18 (broad, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H) LC/MS: [M]⁺=738.2

[実施例 10]

4-([5-(2-[4-(2-ヒドロキシ-2-オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル} オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリフロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-10 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル]カルバモイル)エチル]-2-オキシ)フェニル]カルバモイル (106.1 mg, 0.20 mmol) から、4-([5-(2-[4-(2-ヒドロキシ-2-オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.00-9.22 (broad, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 6H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=734.3

8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メチルフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル)オロアセテート(8.1mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.80-9.20 (broad, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, J=10, 0Hz, 1H), 8.47 (d, J=8, 0Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 10H), 7.11 (d, J=8, 3Hz, 1H), 6.97 (d, J=8, 0Hz, 1H), 6.56 (d, J=10, 0Hz, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 2H), 2.95 (t, J=7, 7Hz, 2H), 2.71 (t, J=7, 7Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94-2.06 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H), LC/MS: [M]⁺=718.3

[実施例 12]

4-([5-(2-[6-(2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)ナフタレン-2-イル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル)オロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-12 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-(2-[6-(2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)ナフタレン-2-イル)カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル)オロアセテートの合成

(8) 一対二の組合せは、 $\{ \alpha_1, \alpha_2 \}$ のみである。また、 $\{ \beta_1, \beta_2 \}$ は、 $\{ \alpha_1, \alpha_2 \}$ と異なる組合せである。したがって、 $\{ \alpha_1, \alpha_2 \}$ と $\{ \beta_1, \beta_2 \}$ は、互いに排他的な組合せである。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 (d, J=23.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 6H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.32-5.36 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H).

LC/MS : $[M]^+ = 754.3$

[實施例 13]

4- ({ [5- (2- { [2- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
[アミノ } メチル) -1-ベンゾチオフェン-5-イル] カルバモイル] エ
チル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチ
ルピペリジン-1-イルトリアルオロアセテートの合成

ルビニシシ-1-イウ△トリフルオロセテ-1の合成

実施例 1 に従い、参考例 15-13 で得られた 1-メチルピペリジン-4-
-イル N-(5-{2-[(5-{ [(t e r t -ブチルジメチルスシリル
(オキシ)メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)カルボモイル]エ

実施例 1 に従い、参考例 15-14 で得られた 1-メチルピペリジン-4

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.98 (d, J=24.4Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 6H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.98-5.36 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 2H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), LC/MS: [M]⁺=734.3

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ } メチル) フェニル] (メチル) カルバモイル) エチル) -2-フ
エニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-
1-イルトリアルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-15 で得られた 1-メチルピペリジン-4

ーイル N- [5- [2- ([4- ((tert-ブチルジメチルシリノイ
 ルオキシ) メチル] フェニル] {メチル} カルバモイル} エチル] -2-ブ
 エニルフェニル} カルバモート (139.0 mg, 0.27 mmol) から
 、4- ([[5- (2- [[4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2-
 8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチ
 ル] アミノ] メチル] フェニル] (メチル) カルバモイル} エチル) -2-
 フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン
 -1-イウルトリオロアセテート (45.7 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H
), 9.12 (d, J=4.0, 7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8
 .04 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz,
 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.07-7.12 (m, 1H
), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.06-7.13 (m, 2
 H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J=10
 .0 Hz, 1H), 5.27-5.32 (m, 1H), 4.55-4.60
 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.33-3.38 (m
 , 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.
 12-3.15 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.02 (s, 3H
), 3.00-3.04 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H),
 1.90-2.00 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H)
 LC/MS: [M]⁺ = 718.3

[実施例 16]

4- ([[5- (2- [[5- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8
 -ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル
] アミノ] メチル) チオフェン-2-イル] カルバモイル} エチル) -2-
 フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン
 -1-イウルトリオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-16 で得られた 1-メチルピペリジン-4

ーイ ル Nー (5ー [2ー [(5ー [(t e r tーヅィルヅィルシル
) オキシ] ヂヲル] ヂヲヅィン2ーイ ル) カルバモイ ル] エチル] ー2ー
 ズィニルヅィニル) カルバメー ト (40. 5 mg、0. 08 mmol) から
 、4ー ([[[5ー (2ー [[5ー ([[(2R) ー2ーヒドロキシ2ー
 8ーヒドロキシ2ーオキソ1, 2ーヅィヒドロキノリン5ーイ ル) エチ
 ル] ヂィノ] ヂヲル) ヂヲヅィン2ーイ ル] カルバモイ ル] エチル) ー2
 ーヅィニルヅィニル] カルバモイ ル] オキシ) ー1, 1ーヅィメチルピペリジ
 ン1ーイウルトリオルオロアセテート (15. 1 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11. 35 (s, 1 H
) , 10. 46 (s, 1 H) , 9. 07 (b r o a d, 1 H) , 8. 71 (s, 1 H) , 8. 02 (d, J=10. 0 Hz, 1 H) , 7. 25-7. 3
 9 (m, 5 H) , 7. 17-7. 25 (m, 2 H) , 7. 12-7. 16 (m, 1 H) , 7. 06 (d, J=8. 0 Hz, 1 H) , 6. 97 (d, J=
 3. 9 Hz, 1 H) , 6. 92 (d, J=8. 0 Hz, 1 H) , 6. 52 (d, J=3. 9 Hz, 1 H) , 6. 51 (d, J=10. 0 Hz, 1 H) ,
 5. 23-5. 28 (m, 1 H) , 4. 55-4. 62 (m, 1 H) , 4. 25-4. 33 (m, 2 H) , 3. 33-3. 40 (m, 2 H) , 3. 2
 0-3. 33 (m, 2 H) , 3. 03 (s, 3 H) , 3. 02 (s, 3 H)
 , 2. 95-3. 02 (m, 2 H) , 2. 90 (t, J=7. 6 Hz, 2 H) , 1. 90-2. 00 (m, 2
 H) , 1. 65-1. 75 (m, 2 H)
 LC/MS : [M]⁺=710. 2

[実施例 17]

4ー ([[[5ー (2ー [[5ー ([[(2R) ー2ーヒドロキシ2ー (8
 ーヒドロキシ2ーオキソ1, 2ーヅィヒドロキノリン5ーイ ル) エチル
] ヂィノ] ヂヲル) ヂヲヅィン2ーイ ル] カルバモイ ル] エチル) ー2ー
 ズィニルヅィニル] カルバモイ ル] オキシ) ー1, 1ーヅィメチルピペリジ
 ン1ーイウルトリオルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-17 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- [2- [(5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2-ブチロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2-ブチロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル) エニルフェニル) カルバモイル) オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリオアセテート (37.0 mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 705.3

[実施例 18]

4- (([5- (3- [2-クロロ-4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル) アミノ] メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル) ピロピル) -2-フェニルフェニル) カルバモイル) オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリオアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-18 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- (5- [3- ([4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル) -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) -2-ブチロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル) アミノ] メチル) -5-メトキシフェニル) カルバモイル) オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリオアセテート (45 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.

. 76 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=15.6 Hz, 2H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.49-2.50 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H)

LC/MS: [M]⁺=782.3

[実施例19]

4-({[5-(3-{[2-クロロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-19で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメート(164.7mg、0.3mmol)から、4-({[5-(3-{[2-クロロ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート(79.1mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.20 (d, $J=62.4\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.3\text{ Hz}$, 1.7 Hz , 1H), 7.35–7.42 (m, 4H), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0\text{ Hz}$, 1.5 Hz , 1H), 7.12 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 5.32–5.37 (m, 1H), 4.59–4.65 (m, 1H), 4.13–4.18 (m, 2H), 3.35–3.42 (m, 2H), 3.28–3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.96–3.02 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.46 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.97–2.06 (m, 2H), 1.88–1.97 (m, 2H), 1.72–1.81 (m, 2H)

LC/MS: $[M]^+ = 752.3$

[実施例20]

4-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-3-メトキシフェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-20で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-メトキシフェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメート (147.1mg、0.27mmol) から、4-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-

2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル
)エチル]アミノ}メチル)-3-メトキシフェニル]カルバモイル}プロ
 ピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチ
 ルヒペリジン-1-イルトリフロアセート(103.2mg)を得
 た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H
), 10.12 (s, 1H), 8.80 (d, $J=5.1$, 2H), 7.4
 8.73 (s, 1H), 8.05 (d, $J=10.0$, 0H), 7.4
 7 (d, $J=1.5$, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.
 29-7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, $J=$
 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.5 Hz, 2
 H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.0$
 Hz, 1H), 6.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.30-5.
 35 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 4.09-4.23
 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H),
 3.26-3.35 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s,
 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.6$ Hz
), 2.39 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.97-2.06 (2H)
 m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.70-1.82 (m,
 2H)

LC/MS: $[M]^+ = 748.2$

[実施例 21]

4-([[5-(3-[4-([(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8
 -ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル
]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}プロピル)-
 2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルヒペリ
 ジン-1-イルトリフロアセートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-21 で得られた 1-メチルヒペリジン-4

ーイル N- [5- [3- ([4- ([5- (3- [4- ([[(2R) -2-ヒドロキシ- から、4- ([5- (3- [4- ([[(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) -2-メトキシフェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニル] アミノ] メチル] -2-メトキシフェニル] カルバモイル] プロピル] -1-オキシ) 2-フェニル] -2-メトキシフェニル] カルバモイル] プロピル] -1-オキシ) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.24 (d, J=9.5, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0, 0H), 7.99 (d, J=8.0, 0H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.16 (dd, J=7.8, 1.3, 2H), 7.13 (d, J=8.0, 0H), 7.02 (dd, J=8.0, 0H), 6.99 (d, J=8.0, 0H), 6.99 (d, J=8.0, 0H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.8, 2H), 2.47 (t, J=7.6, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H).

LC/MS: [M]⁺=748.3

[実施例 22]

4- ([5- (3- [4- ([[(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) -2-メチルフェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニル] アミノ] メチル] -2-メトキシフェニル] カルバモイル] プロピル] -1-オキシ) を得た。

シー１－イウルトリオルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15－22 で得られた 1－メチルピペリジン－4－イル N－[5－[3－[4－[（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ]メチル]－2－メチルフェニル]カルバモイル]プロピル]－2－フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ]－1，1－ジメチルピペリル]アミノ]メチル]－2－メチルフェニル]カルバモイル]プロピル]－2－フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ]－1，1－ジメチルピペリジン－1－イウルトリオルオロアセテート（72.9 mg）を得た。

¹H-NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 10.48（s，1H），9.39（s，1H），9.10（d，J=5.1，5 Hz，1H），8.74（s，1H），8.06（d，J=10.0，0 Hz，1H），7.29－7.48（m，8H），7.26（s，1H），7.25（d，J=8.0 Hz，1H），7.17（d，J=8.0 Hz，1H），7.11（d，J=8.3 Hz，1H），6.97（d，J=8.3，Hz，1H），6.54（d，J=10.0 Hz，1H），5.31－5.36（m，1H），4.59－4.66（m，1H），4.13－4.18（m，2H），3.36－3.42（m，2H），3.28－3.36（m，2H），3.02（m，2H），（s，3H），3.07（s，3H），2.92－3.02（m，2H），2.67（t，J=7.6 Hz，2H），2.34（t，J=7.4 Hz，2H），2.21（s，3H），1.97－2.04（m，2H），1.90－1.97（m，2H），1.70－1.82（m，2H）

LC/MS：[M]⁺=732.2

[実施例 23]

4－[（[5－[3－[6－[（[（2R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒドロキシ－2－オキソ－1，2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル]アミノ]メチル]ナフタレン－2－イル]カルバモイル]プロピル]－2

ーフェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)ー1, 1ージメチルピペリジン
ンー1ーイウルトリオルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15ー23 で得られた 1ーメチルピペリジンー4
ーイル Nー(5ー[3ー[(6ー[[(tertーブチルジメチルシリル
(オキシ]メチル]ナフタレンー2ーイル)カルバモイル]プロピル)ー2
ーフェニルフェニル)カルバモート(180.7mg, 0.32mmol)
から、4ー([5ー(3ー[6ー[[(2R)ー2ーヒドロキシー2
ー(8ーヒドロキシー2ーオキソー1, 2ージヒドロキノリンー5ーイル)
エチル]アミノ]メチル)ナフタレンー2ーイル]カルバモイル]プロピル
(ー2ーフェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)ー1, 1ージメチルピ
ペリジンー1ーイウルトリオルオロアセテート(109mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H
(, 10.26 (s, 1H), 9.27 (d, J=66.8Hz, 1H),
8.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.8
Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 2
H), 7.59ー7.66 (m, 2H), 7.36ー7.44 (m, 4H)
, 7.27ー7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H
(, 7.18 (dd, J=7.8Hz, 1.3Hz, 1H), 7.11 (d
, J=8.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.
54 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.35ー5.39 (m, 1H), 4
, 58ー4.68 (m, 1H), 4.34ー4.38 (m, 2H), 3.3
5ー3.43 (m, 2H), 3.27ー3.35 (m, 2H), 3.08 (s,
3H), 3.07 (s, 3H), 2.96ー3.06 (m, 2H), 2
, 68 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.4Hz, 2
H), 2.21 (s, 3H), 1.92ー2.05 (m, 4H), 1.70
ー1.82 (m, 2H)
LC/MS : [M]⁺=768.3
[実施例 24]

実施例 1 に従い、参考例 15-24 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-[3-{(5-[tert-butylmethylsilyl]オキシ)メチル}ピリジン-2-イル)カルバモイル)プロピル)-2-フェニルフェニルカルバマート (139.2 mg, 0.27 mmol) か
ら、4-({ [5-(3-{[5-({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2-
フェニルプロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エ
チル]アミノ}メチル)ピリジン-2-イル]カルバモイル)プロピル)-
2-フェニルフェニルカルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリ
ジン-1-イウムトリフルオロacetate (101 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.23 (d, J=77.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.7 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.70

−1.82 (m, 2H)

LC/MS: [M]⁺ = 719.3

[実施例 25]

4-([5-(3-[2-フロモ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)-5-メトキシフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジフロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-25 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(3-[2-フロモ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル]-5-メトキシフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジフロピル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.90 (d, J=38.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28-3.43 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2

H), 2.67 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.46 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.96–2.04 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H), 1.70–1.82 (m, 2H) LC/MS: [M]⁺=826.3

[実施例 26]

4-({[5-(3-{[2-クロロ-5-エトキシ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-26 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロ-5-エトキシフェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバメート (45 mg、0.076 mmol) から、4-({[5-(3-{[2-クロロ-5-エトキシ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (18 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺=796.4

[実施例 27]

4-({[5-(3-{[5-エトキシ-4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-27 で得られた 1-メチルピペリジン-4

ーイル N- {5- [3- ({4- [(t e r t -ブチルジメチルシリラノイ
ルオキシ) メチル] -3-エトキシフェニル} カルバモイル} フロピル] -
2-フェニルフェニル} カルバメート (123 mg, 0.22 mmol) か
ら、4- ({ [5- (3- { [5-エトキシ-4- ({ [(2R) -2-ヒ
ドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン
-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} フロピル
) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピ
ペリジン-1-イルトリアルオロアセテート (48 mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 762.4

[実施例 28]

4- ({ [5- (3- { [2-ブチルオロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロ
キシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5
-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} フロピル) -
2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリ
ジン-1-イルトリアルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-28 で得られた 1-メチルピペリジン-4
-イル N- {5- [3- ({4- [(t e r t -ブチルジメチルシリラノイ
ルオキシ) メチル] -2-ブチルオロフェニル} カルバモイル} フロピル] -
2-フェニルフェニル} カルバメート (144 mg, 0.27 mmol) か
ら、4- ({ [5- (3- { [2-ブチルオロ-4- ({ [(2R) -2-ヒ
ドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン
-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} フロピル
) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピ
ペリジン-1-イルトリアルオロアセテート (102 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.21 (d, J=82.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.92 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 7H), 7.25

(s, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.26-3.43 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.46 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=736.3

[実施例 29]

4-([5-(3-[3-クロロ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)フェニル]カルバモイル)プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル N-([5-[3-([4-([tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]-3-クロロフェニル]カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル)カルバメート (131.8 mg, 0.24 mmol)

シ-1-イソムトリオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-29 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-([5-[3-([4-([tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]-3-クロロフェニル]カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル)カルバメート (131.8 mg, 0.24 mmol) から、4-([5-(3-[3-クロロ-4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル]フェニル]カルバモイル)プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イソムトリオロアセテート (108 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.18 (d, J=54.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.9

2 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.34-5.40 (m, 1H), 4.58-4.68 (m, 1H), 4.24-4.40 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.04-3.15 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=752.3

[実施例 30]

4- ([[5- (3- [[2-プロモ-4- ([[(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル] フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イル N- [5- [3- ([2-プロモ-4- (t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモート (95 mg, 0.16 mmol) から、

シ-1-イウルトリフロアセレート の合成

実施例 1 に従い、参考例 15-25 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- [5- [3- ([2-プロモ-4- (t e r t -ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモート (34 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H

), 9.58 (s, 1H), 9.16 (d, J=42.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 4.58-4.68 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H)

LC/MS: [M]⁺=796.3

[実施例 31]

4-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-31 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[3-({4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル}カルバメート (145.2 mg、0.25 mmol) から、4-({[5-(3-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}プロピル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

ル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルトリアゾロアセ
 ナート (98 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H
), 9.34 (d, J=7.8, 3Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8
 .13 (s, 1H), 8.13 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.88
 -7.93 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.2
 9-7.44 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, J=8
 .0 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J=
 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.0, Hz, 1H), 6.54
 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.36-5.43 (m, 1H), 4.
 58-4.68 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 3.26
 -3.44 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H),
 2.98-3.05 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H)
 , 2.43 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H
), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H)
 LC/MS: [M]⁺=786.3

[実施例 32]

4-([5-(3-[4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-
 ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル
]アミノ)メチル)ピペリジン-2-イル)トリアゾロアセ
 ナート (98 mg) を得た。

トリアゾロアセナートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-32 で得られた 1-メチルピペリジン-4
 -イル N-[5-(3-[4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-
 ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]ア
 ミノ)メチル)ピペリジン-2-イル)トリアゾロアセナート (122 mg, 0.2 mmol) から、4-([5
 -(3-[4-([2R)-2-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-2-
 ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]ア
 ミノ)メチル)ピペリジン-2-イル)トリアゾロアセナート (98 mg) を得た。

チル) フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウルトリフルオロアセテート (40 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.02 (d, J=38.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90-3.09 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H) LC/MS: [M]⁺=718.3

[実施例 33]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7-([5-(3-[4-([2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノチン-9-イウルトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-33 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノチン-7-イル N-[5-[3-([4-([2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} オキシ) -9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノチン-9-イウルトリフルオロアセテートの合成

メチルシラノールオキシ)メチル]フェニル]カルバモイル)フェニル]ー
2-フェニルフェニル]カルバモイル) (57.6 mg, 0.088 mmol
から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (3- [4
- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ
1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]メチル)フェニル
[カルバモイル) -2-フェニルフェニル]カルバモイル)オキ
シ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1
0^{2,4}]ノチン-9-イルトリアゾロアセテート (25 mg)を得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H
, 10.06 (s, 1H), 8.99 (d, J=18.5 Hz, 1H),
, 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.6
3 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.31-7.46 (m, 7H), 7.
27 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.13-7.
18 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (d,
J=8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0 Hz, 1H),
5.28-5.34 (m, 1H), 4.79 (t, J=5.6 Hz, 1H)
, 4.13-4.19 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.
76-3.95 (broad, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01
(s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.
8 Hz, 2H), 2.53 (dt, J=16.9 Hz, 5.2 Hz, 2H)
, 2.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2
H), 1.79 (d, J=17.1 Hz, 2H)
LC/MS: [M]⁺=758.3
[実施例 34]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (3- [2-クロ
-4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキ
ソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]メチル) -5
-メトキシフェニル]カルバモイル)フェニル) -2-フェニルフェニル]

カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン-9-イウルトリオルオロアセテートの合

成

実施例 1 に従い、参考例 15-18 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0², 4] ノチン-7-イル N- [5- [3- ([4- ((tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) -2-フェニルフェニル] カルバメート (136.8 mg, 0.2 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (3- [[2-クロロ-4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル] フロピル) -2-フェニルフェニル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン-9-イウルトリオルオロアセテート (87 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.92 (d, J=48.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.9-7 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.82-3.98 (broad, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H)

1. 79 (d, $J=12.9$ Hz, 2H)

LC/MS: [M]⁺ = 822.3

[実施例 35]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7-([5-(3-[6-([2-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)ナフタレン-2-イル)カルバモイル]カルバモイル)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル-9-イウルトリオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-35 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1]ノナ-7-イル-N-[3-[5-(3-[6-([2-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)ナフタレン-2-イル)カルバモイル]ジメチルシリル)オキシ]メチル]ナフタレン-2-イル)カルバモイル]-2-フェニル)-2-フェニルアセテートの (181 mg, 0.26 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7-([5-(3-[6-([2-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)ナフタレン-2-イル)カルバモイル]カルバモイル)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル-9-イウルトリオロアセテートを 26 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.17 (d, $J=22.2$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.95

(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.31–5.36 (m, 1H), 4.79 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.32–4.38 (m, 2H), 4.07–4.13 (m, 2H), 3.78–4.00 (broad, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.05–3.13 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.49–2.58 (m, 2H), 2.44 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.92–2.00 (m, 2H), 1.79 (d, J=14.1 Hz, 2H)

LC/MS: [M]⁺=808.3

[実施例36]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–7–([5–(3–([4–([2R)–2–ヒドロキシ–2–(8–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2–ジヒドロキノリン–5–イル)エチル]アミノ)メチル)–3–メトキシフェニル]カルバモイル]プロピル)–2–フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)–9, 9–ジメチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–9–イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15–36で得られた(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–9–メチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–7–イル N–{5–[3–([4–([tert–ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]–3–メトキシフェニル]カルバモイル]プロピル]–2–フェニルフェニル]カルバメート(251mg、0.36mmol)から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–7–([5–(3–([4–([2R)–2–ヒドロキシ–2–(8–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2–ジヒドロキノリン–5–イル)エチル]アミノ)メチル)–3–メトキシフェニル]カルバモイル]プロピル)–2–フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)–9, 9–ジメチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–9–イウムトリフルオロアセテート(81mg)を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H

, 10.14 (s, 1H), 8.79 (d, J=52.9Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.31-7.46 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 4.79 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.78-4.0 (broad, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.38 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.78 (d, J=13.2Hz, 2H)

LC/MS: [M]⁺=788.3

[実施例37]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-([5-(3-[2-クロロ-4-((2R)-2-ヒドロキシ-2-オキソ-2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ)メチル)フェニル]-9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1]オキシ)-9-イウルトリオルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-37で得られた(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナシ-7-イル N-[5-[3-([4-(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル)カルバモイル]フェニル]-2-フェニルフェニル]カルバモート(116.1mg, 0.23mmol)から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-([5-

(3-1) [2-クロロ-4-((2R)-2-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]
 ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]
 アミノ}メチル)フエニル]カルバモイル}フロピル)-2-フエニルフエ
 ニル]カルバモイル}オキシ)-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アザ
 トリシクロ [3,3,1,0^{2,4}]ノナシ-9-イウムトリアルオロアセテ
 ト (19.7 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H
), 9.63 (s, 1H), 9.02-9.15 (broad, 1H), 8
 .77 (s, 1H), 8.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.75
 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.0 Hz, 1H),
 7.31-7.47 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d,
 J=7.8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.12 (d
 , J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.
 53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H),
 4.78 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H
), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.78-4.00 (broad,
 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.0
 1 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.49-2.
 57 (m, 2H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.88-1
 .96 (m, 2H), 1.78 (d, J=13.3 Hz, 2H) LC/MS
 : [M]⁺ = 792.3

[実施例 38]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-((3-1) [4-((2R)-2-ヒ
 ドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]
 アミノ}メチル)-2-フエニル]カルバモイル}フロピル)-2-フエニル
 }オキシ)-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3,3
 .1,0^{2,4}]ノナシ-9-イウムトリアルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-38 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}.4] ノナン-7-イル N- {5- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (311.2 mg, 0.45 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (3- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -2-メトキシフェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}.4] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (61 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.15 (d, J=67.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.07 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 5H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H), 4.78 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.82-4.02 (broad, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.90-3.08 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.78 (d, J=13.2 Hz, 2H)

LC/MS: [M]⁺=788.3

[実施例 39]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ([5 - (3 - [4 - ([(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ] メチル) - 2 - メチルフェニル] カルバモイル] オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン - 9 - イウルトリオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15 - 39 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン - 7 - イル N - [5 - (3 - [4 - (tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2 - メチルフェニル] カルバモイル] - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル] - 2 - フェニルフェニル] オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン - 9 - イウルトリオロアセテートを (38mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.1, 2Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 8H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.5 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 4.79 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 3.82 - 4.02 (broad, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)

(¹H, 2.90-3.06 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.78 (d, J=17.1 Hz, 2H), z, 2H)

LC/MS: [M]⁺=772.3

[実施例40]

(¹H, 2R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (2- ([6- ([ジクロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) ナフタレン-2-イル) カルバモイル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノン-9-イウルトリオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-40で得られた (1R, 2R, 4S, 5S

, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノン-7-イル N- (5- (2- ([6- ([ジクロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル) ナフタレン-2-イル) カルバモイル] エチル] -2-フェニルフェニル) カルバメート (77mg, 0.13mmol) から、 (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (2- ([6- (

[3.3.1.0^{2,4}] ノン-9-イウルトリオロアセテート (19.5mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.07-9.15 (broad, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H)

, 7. 57-7. 65 (m, 2H), 7. 31-7. 46 (m, 6H), 7. 20-7. 28 (m, 2H), 7. 10 (d, J=8. 3 Hz, 1H), 6. 94 (d, J=8. 3 Hz, 1H), 6. 49 (d, J=10. 0 Hz, 1H), 5. 30-5. 36 (m, 1H), 4. 79 (t, J=5. 4 Hz, 1H), 4. 33-4. 38 (m, 2H), 4. 07-4. 12 (m, 2H), 3. 78-3. 98 (b r o a d, 2H), 3. 24 (s, 3H), 3. 05-3. 14 (m, 2H), 3. 00 (s, 3H), 2. 97 (t, J=8. 0 Hz, 2H), 2. 75 (t, J=8. 0 Hz, 2H), 2. 46-2. 58 (m, 2H), 1. 78 (d, J=16. 8 Hz, 2H)

LC/MS: [M]⁺=794. 3

[実施例 41]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(2-{[4-({[2R]-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ[3. 3. 1. 0^{2, 4}]ノナン-7-イル N-[5-[2-({[4-({[2R]-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバメート (50mg、0. 08mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(2-{[4-({[2R]-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ

実施例 1 に従い、参考例 15-41 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(2-{[4-({[2R]-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバメート (50mg、0. 08mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7-({[5-(2-{[4-({[2R]-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェニル]カルバモイル}エチル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ

クロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (10. 5 mg) を得た。

LC/MS : [M]⁺ = 774. 3

[実施例 42]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15 - 42 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N - { 5 - [2 - ({ 4 - [(tert - ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル) エチル] - 2 - フェニルフェニル] カルバメート (64. 3 mg、0. 11 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 3 - メトキシフェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (11. 4 mg) を得た。

LC/MS : [M]⁺ = 774. 3

[実施例 43]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [5 - (2 - { [4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - メチルフェニル] カルバモイル } エチル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オ

キシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-43 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-メチルフェニル} カルバモイル) エチル] - 2-フェニルフェニル} カルバメー (196mg、0. 3mmol) から、((1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) - 2-メチルフェニル] カルバモイル} エチル) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (128mg) を得た。

LC/MS : [M]⁺ = 758. 3

[実施例 44]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7- ({ [5- (2- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-44 で得られた 1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] - 2-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] - 2-フェニルフェニル} カルバメート (95mg、0. 14mmol) から、((1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7- ({ [5- (2- { [

2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (25.5 mg) を得た。

LC/MS : [M] ⁺ = 779. 4

[実施例 45]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [3-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-45 で得られた 1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -3-クロロフェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (256 mg、0. 23 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [3-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (45 mg) を得た。

LC/MS : [M] ⁺ = 778. 3

[実施例 46]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([5- (2- [2-クロロ
 -4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2-オキ
 ソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル] エチル] アミノ] メチル) -5
 -メトキシフェニル] カルバモイル] エチル) -2-フェニルフェニル] カ
 ルバモイル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ
 クロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン-9-イウルトリコロアセテートの合
 成

実施例 1 に従い、参考例 15-46 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S
 , 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0²
 , 4] ノチン-7-イル N- [5- [2- ([4- [(tert-ブチルジ
 メチルシリノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル]
 カルバモイル] エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (52 mg
 , 0.074 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ([
 {5- (2- [2-クロロ-4- ([(2R) -2-ヒドロキシ-2
 - (8-ヒドロキシ-2-オキノ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)
 エチル] アミノ] メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル] エチル
) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -9, 9-ジメチル-
 3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}] ノチン-9-イウルト
 リコロアセテート (25.6 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H
) , 9.60 (s, 1H) , 8.86 (d, J=29.3 Hz, 1H) , 8
 .77 (s, 1H) , 8.08 (d, J=10.0 Hz, 1H) , 7.58
 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.30-7.46 (m, 5H) ,
 7.18-7.28 (m, 2H) , 7.13 (d, J=8.3 Hz, 2H)
 , 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H) , 6.56 (d, J=10.0 H
 z, 1H) , 5.34 (dd, J=9.1 Hz, 3.5 Hz, 1H) , 4.
 79 (t, J=5.6 Hz, 1H) , 4.14-4.24 (m, 2H)
 , 4.07-4.13 (m, 2H) , 3.80-3.98 (broad, 2

H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98–3.08 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.54 (dt, J=17.7 Hz, 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J=11.0 Hz, 2H)
 LC/MS: [M]⁺=808.3

[実施例47]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–7–({[5–(2–{[4–({[2R]–2–ヒドロキシ–2–(8–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2–ジヒドロキノリン–5–イル)エチル]アミノ}メチル)–3–エトキシフェニル]カルバモイル}エチル)–2–フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)–9, 9–ジメチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–9–イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15–47で得られた(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–9–メチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–7–イル N–{5–[2–({4–[(tert–ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]–3–エトキシフェニル}カルバモイル)エチル]–2–フェニルフェニル}カルバメート(219mg、0.32mmol)から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)–7–({[5–(2–{[4–({[2R]–2–ヒドロキシ–2–(8–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2–ジヒドロキノリン–5–イル)エチル]アミノ}メチル)–3–エトキシフェニル]カルバモイル}エチル)–2–フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)–9, 9–ジメチル–3–オキサ–9–アザトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン–9–イウムトリフルオロアセテート(109mg)を得た。

LC/MS: [M]⁺=788.3

[実施例48]

(1R, 3R)–3–{[5–(3–{[2–クロロ–4–({[2R]–2–ヒドロキシ–2–(8–ヒドロキシ–2–オキソ–1, 2–ジヒドロ

キノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル]
カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ
) -8, 8-ジメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] ノナン-8-イウ
ムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-48で得られた (1R, 3R) -8-メチ
ル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル N- {5- [3- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェ
ニルフェニル] カルバメート (488mg、0.69mmol) から、 ((1R, 3R) -3- { [5- (3- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノ
リン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル] カ
ルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)
-8, 8-ジメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] ノナン-8-イウム
トリフルオロアセテート (285mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.99 (d, $J=39.8\text{ Hz}$, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 8H), 7.13 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 4.72 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.36-2.56 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.67 (d, $J=16.1\text{ Hz}$, 2H)

LC/MS: $[M]^+ = 808.3$

実施例 1 に従い、参考例 15-49 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N-[4-(4-{5-(4-{[4-(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル]オキシ}メチル]-3-メトキシフェニル]カルバモイル)フェニル]-2-フェニルフェニルカルバマート (137 mg , 0.218 mmol) から、4-(4-{[5-(4-{[4-(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル]オキシ}メチル]-3-メトキシフェニル]カルバモイル)フェニル]-2-フェニルカルバモイル]オキシ}-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル) ユトリオールセテート (64 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.10 (d, J=6.8, 8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.28-7.45 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.88-3.09 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.60-1.94 (m, 2H).

— 1. 68 (m, 4H)

LC/MS: [M]⁺ = 732.3

[実施例50]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) — 7 — ({ [5 — (4 — { [4 — ({ [(2R) — 2 — ヒドロキシ — 2 — (8 — ヒドロキシ — 2 — オキソ — 1, 2 — ジヒドロキノリン — 5 — イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } ブチル) — 2 — フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) — 9, 9 — ジメチル — 3 — オキサ — 9 — アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン — 9 — イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15 — 50で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) — 9 — メチル — 3 — オキサ — 9 — アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン — 7 — イル N — { 5 — [4 — ({ 4 — [(tert — ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル) ブチル] — 2 — フェニルフェニル] カルバメート (64mg、0.1mmol) から、 (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) — 7 — ({ [5 — (4 — { [4 — ({ [(2R) — 2 — ヒドロキシ — 2 — (8 — ヒドロキシ — 2 — オキソ — 1, 2 — ジヒドロキノリン — 5 — イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } ブチル) — 2 — フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) — 9, 9 — ジメチル — 3 — オキサ — 9 — アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン — 9 — イウムトリフルオロアセテート (21.4mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 772.3

[実施例51]

4 — ({ [5 — (4 — { [2 — クロロ — 4 — ({ [(2R) — 2 — ヒドロキシ — 2 — (8 — ヒドロキシ — 2 — オキソ — 1, 2 — ジヒドロキノリン — 5 — イル) エチル] アミノ } メチル) — 5 — メトキシフェニル] カルバモイル } ブチル) — 2 — フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) — 1, 1 — ジメチルピペリジン — 1 — イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15 — 51で得られた 1 — メチルピペリジン — 4

ーイル N- {5- [4- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) ブチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (60.5mg、0.087mmol) から、4- ({ [5- (4- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル} ブチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (17mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 796.3

[実施例52]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (4- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル} ブチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-52で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [4- ({4- [(t e r t-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロ-5-メトキシフェニル] カルバモイル) ブチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (76mg、0.1mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (4- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5-メトキシフェニル] カルバモイル} ブチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-

ーオキサー9ーアザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウムトリフルオロアセテート (11.9 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 836.3

[実施例53]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)ー7ー({[4ー(3ー{[4ー({[(2R)ー2ーヒドロキシー2ー(8ーヒドロキシー2ーオキソー1, 2ージヒドロキノリンー5ーイル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル)ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)ー9, 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウムトリフルオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15ー53で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S)ー9ーメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナンー7ーイル Nー{4ー[3ー({4ー[(tertーブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル} カルバモイル) プロピル]ー2ーフェニルフェニル} カルバメート (70.1 mg, 0.11 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)ー7ー({[4ー(3ー{[4ー({[(2R)ー2ーヒドロキシー2ー(8ーヒドロキシー2ーオキソー1, 2ージヒドロキノリンー5ーイル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル)ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)ー9, 9ージメチルー3ーオキサー9ーアザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナンー9ーイウムトリフルオロアセテート (30.9 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 758.3

[実施例54]

4ー({[4ー(3ー{[4ー({[(2R)ー2ーヒドロキシー2ー(8ーヒドロキシー2ーオキソー1, 2ージヒドロキノリンー5ーイル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル)ー2ーフェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)ー1, 1ージメチルピペリジンー1ーイウ

ムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-54 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- {4- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (88.2 mg、0.14 mmol) から、4- ({ [4- (3- { [4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル] プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (45 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88-8.98 (broad, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26-7.44 (m, 8H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H)

LC/MS: $[M]^+ = 718.3$

[実施例 55]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-7- ({ [4- (3- { [2-クロロ-4- ({ [(2R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) -5

ーメトキシフェニル]カルバモイル]プロピル)ー2-フェニルフェニル
カルバモイル}オキシ)ー9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシ
クロ [3, 3, 1, 0^{2,4}]ノチン-9-イウルトリオルオロアセテートの合
成

実施例 1 に従い、参考例 15-55 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S
, 7S)ー9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1,
0^{2,4}]ノチン-7-イル N- {4- [3- ({4- [({2-クロロ-4- ({ [(2R)ー2-ヒドロキシ
ジメチルシラノイルオキシ)メチル]ー2-クロロ-5-メトキシフェニル
}カルバモイル]プロピル)ー2-フェニルフェニル}カルバメート (20
1mg, 0.28mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)ー7
- ({ [4- (3- { [2-クロロ-4- ({ [(2R)ー2-ヒドロキシ
ー2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イ
ル)エチル]アミノ}メチル)ー5-メトキシフェニル]カルバモイル}プロ
ピル)ー2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)ー9, 9-ジメ
チル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2,4}]ノチン-9-イ
ウルトリオルオロアセテート (59mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H
, 9.55 (s, 1H), 8.75-8.84 (broad, 1H), 8
, 7.3 (s, 1H), 8.07 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.57
(s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 6H),
7.21 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12
(d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H),
6.57 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H
, 4.78 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 2
(H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82
-3.98 (broad, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01-3.
07 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.66 (t, J=7.3Hz
, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2

H) , 1. 87-1. 96 (m, 2H) , 1. 77 (d, J=17. 1Hz , 2H)

LC/MS : [M] + = 822. 3

[実施例56]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [6- ({ [ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ } メチル) ナфтаレン-2-イル] カルバモイル } プロピル) -2-フェニルエニル] カルバモイル) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナシ-9-イウルトリオロアセテートの合成

実施例1に従い、参考例15-56で得られた (1R, 2R, 4S, 5S

, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナシ-7-イル N- (4- { 3- { [6- ({ (tert-ブチル

ジメチルシリル) オキシ] メチル) ナфтаレン-2-イル) カルバモイル } プロピル) -2-フェニルエニル] カルバメートから、 (1R, 2R, 4

S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [6- ({ [ジヒドロキノリン-2-イル) エチル] アミノ } メチル) ナфтаレン-2-イル] カルバモイ

ル } プロピル) -2-フェニルエニル] カルバモイル) オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナシ

-9-イウルトリオロアセテート (59. 9mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10. 48 (s, 1H), 10. 19 (s, 1H), 9. 02-9. 14 (broad, 1H), 8. 74 (s, 1H), 8. 37 (s, 1H), 8. 02 (d, J=10. 0Hz, 1H), 7. 94 (s, 1H), 7. 83-7. 90 (m, 2H), 7. 57-7. 62 (m, 2H), 7. 31-7. 47 (m, 6H), 7. 22 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 18 (s, 1H), 7. 10 (d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 94 (d, J=8. 3Hz, 1H), 6

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.49 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 5.28–5.35 (m, 1H), 4.78 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 4.32–4.37 (m, 2H), 4.07–4.12 (m, 2H), 3.82–3.98 (broad, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06–3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.68 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 2.49–2.58 (m, 2H), 2.42 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.92–1.99 (m, 2H), 1.77 (d, $J=18.0\text{ Hz}$, 2H). LC/MS: $[M]^+ = 808.3$ [實施例 57]

(8) 4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) -1-メチル-1- (2-フェノキシエチル)) ヒペリジン-1-イウムトリノルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-57 で得られた 1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル] エチル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (227 mg, 0.43 mmol) から、(4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] メチル] フェニル] カルバモイル] エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ) -1-メチル-1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-1-イル) トリフロアセート (82.5 mg) を得た。

$$^1\text{H-NMR (400 MHz, DMSO-d}_6\text{)} \delta \text{ 10.48 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.07 (d, J=51.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H).$$

5 Hz, 2H), 7.27-7.42 (m, 8H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), LC/MS: [M]⁺=810.3

[実施例 58]

4-[(5-[(8-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノオクチル)オキシ]-2-フェニルフェニル)カルバモイル)オキシ]-1,1-ジメチルピリジン-1-イル)トリフルオロアセテートの合成

参考例 12-6 で得られた 1-メチルピリジン-4-イル N-(5-tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ)オクチル] -2-フェニルフェニル)カルバモート (283 mg, 0.50 mmol) をナトリウムプロパシ (10 mL) に溶解し、そこに三フッ化水素トリエチルアミン錯体 (0.4 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を希水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

[0115] 残渣の半量をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0116] Triphenyl phosphine bound (3.00 mmol/g) (200 mg) とヨウ素 (136 mg, 0.54 mmol) をジクロロメタン中、1 時間攪拌したところに、先ほどの残渣をジウ

ロロメタン (10 mL) に溶解して加え、さらに2時間攪拌した。その後、反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

[0117] 残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、そこに5-

(R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-

キノリン-2-オン酢酸塩 (84 mg, 0.3 mmol) を加え、70°Cで

18時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、HPLC分取にて精製し、4-

[({ 5 - [(8 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ-2 - (8 - ヒドロキシ

-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] オ

クチル) オキシ] -2-フェニルフェニル] カルバモイル) オキシ] -1,

1-ジメチルピペリジン-1-イルトリアルオロアセテート (17.5 m

g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H

(), 8.67 (s, 1H), 8.54-8.72 (broad, 1H), 8

.15 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H)

, 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz

, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H)

, 6.86 (dd, J=8.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d,

J=10.0 Hz, 1H), 5.27-5.32 (m, 1H), 4.58-

4.66 (m, 1H), 3.97 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.2

5-3.43 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)

, 3.00-3.12 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 1

.94-2.04 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.5

4-1.67 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.20-

1.34 (m, 6H)

LC/MS: [M]⁺=671.3

[実施例59]

4-[({ 5 - [(6 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ-2 - (8 - ヒドロ

キシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ

[ヘキシル] オキシ] -2-フエニルフェニル] カルバモイル] オキシ] -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートの合成

実施例58に従い、参考例12-7で得られた1-メチルピペリジン-4

-イル N-(5-[6-(tert-ブチルジメチルシリノイルオキシヘキシル] オキシ] -2-フエニルフェニル) カルバメート (163mg、0.30mmol) から、4-[([5-[([6-[([2R)-2-ヒ

ドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] ヘキシル) オキシ] -2-フエニルフェニル] カルバモイル] オキシ] -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートを得た。

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H

(, 8.68 (s, 1H), 8.65 (d, J=24.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5Hz, 2.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.07-3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.94-3.02 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 6H), 1.30-1.48 (m, 4H)

LC/MS: [M]⁺=643.3

[実施例60]

4-[([5-[([9-[([2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] ノニル) オキシ] -2-フエニルフェニル] カルバモイル) オキシ] -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イルオロアセテートの合成

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54-8.72 (broad, 1H), 8.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4Hz, 2.6Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 8H).

[實施例 6 1]

セテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 12-9 で得た 1-メチルピペリジン-4-イル
 N-[5-(4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ
)メチル]フェノキシ)-2-フェニル]エチル]-2-フェノキシ
 (2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-
 ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]フェノキシ]ブチ
 ル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ}-1,1-ジメチル
 ピペリジン-1-イルトリアゾロアセテート (102mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H
), 9.02 (d, J=5.9, 3Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8
 .06 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 6H),
 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.14
 -7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.9
 5-6.99 (m, 2H), 6.53 (d, J=9.8Hz, 1H), 5.
 29-5.34 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.12
 -4.17 (m, 2H), 4.01 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.2
 5-3.43 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)
 , 2.88-3.05 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.6Hz, 2H
), 1.96-2.08 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 6H)
 LC/MS: [M]⁺=705.3

[実施例 62]

4-([5-(2-[4-(3-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-
 (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エ
 チル]アミノ]フェニル]カルバモイル)エチル)-2-フェニ
 ルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-
 イラムトリアゾロアセテートの合成

実施例 58 に従い、参考例 15-58 で得られた 1-メチルピペリジン-
 4-イル N-[5-[4-[4-(tert-ブチルジメチルシリシ

ラノイルオキシ) フロピル] フェニル] カルバモイル]] エチル] -2-フ
 エニルフェニル] カルバモート (63mg, 0.1mmol) から、4-
 {[5-(2-[4-(3-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-
 ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル]
 フミノ] フロピル) フェニル] カルバモイル] エチル) -2-フェニルフェ
 ニル] カルバモイル] オキシ) -1,1-ジメチルピペリジン-1-イル] ム
 トリフロロアセテート (16mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H
), 9.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56-8.66 (broad, 1H), 8.05 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.49-
 7.55 (m, 2H), 7.27-7.43 (m, 6H), 7.11-7.26 (m, 5H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 4.5-
 8-4.66 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.93 (t, J=7.7Hz, 2H),
 2.64 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H),
 LC/MS: [M]⁺=732.3

[実施例63]

4-([5-(2-[4-(2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-
 (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エ
 チル] フミノ] エチル) フェニル] カルバモイル] エチル) -2-フェニル
 フェニル] カルバモイル] オキシ) -1,1-ジメチルピペリジン-1-イル
 ムトリフロロアセテートの合成

実施例58に従い、参考例15-59で得られた1-メチルピペリジン-
 4-イル N-[5-(2-[4-(2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-

ラノイルオキシ) エチル] フェニル] カルバモイル)] エチル} - 2-フェニルフェニル] カルバメート (61 mg、0.1 mmol) から、4- ({ [5- (2- { [4- (2- { [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェニル] カルバモイル} エチル) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (4.4 mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 718.3

[実施例 64]

4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} メトキシ) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 58 に従い、参考例 15-60 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- ({4- [3- (tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) エチル] フェニル] カルバモイル)] エチル} - 2-フェニルフェニル] カルバメート (61 mg、0.1 mmol) から、4- ({ [5- (2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} メトキシ) - 2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) - 1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (15 mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 706.3

[実施例 65]

4- [({5- [2- ({ [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] メチル] カルバモイル) エチル] - 2-フ

エニルフェニル}カルバモイル}オキシ] -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフロアセテートの合成

参考例 15-61 で得た 1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-[2-[(4-[(tert-ブチルカルボニル)アミノ]フェニル}メチル)カルバモイル]エチル]-2-フェニルフェニル)カルバメート (9.4 mg, 0.16 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0118] 残渣に 5% 臭化水素酸メタノール溶液 (10 mL) を加え、80°C で 2 時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0119] 残渣をアセトニトリル (5 mL) とプロピオニトリル (5 mL) に懸濁さ

せ、そこに炭酸水素ナトリウム (84 mg, 1.00 mmol)、ヨウ化カリウム (50 mg, 0.3 mmol)、参考例 6-2 で得た 5-[1R]-2-ブromo-1-ヒドロキシエチル]-8-[4-メトキシフェニル]メトキシ]-1, 2-ジヒドロキノリン-2-オン (40 mg, 0.10 mmol) を加え、120°C で 18 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣にトリフロアセテート酢酸 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を HPLC 分取にて精製し、4-[5-[(2-[(4-[(tert-ブチルカルボニル)アミノ]フェニル}メチル)カルバモイル]エチル]-2-フェニルフェニル)オキシ]-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフロアセテート (10.6 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 718.3

[実施例 66]

4-[5-[(3-[(4-[(tert-ブチルカルボニル)アミノ]フェニル)カルバモイル]エチル]-2-ヒドロキシ-2-8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル]エチル]アミノ]フェニル

フェニルフェニル} カルバモイル) オキシ] - 1, 1-ジメチルピペリジン
- 1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 65 に従い、参考例 15-62 で得た 1-メチルピペリジン-4-
イル N- (5- {3- [({4- [(tert-ブトキシカルボニル) ア
ミノ] フェニル} メチル) カルバモイル] プロピル} - 2-フェニルフェニ
ル) カルバメート (86 mg、0.14 mmol) から、4- [({5- [
3- ({ [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-
2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチ
ル) フェニル] メチル} カルバモイル) プロピル] - 2-フェニルフェニ
ル} カルバモイル) オキシ] - 1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリ
フルオロアセレート (3.3 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 732.3

[実施例 67]

4- [({5- [(1E) - 2- { [4- ({ [(2R) - 2-ヒドロキシ
- 2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イ
ル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} - 1-エテン-1
-イル] - 2-フェニルフェニル} カルバモイル) オキシ] - 1, 1-ジメ
チルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-63 で得た 1-メチルピペリジン-4-イ
ル N- {5- [(1E) - 2- ({4- [(tert-ブチルジメチルシ
ラノイルオキシ) メチル] フェニル} カルバモイル) - 1-エテン-1-イ
ル] - 2-フェニルフェニル} カルバメート (57 mg、0.095 mmol)
から、4- [({5- [(1E) - 2- { [4- ({ [(2R) - 2-
ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリ
ン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} - 1-
エテン-1-イル] - 2-フェニルフェニル} カルバモイル) オキシ] - 1
, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセレート (29.9
mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.07 (d, J=4.3, 7Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.27-7.46 (m, 6H), 7.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.88-3.05 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H). LC/MS: [M]⁺=702.3

[実施例68]

4-([5-(2-[4-(2-[2-ヒドロキシ-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]-2-メチルプロピル)フェニル]カルバモイル)エチル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イルトリフロアセテートの合成

参考例15-64で得た1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(2-[4-(2-メチル-2-ニトロプロピル)フェニル]カルバモイル)-2-フェニル]-2-フェニルフェニル]カルバモイル (193mg, 0.35mmol) をアセトニトリル (10mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (2mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

残渣をメタノール (10mL) に溶解し、触媒量の水酸化パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下に溶液において4日間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、減圧濃縮した。

残渣に5%臭化水素酸メタノール溶液 (10mL) を加え、80℃で2時間

攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0120] 残渣をアセトニトリル（5 mL）、プロピオニトリル（5 mL）とN，N－ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶解させ、そこに炭酸水素ナトリウム（84 mg、1 mmol）、ヨウ化カリウム（83 mg、0.5 mmol）、参考例6で得た8－ベンジルオキシ－5－（（R）－2－ブromo－1－ヒドロキシエチル）－1H－キノリン－2－オン（74 mg、0.2 mmol）を加え、120℃で4時間攪拌した。反応溶液をろ過し、減圧下濃縮した。残渣をHPLC分取にて精製し、4－（{ [5－（2－{ [4－（2－{ [（2R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ベンジルオキシ－2－オキソー1，2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミノ} －2－メチルプロピル）フェニル] カルバモイル} エチル）－2－フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）－1，1－ジメチルピペリジン－1－イウムトリフルオロアセテートを得た。

[0121] 得られた4－（{ [5－（2－{ [4－（2－{ [（2R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ベンジルオキシ－2－オキソー1，2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミノ} －2－メチルプロピル）フェニル] カルバモイル} エチル）－2－フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）－1，1－ジメチルピペリジン－1－イウムトリフルオロアセテートをメタノール（10 mL）に溶解し、触媒量の水酸化パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下に溶液をおいて3時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、減圧濃縮した。

[0122] 残渣に5%臭化水素酸メタノール溶液（10 mL）を加え、80℃で2時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣をHPLC分取にて精製し、4－（{ [5－（2－{ [4－（2－{ [（2R）－2－ヒドロキシ－2－（8－ヒドロキシ－2－オキソー1，2－ジヒドロキノリン－5－イル）エチル] アミノ} －2－メチルプロピル）フェニル] カルバモイル} エチル）－2－フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ）－1，1－ジメチルピペリジン－1－イウムトリフルオロアセテート（3.3 mg）を得た。

LC/MS : [M]⁺ = 746.3

[実施例 69]

4-({[4-(2-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル)-2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート

実施例 1 に従い、参考例 15-65 で得た 1-メチルピペリジン-4-イル N-{4-[2-({[4-[(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] フェニル] カルバモイル} エチル)-2-フェニルフェニル] カルバメート (227 mg、0.377 mmol) から、4-({[4-(2-{[4-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} エチル)-2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (87 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.06 (d, J=52.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.27-7.40 (m, 6H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.68-1.

80 (m, 2H)

LC/MS: $M+1=704.3$

[参考例15-66]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[4-[3-(4-[tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-ブromo-5-メトキシフェニル]カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメートの合成

参考例15に従い、参考例13-4で得られた4-(4-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル}オキシ)カルボニル]アミノ}-3-フェニルフェニル)酪酸塩酸塩 (0.50mmol)と参考例14-18で得られた4-[tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-ブromo-5-メトキシアニリン (346.35mg, 1.0mmol)から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[4-[3-(4-[tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-ブromo-5-メトキシフェニル]カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメート (196.3mg)を得た。

LC/MS: $[M]^+=765.3$

[参考例15-67]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}]ノナン-7-イル N-[4-[3-(4-[tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル]カルバモイル)プロピル]-2-フェニルフェニル]カルバメートの合成

参考例15に従い、参考例13-4で得られた4-(4-{[1R, 2R, 4S, 5S, 7S]-9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ

ロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ
 } -3-フェニルフェニル) 酪酸塩酸塩 (0.50mmol) と参考例 14
 -9 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチ
 ル] -2-クロロアニリン (163.1mg, 1.0mmol) から、(1
 R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリ
 シクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N- {4- [3- ({4-
 [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-クロロフ
 ェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート
 (137.2mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 692.3

[参考例 15-68]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザト
 リシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N- {4- [3- ({4-
 [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-ブロモ
 フェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート
 の合成

参考例 15 に従い、参考例 13-4 で得られた 4- (4- { [({ [1R
 , 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシク
 ロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル} オキシ) カルボニル] アミノ
 } -3-フェニルフェニル) 酪酸塩酸塩 (0.50mmol) と参考例 14-
 21 で得られた 4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチ
 ル] -2-ブロモアニリン (237.2mg, 1.0mmol) から、(1
 R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシ
 クロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン-7-イル N- {4- [3- ({4- [
 (tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-ブロモフェ
 ニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (168.8mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 736.3

[実施例 70]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [2 - ブロモ
 - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキ
 ソー 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5
 - メトキシフェニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル]
 カルバモイル } オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシ
 クロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウムトリフルオロアセテートの合
 成

実施例 1 に従い、参考例 15 - 66 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S
 , 7S) - 9 - メチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}
 , 4] ノナン - 7 - イル N - { 4 - [3 - ({ 4 - [(t e r t - ブチルジ
 メチルシラノイルオキシ) メチル] - 2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル]
 カルバモイル } プロピル] - 2 - フェニルフェニル } カルバメート (196
 . 3mg、0. 257mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S)
 - 7 - ({ [4 - (3 - { [2 - ブロモ - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロ
 キシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソー 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5
 - イル) エチル] アミノ } メチル) - 5 - メトキシフェニル] カルバモイル
 } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル } オキシ) - 9, 9 -
 ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3, 1, 0^{2, 4}] ノナン -
 9 - イウムトリフルオロアセテート (24. 6mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 866. 3

[実施例 71]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) - 7 - ({ [4 - (3 - { [2 - クロロ
 - 4 - ({ [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキ
 ソー 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ } メチル) フェ
 ニル] カルバモイル } プロピル) - 2 - フェニルフェニル] カルバモイル }
 オキシ) - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アザトリシクロ [3, 3,
 1, 0^{2, 4}] ノナン - 9 - イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-67 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {4- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-ブロモ-5-メトキシフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (137.2 mg、0.199 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [2-クロロ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (34.19 mg) を得た。

LC/MS : [M]⁺ = 792.3

[実施例 72]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [2-ブロモ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 15-66 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {4- [3- ({4- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) メチル] -2-ブロモフェニル} カルバモイル) プロピル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (168.8 mg、0.230 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [4- (3- { [2-ブロモ-4- ({ [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル

] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} プロピル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-9-イウムトリフルオロアセテート (9. 16 mg) を得た。

LC/MS : [M] + = 836. 3

[参考例 15-69]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [3- (tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] フェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 15に従い、参考例 13-2で得られた3- (3- { [({ [1R, 2R, 4S, 5S, 7S] -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-9-イル} オキシ) カルボニル] アミノ} -4-フェニルフェニル) プロピオン酸塩酸塩 (137. 3 mg、0. 3 mmol) と参考例 14-23で得られた4- [3- (tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] アニリン (132. 7 mg、0. 5 mmol) から、(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}] ノナン-7-イル N- {5- [2- ({4- [3- (tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) プロピル] フェニル} カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (165. 3 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 670. 3

[実施例 73]

(1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -7- ({ [5- (2- { [4- (3- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} プロピル) フェニル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3. 3. 1. 0^{2,4}

[ノナシ-9-イウムトリアルオロアセテートの合成]

実施例 58 に従い、参考例 15-69 で得られた (1R, 2R, 4S, 5S, 7S) -9-メチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナシ-7-イル N- {5- [2- ({4- [3- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) プロピル] エニル} カルバモイル) エチルジメチルシリノイルオキシ) プロピル] エニル} アミノ} フロピルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} フロピル (エニル} カルバモイル) エチル) -2-フェニル [カルバモイル] エチル) -2-フェニル [カルバモイル] エチル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナシ-9-イウムトリアルオロアセテート (7.9 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 772.3

[参考例 15-70]

1-メチルヒペリジン-4-イル N- {5- [2- (5-tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ペンチル] カルバモイル) エチル] -2-フェニル [カルバモイル] エチル] の合成

参考例 15 に従い、参考例 13 で得られた 3- [3- ({1-メチルヒペリジン-4-イル) オキシ] カルボニル] アミノ) -4-フェニル [カルバモイル] エチル] -2-フェニル [カルバモイル] エチル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナシ-7-イル N- {5- [2- ({4- [3- (tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) プロピル] エニル} カルバモイル) エチル] オキシ) -9, 9-ジメチル-3-オキサ-9-アザトリシクロ [3.3.1.0^{2,4}] ノナシ-7-イル N- {5- [2- (5-tert-ブチルジメチルシリノイルオキシ) ペンチル] カルバモイル) エチル] -2-フェニル [カルバモイル] エチル] の合成

LC/MS: M+1 = 582.3

[実施例 74]

4- ({ [5- (2- { [5- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ペンチル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例58に従い、参考例15-70で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- (5- [(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ) ペンチル] カルバモイル) エチル] -2-フェニルフェニル} カルバメート (163.1 mg, 0.28 mmol) から、4- ({ [5- (2- { [5- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ペンチル] カルバモイル} エチル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル} オキシ) -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (3.27 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 684.3

[参考例43]

7-ヒドロキシヘプチル 4-ブロモ-3-ニトロベンゾエートの合成

4-ブロモ-3-ニトロ安息香酸 (1.0 g, 2.5 mmol) を1, 4-ジオキサン (30 mL) に溶解し、フェニルホウ酸 (610 mg, 5.0 mmol)、炭酸セシウム (6.5 g, 20.0 mmol)、1, 1- [ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (204 mg, 0.10 mmol)、及び精製水 (10 mL) を加え、窒素気流下80℃で終夜攪拌した。反応溶液をセライト、アルミナ、及びフローリジルでろ過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、3-ニトロ-4-フェニル安息香酸を粗体として得た。

[0123] 得られた3-ニトロ-4-フェニル安息香酸をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、そこにO- (7-アザベンゾトリアゾール

ー１－イル)－N, N, N', N'－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (3 mmol)、トリエチルアミン (10 mmol)、ヘプタン－１， ７－ジオール (10 mmol) を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、７－ヒドロキシヘプチル ４－ブロモ－３－ニトロベンゾエート (824.9 mg) を得た。

[参考例 44]

７－(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘプチル ３－ニトロ－４－フェニルベンゾエートの合成

参考例 43 で得られた ４－ブロモ－３－ニトロベンゾエート (824.9 mg、2.3 mmol) とイミダゾール (1.3 g、4.0 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、tert-ブチルジメチルクロロシラン (450 mg、3.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。室温で終夜攪拌した後、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で４日間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、７－(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘプチル ３－ニトロ－４－フェニルベンゾエートを粗体として得た。

LC/MS : M+1 = 442.3

[参考例 12-12]

７－(tert-ブチルジメチルシラノイルオキシ)ヘプチル ３－([(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]カルバモイル)アミノ)－４－フェニルベンゾエートの合成

参考例 12 に従い、４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン (576 mg

、5.0 mmol) と参考例 44 で得た 7- (tert-butyl dimethylsil-
ラノイルオキシ) ヘプチル 3-ニトロ-4-フェニルベンゾエートから、
7- (tert-butyl dimethylsilラノイルオキシ) ヘプチル 3- ([(1-
メチルピリジン-4-イル) オキシ] カルバモイル) アミノ) -4
-フェニルベンゾエート (491.3 mg) を得た。

LC/MS : M+1=583.3

[実施例 75]

4- ([5- ([(7- [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒド
ロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミ
ノ) ヘプチル) オキシ] カルボニル) -2-フェニルフェニル) カルバモイ
ル] オキシ) -1,1-ジメチルピリジン-1-イルトリフルオロアセ
テートの合成

実施例 58 に従い、参考例 12-12 で得られた 7- (tert-butyl
ジメチルシリノイルオキシ) ヘプチル 3- ([(1-メチルピリジン
-4-イル) オキシ] カルバモイル) アミノ) -4-フェニルベンゾエート
(491.3 mg, 0.84 mmol) から、4- ([5- ([(7- [(2R) -2-ヒ
ドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミ
ノ) ヘプチル) オキシ] カルバモイル) -1,1-ジメ
チルピリジン-1-イルトリフルオロアセテート (27.6 mg) を得
た。

LC/MS : [M] + =685.3

[参考例 44]

tert-butyl N- (8-ブロモオクチル) -N- [(tert-butyl
キシ) カルボニル] カルバメートの合成

窒素気流下、水素化ナトリウム (ミネラルオイル 40% 添加、935 mg
、17 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (160 mL) に懸濁さ
せ、氷水冷却下、ジ-tert-butyl イミノジカルボキシレート (3.

26 g、15 mmol) を加えた。氷水冷却下で1時間攪拌した後、1, 8-ジブromoオクタジ(8, 16 g、30 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL) 溶液を加え、ゆっくりと室温に戻しながら16時間攪拌した。氷水冷却下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、t_R 4.26 g) を得た。

[参考例 45]

t_R 4.9-5.3 min (4-ブromo-3-ニトロフェニル) -8-
ノネン-1-イル] -N [(t_R 4.9-5.3 min) カルボニル] カルバメート

トの合成

参考例 44 で得た t_R 4.9-5.3 min (8-ブromoオクタール) -N-

[(t_R 4.9-5.3 min) カルボニル] カルバメート (1.02 g、2.5 mmol) とトリフェニルフォスファイン (1.18 g、4.5 mmol) を

アセトニトリル (50 mL) に溶解し、加熱還流下、終夜攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに溶解し、窒素気流下、-78°C に冷却し、n-ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン溶液、1.08 mL、2.7 mmol) を滴下した。氷水冷却下で1時間攪拌し

た後、-78°C に冷却し、4-ブromo-3-ニトロベンズアルデヒド (575 mg、2.5 mmol) のフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、t_R 4.9-5.3 min (4-ブromo-3-ニトロフェニル) -8-
ノネン-1-イル] -N [(t_R 4.9-5.3 min) カルボニル] カルバメート

(375 mg) を得た。

[参考例 46]

tert-ブチル N-[9-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)-8-
ノネン-1-イル]カルバメートの合成

参考例45で得た *tert*-ブチル N-[9-(4-ブロモ-3-ニ
トロフェニル)-8-ノネン-1-イル]-N[(*tert*-ブトキシ)カル
ボニル]カルバメート (375mg、0.7mmol) を、1,4-ジオキサ
ン (30mL) に溶解し、フェニルホウ酸 (244mg、2.0mmol)
、炭酸セシウム (2.6g、8.0mmol) 、1,1-[ビス(ジフェニ
ルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン
錯体 (82mg、0.10mmol) 、及び精製水 (10mL) を加え、窒
素気流下 80℃ で 3 日間攪拌した。反応溶液をセライト、アルミナ、及びフ
ローリジルでろ過後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し
、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムク
ロマトグラフィーにて精製し、*tert*-ブチル N-[9-(3-ニトロ
-4-フェニルフェニル)-8-ノネン-1-イル]カルバメート (305
mg) を得た。

[参考例47]

tert-ブチル N-[9-(4-フェニル3-アミノフェニル)-8-
ノネン-1-イル]カルバメートの合成

参考例46で得た *tert*-ブチル N-[9-(3-ニトロ-4-フェ
ニルフェニル)-8-ノネン-1-イル]カルバメート (305mg、0.
7mmol) を酢酸エチル (15mL) とメタノール (5mL) に溶解し、
10%パラジウム炭素 (50mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌し
た。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、*tert*-ブチル N
-[9-(4-フェニル3-アミノフェニル)-8-ノネン-1-イル]
カルバメートを粗体として得た。

LC/MS : M+1 = 411.2

[参考例12-13]

1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(9-{[(*tert*-ブト

キシ) カルボニル] アミノ} ノニル) -2-フェニルフェニル] カルバメ-
トの合成

参考例 12 に従い、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (460 mg、4.0 mmol) と参考例 47 で得た tert-ブチル N-[9-(4-
フェニル 3-アミノ-フェニル)-8-ノネン-1-イル] カルバメ-
ートから、1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(9-[tert-
ブトキシ) カルボニル] アミノ} ノニル) -2-フェニルフェニル] カル
バメ-ート (351.7 mg) を得た。

LC/MS: M+1=552.3

[実施例 76]

4-[5-(9-[2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキ
シ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ}
ノニル) -2-フェニルフェニル] カルバモイル] オキシ)-1,1-ジメ
チルピペリジン-1-イル-1-イウルトリオルオロアセテートの合成

参考例 12-13 で得た 1-メチルピペリジン-4-イル N-[5-(
9-[tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} ノニル) -2-フェ
ニルフェニル] カルバメ-ート (110.4 mg、0.2 mmol) をアセト
ニトリル (5 mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (1 mL) を加え、室温
で 1 時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に 5% 臭化水素酸メタ
ノール溶液 (5 mL) を加え、80°C で 3 時間攪拌した後、反応溶液を減圧
濃縮した。残渣をプロピオニトリル (3 mL) とアセトニトリル (5 mL)
に溶解し、8-ベンジルオキシ-5-(R)-2-プロモ-1-ヒドロキ
シエチル)-1H-キノリン-2-オン (56.1 mg、0.15 mmol)、ヨウ化カリウム (50 mg、0.3 mmol)、及び炭酸水素ナトリウ
ム (168 mg、2.0 mmol) を加え、100°C で終夜攪拌した。反応
溶液をろ過して、濃縮後、HPLC 分取にて精製し、4-[5-(9-
キノリン-5-イル)-2-ヒドロキシエチル] アミノ} ノニル)-2-フ

エニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフロアセテートを得た。

[0124] 得られた4-([5-(9-[(2R)-[8-(ベンジルオキシ)

-2-オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ]ノニル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフロアセテートをメタノール(5 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(50 mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をHPLC分取にて精製し、4-([5-(9-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]ノニル)-2-フェニルフェニル]カルバモイル}オキシ)-1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフロアセテートを(12.79 mg)を得た。

LC/MS: [M]⁺=669.4

[参考例48]

tert-ブチル N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバメートの合成

4-(2-アミノエチル)フェノール(2.74 g, 20.0 mmol)をナトリウムヒドロキシド(30 mL)と水(30 mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボネート(6.50 g, 30.0 mmol)と炭酸水素ナトリウム(4.20 g, 50.0 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバメート(4.97 g)を得た。

[参考例34-2]

tert-ブチル N-[2-[4-(2-プロペニ-1-イルオキシ)フ

エニル] エチル] カルバメートの合成

参考例 34 に従い、参考例 48 で得た *tert*-ブチル N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] カルバメート (2.37 g、10.0 mmol) と 3-ブロモ-1-ブテン (1.81 g、15.0 mmol) から、*tert*-ブチル N-{2-[4-(2-プロペン-1-イルオキシ) フェニル] エチル] カルバメート (2.49 g) を得た。

[参考例 35-2]

tert-ブチル N-[2-(4-{[(2E)-3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)-2-プロペン-1-イル]オキシ}フェニル) エチル] カルバメートの合成

参考例 35 に従い、参考例 34-2 で得た *tert*-ブチル N-{2-[4-(2-プロペン-1-イルオキシ) フェニル] エチル] カルバメート (832.1 mg、3.0 mmol) から、*tert*-ブチル N-[2-(4-{[(2E)-3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)-2-プロペン-1-イル]オキシ}フェニル) エチル] カルバメート (288.0 mg) を得た。

[参考例 12-14]

1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[(1E)-3-[4-(2-{[(*tert*-ブトキシ) カルボニル] アミノ}エチル) フェノキシ] -1-プロペン-1-イル] -2-フェニルフェニル] カルバメートの合成

参考例 12 に従い、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン (345.5 mg、3.0 mmol) と参考例 44 で得た *tert*-ブチル N-[2-(4-{[(2E)-3-(3-アミノ-4-フェニルフェニル)-2-プロペン-1-イル]オキシ}フェニル) エチル] カルバメート (288.0 mg、0.7 mmol) から、1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[(1E)-3-[4-(2-{[(*tert*-ブトキシ) カルボニル] アミノ}エチル) フェノキシ] -1-プロペン-1-イル] -2-フェニルフェニル] カルバメート (321.9 mg) を得た。

LC/MS : M+1=586. 2

[参考例 49]

1-メチルピリジン-4-イル N-(5-[3-[4-(2-[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]エチル)フエノキシ]プロピル)-2-フェニルフェニル

の合成

参考例 12-14で得た1-メチルピリジン-4-イル N-(5-[

(1E)-3-[4-(2-[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ

[エチル)フエノキシ]-1-プロピル-1-イル]-2-フェニルフェニル

]カルバマート(321.9mg, 0.49mmol)をメタノール(10

mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(20mg)を加え、水素雰囲気下

室温で終夜攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、1-

メチルピリジン-4-イル N-(5-[3-[4-(2-[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ

]-2-フェニルフェニル)カルボニル]アミノ]エチル)フエノキシ]プロピル]-2

-フェニルフェニル)カルバマート(265.7mg)を粗体として得た。

[実施例 77]

4-[3-[5-[3-[4-(2-[tert-ブトキシ]-2-フェニルフェニル)-2-フェニル

8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチ

ル]アミノ]エチル)フエノキシ]プロピル]-2-フェニルフェニル)カ

ルバマート-1,1-ジメチルピリジン-1-イル)カルバマートの合成

実施例 76に従い、参考例 49で得た1-メチルピリジン-4-イル

N-(5-[3-[4-(2-[tert-ブトキシ]カルボニル]ア

ミノ]エチル)フエノキシ]プロピル]-2-フェニルフェニル)カルバマ

ート(117.6mg, 0.20mmol)と8-ベンジルオキシ-5-

(R)-2-プロモ-1-ヒドロキシエチル)-1H-キノリン-2-オン

(29.9mg, 0.08mmol)から、4-[3-[5-[3-[4-(2-[tert-ブトキシ]-2-フェニル

1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]エチル)フエノキシ

シ] フロピル} -2-フエニルフエニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピリジン-1-イルトリアルオロアセテート (11. 1 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 705. 3

[参考例 34-3]

([[5-(2-フロピル-1-イルオキシ) ペンチル] オキシ] メチル)

ベンゼンの合成

参考例 34 に従い、5-(ベンジルオキシ) フロピル-1-オール (1. 91 g, 10. 0 mmol) と 3-フロモ-1-チン (1. 45 g, 12. 0 mmol) から、([[5-(2-フロピル-1-イルオキシ) ペンチル] オキシ] メチル) ベンゼン (1. 67 g) を得た。

[参考例 35-3]

5-[(1E)-3-[[5-(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ] -1-フロピル-1-イル]-2-フエニルアニリンの合成

参考例 35 に従い、参考例 33 で得た 3-フロモ-5-フエニルアニリン (496. 3 mg, 2. 0 mmol) と参考例 34-3 で得た ([[5-(2-フロピル-1-イルオキシ) ペンチル] オキシ] メチル) ベンゼン (7. 03. 0 mg, 3. 0 mmol) から、5-[(1E)-3-[[5-(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ] -1-フロピル-1-イル]-2-フエニルアニリン (483. 4 mg) を得た。

[参考例 12-15]

1-メチルピリジン-4-イル N-[5-[(1E)-3-[[5-(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ] -1-フロピル-1-イル]-2-フエニル] フエニル] カルバモートの合成

参考例 12 に従い、4-ヒドロキシ-1-メチルピリジン (230. 4 mg, 2. 0 mmol) と参考例 35-3 で得た 5-[(1E)-3-[[5-(ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ] -1-フロピル-1-イル]-2-フエニルアニリン (240. 9 mg, 0. 6 mmol) から、1-メチルピリ

ジン-4-イル N- {5-[(1E)-3- { [5-(ベンジルオキシ)ペンチル] オキシ} -1-プロペン-1-イル]-2-フェニルフェニル} カルバメート (403.4 mg) を得た。

LC/MS : M+1 = 543.3

[参考例50]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{3-[(5-ヒドロキシペンチル) オキシ] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメートの合成

参考例12-15で得た1-メチルピペリジン-4-イル N-{5-[(1E)-3- { [5-(ベンジルオキシ)ペンチル] オキシ} -1-プロペン-1-イル]-2-フェニルフェニル} カルバメート (403.4 mg、0.74 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で4日間攪拌した。反応温度を90℃にし、更に1日間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮し、1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{3-[(5-ヒドロキシペンチル) オキシ] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメートを粗体として得た。

[実施例78]

4-{ [(5-{3-[(5-{ [(2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} ペンチル) オキシ] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

参考例50で得られた1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{3-[(5-ヒドロキシペンチル) オキシ] プロピル}-2-フェニルフェニル) カルバメート (113.6 mg、0.25 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、そこにヨウ化メチル (2 mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0125] Triphenylphosphine polymer bound (3.0

0 mmol/g) (300 mg) とヨウ素 (208.0 mg、0.81 mmol) をジクロロメタン中、1時間攪拌したところに、先ほどの残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解して加え、さらに2時間攪拌した。その後、反応溶液をセライトろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

[0126] 残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、そこに5-((2R)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩 (84 mg、0.3 mmol) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、HPLC分取にて精製し、4-[[(5-[[(3-[[(5-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-((8-ヒドロキシ-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ] ペンチル) オキシ] プロピル]-2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ]-1,1-ジメチルピリジン-1-イル) トリフルオロアセテート (17.1 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 671.3

[参考例51]

2-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-1-エタノールの合成
4-(ヒドロキシエチル)フェニル (2.7 g、20.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (90 g、50.0 mmol)、1,2-ジプロモエタン (15.03 g、80.0 mmol) を加えた。80°Cで6時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製し、2-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-1-エタノール (750.0 mg) を得た。

[参考例52]

2-[4-[2-(3-ニトロ-4-フェニルフェノキシ)エトキシ]フェニル]-1-エタノールの合成

参考例38に従い、3-ニトロ-4-フェニルフェノール (215 mg、

1. 0 mmol) と参考例 50 で得られた 2- [4- (2- ブロモエトキシ) フェニル] -1- エタノールから、2- {4- [2- (3- ニトロ-4- フェニルフェノキシ) エトキシ] フェニル} -1- エタノール (263.1 mg) を得た。

[参考例 53]

tert-ブチルジメチル (2- {4- [2- (3- ニトロ-4- フェニルフェノキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ) シランの合成

参考例 52 で得た 2- {4- [2- (3- ニトロ-4- フェニルフェノキシ) エトキシ] フェニル} -1- エタノール (263.1 mg、0.69 mmol) とイミダゾール (115.6 mg、17.3 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、tert-ブチルジメチルクロロシラン (207.9 mg、1.39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチルジメチル (2- {4- [2- (3- ニトロ-4- フェニルフェノキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ) シラン (336.2 mg) を得た。

[参考例 54]

1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- (4- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} フェノキシ) エトキシ]-2-フェニルフェニル} カルバメートの合成

参考例 11、12 に従い、参考例 53 で得られた tert-ブチルジメチル (2- {4- [2- (3- ニトロ-4- フェニルフェノキシ) エトキシ] フェニル} エトキシ) シラン (336.2 mg、0.68 mmol) から、1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- (4- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} フェノキシ) エトキシ]-2-フェニルフェニル} カルバメート (164.3 mg) を得た。

[実施例 79]

4- { [(5- {2- [4- (2- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェノキシ] エトキシ} -2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

実施例 58 に従い、参考例 54 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル N- {5- [2- (4- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル] フェノキシ] エトキシ} -2-フェニルフェニル} カルバメート (81.7 mg, 0.135 mmol) から、4- { [(5- {2- [4- (2- { [(2R) -2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチル] アミノ} エチル) フェノキシ] エトキシ} -2-フェニルフェニル) カルバモイル] オキシ} -1, 1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテート (11.7 mg) を得た。

LC/MS: [M]⁺ = 707.3

[参考例 55]

N- [2- (4-ブロモ-3-ニトロフェニル) エチル] -2, 2, 2-トリフルオロアセタミドの合成

2- (4-ブロモフェニル) エタン-1-アミン (5.0 g, 25.0 mmol) のジクロロエタン (100 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (7.0 mL) とトリフルオロ酢酸無水物 (7.88 g, 37.5 mmol) を加え、1 時間攪拌した後、室温で更に 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加え、20 分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸 (15 mL) に溶解し、氷冷下、発煙硝酸 (30 mL) をゆっくり滴下した後、氷冷下で 1 時間、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を氷にあげ、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-[2-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセタミド(5.17g)を得た。

[参考例56]

2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)エチル]-アセタミドの合成

参考例10に従い、参考例55で得たN-[2-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセタミド(5.17g、15.1mmol)から、2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)エチル]-アセタミド(3.34g)を得た。

LC/MS: $M+1=339.2$

[参考例57]

酢酸(4-{[2-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)エチル]カルバモイル}フェニル)メチルの合成

参考例56で得られた2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)エチル]-アセタミド(338.3mg、1.0mmol)をメタノール(1mL)とテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(5M、0.5mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

[0127] 残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、そこにN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.5mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.5mmol)、トリエチルアミン(3.0mmol)、及び4-[(アセチルオキシ)メチル]安息香酸(1.1mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液

を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸〔4-〔〔2-（3-ニトロ-4-フェニルフェニル）エチル〕カルバモイル〕フェニル〕メチル（379.7mg）を得た。

〔参考例58〕

酢酸〔4-（〔2-〔3（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕エチル〕カルバモイル〕フェニル〕メチルの合成

参考例11、12に従い、参考例57で得られた酢酸〔4-〔〔2-（3-ニトロ-4-フェニルフェニル）エチル〕カルバモイル〕フェニル〕メチル（379.7mg、0.91mmol）から、酢酸〔4-（〔2-〔3（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕エチル〕カルバモイル〕フェニル〕メチル（209.0mg）を得た。

〔実施例80〕

4-（〔〔5-（2-〔〔4-（〔〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-（8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル）エチル〕アミノ〕メチル）フェニル〕フォルムアミド〕エチル）-2-フェニルフェニル〕カルバモイル〕オキシ）-1,1-ジメチルピペリジン-1-イウムトリフルオロアセテートの合成

参考例58で得られた酢酸〔4-（〔2-〔3（〔〔（1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ〕カルボニル〕アミノ）-4-フェニルフェニル〕エチル〕カルバモイル〕フェニル〕メチル（53.0mg、0.10mmol）をメタノール（1mL）とテトラヒドロフラン（10mL）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（5M、0.1mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。

[0128] 残渣をアセトニトリル（10mL）に溶解し、そこにヨウ化メチル（1m

に二酸化マンガン(200mg)を加え、室温で16時間攪拌した。反応

[0129] 残渣をジクロロメタン(10mL)とメタノール(1mL)に溶解し、そ

れを加え、室温で1時間攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。

[0130] 残渣をジメチルスルホキシド(5mL)に懸濁させ、そこに5-(2R

)-2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシ-1H-キノリ

ン-2-オン酢酸塩(140.1mg、0.5mmol)を加え、70°Cで

1時間攪拌した。反応溶液にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(42

4.0mg、2mmol)を加え、70°Cで1時間攪拌した。反応溶液に精

製水(0.5mL)を加えた後、HPLC分取にて精製し、4-(1[5-

(2-[4-(1[2R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-

2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ]メチ

ル)フェニル]ホルムアミド]エチル)-2-フェニルフェニル]カルバ

モイル]オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル)トリフルオロ

アセテート(6.22mg)を得た。

LC/MS: [M]⁺=704.3

[参考例59]

(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メタンアミンの合成

4-(プロモエチル)-2-ニトロ-1-フェニルベンゼン(584.3

mg、2.0mmol)とブタリウム(555.0mg、3.0

mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解し、110°C

で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシ

ュカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(3-ニトロ-4-フェニ

ルフェニル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3

-ジオン(600.8mg)を得た。

[0131] 得られた2-(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メチル]-2,3

-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンをエタノール(30m

L) に溶解し、ヒドラジン 1 水和物水溶液 (2 mL) を加え、70°C で 1 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液に 0.6 M 塩酸と酢酸エチルを加え、激しく攪拌した。水層を分離し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メタンアミン (305.5 mg) を粗体として得た。

[参考例 60]

2-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-[(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メチル]アセタミドの合成

参考例 59 で得られた (3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メタンアミン (152.9 mg, 0.67 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ブromo酢酸無水物 (346.5 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (207.0 mg, 1.5 mmol)、及び 4-(ヒドロキシメチル)フェノール (161.2 mg, 1.3 mmol) を加えた。80°C で 1 時間攪拌した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-N-[(3-ニトロ-4-フェニルフェニル)メチル]アセタミド (212.8 mg) を得た。

[参考例 61]

1-メチルピペリジン-4-イル N-(5-{[(2-(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}フェノキシ)アセタミド)メチル]-2-フェニルフェニル}カルバメート)の合成

参考例 53、11、12 に従い、参考例 60 で得られた 2-[4-(ヒド

ロキシメチル}フエノキシ]-N-[(3-ニトロ-4-フエニルフエニル
(メチル)アセタミド(212.8mg、0.54mmol)から、1-メ
チルピペリジン-4-イル-N-[(5-[(2-[(4-[(tert-
ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}フエノキシ)アセタミド)メチル
]-2-フエニルフエニル}カルバメート(254.4mg)を得た。

[実施例 81]

4-[(5-[(2-[(4-[(2-ヒドロキシ-2-(8
-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル
]アミノ}メチル}フエノキシ)アセタミド)メチル)-2-フエニルフエ
ニル}カルバモイル}オキシ)-1,1-ジメチルピペリジン-1-イル
トリフルオロアセテートの合成

実施例 1 に従い、参考例 61 で得られた 1-メチルピペリジン-4-イル
N-[(5-[(2-[(4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オ
キシ]メチル}フエノキシ)アセタミド)メチル]-2-フエニルフエニル
}カルバメート(123.6mg、0.20mmol)から、4-[(5
-[(2-[(4-[(2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ
-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ}メ
チル}フエノキシ)アセタミド)メチル)-2-フエニルトリフル
オセテート(13.5mg)を得た。

LC/MS : [M] + = 720.3

[実施例 82] ヒト M3 ムスカリニンセブターへの競合的結合試験

ヒト M3 ムスカリニンセブターの膜画分を PerkinElmer 社から
購入し、使用まで -80℃ で保存した。アッセイ緩衝液としてリン酸緩衝生
理食塩液 (PBS (-)、Invitrogen 社) を用い、ヒト M3 ムス
カリニンセブターの膜画分 (10 ~ 15 μg の膜タンパク質) 及び 1 nM
L-[N-メチル-3H]塩化メチルスコポラミン ([3H]-NMS) (NE636、2.59TBq/mmol、PerkinElmer 社) を

添加し、最終容量を100 μ Lとして室温で2時間インキュベートした（総結合量）。被験化合物の競合的阻害を調べるためには、異なる濃度（10 pM–1 μ Mの範囲）の被験化合物を添加した。なお非特異的結合量は5 μ Mのアトロピン存在下で求めた。インキュベーション終了後、反応液をあらかじめ0.2%ポリエチレンイミンに浸漬したGF/Bガラス繊維濾過プレート上（PerkinElmer社）に急速濾過することにより反応を停止した。濾過プレートを洗浄液（50 mM トリス塩酸 pH 7.4、0.9%塩化ナトリウム）で3回洗浄し、非結合放射活性を除去した。次いでプレートを乾燥し、40 μ LのMicroScint-20液体トップカウントマイクロプレート用シンチレーションカクテル（PerkinElmer社）を加え、Packard Topcount液体シンチレーションカウンター（PerkinElmer社）で計測した。被験化合物の結合阻害率は、以下の式により算出した。

結合阻害率（%）＝〔（被験化合物添加サンプルの放射活性－非特異的結合量）／（総結合量－非特異的結合量）〕×100

被験化合物の50%阻害濃度（IC₅₀値）は異なる濃度の被験化合物の結合阻害率について、GraphPad Prism Softwareパッケージ（GraphPad Software社）を用い、ワンサイト競合結合の非線形回帰分析により解析した。

本アッセイにおいて試験された本発明の例証的な化合物は、ヒトM3ムスカリンレセプターに関して、約10 nM未満のIC₅₀値を有することが見出された。例えば、実施例1、48及び実施例51の化合物は、10 nMより小さいIC₅₀値を有することが見出された。

〔実施例83〕FLIPRアッセイを用いたメサコリン誘導性のカルシウム流入に対する阻害効果の評価

Gqタンパクに共役するムスカリンレセプターサブタイプ（M1、M3及びM5レセプター）は、アゴニストのレセプターへの結合によりホスホリパーゼC（PLC）経路を活性化する。結果として、活性化されたPLCは、

ホスファチジルイノシトールニリン酸 (PIP2) をジアシルグリセロール (DAG) 及びホスファチジル-1, 4, 5-三リン酸 (IP3) に加水分解し、次々に細胞内ストア (すなわち小胞体及び筋小胞体) からのカルシウム放出を生じる。FLIPR (Molecular devices) フッセイは、遊離カルシウムが結合した場合、蛍光を発するカルシウム感受性の色素 (Component A) を使用することにより細胞内カルシウムの増加を蛍光強度の変化により測定することが可能である。

[0132] ヒトM3ムスカリニンセプターを安定して発現するCHO-K1細胞にメサコリンを添加することにより、カルシウム流入を惹起し、被験化合物の阻害効果について評価した。なお実験にはFLIPR Calcium assay kit (Molecular Devices) を用いた。

[0133] 10%牛胎児血清 (FBS) を含むHam's F-12培地 (Invitrogen社) に懸濁したヒトM3ムスカリニンセプターを安定に発現しているCHO-K1細胞を100 μ L/ウェルの容量で、96ウェルのFLIPRプレートに播種した。翌日に、細胞に60 μ L/ウェルのNornash-dye溶液 (20mM HEPES及び6.5mM プロベネシドを含むハンクス緩衝塩液HBS) を添加、5%二酸化炭素存在下、37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。0.01-1000nMの濃度範囲において2倍希釈公比で調製した10濃度の被験化合物溶液 (1% DMSO、20mM HEPES、2.5mM プロベネシド及び0.05% 牛血清アルブミンBSAを含むHBS) を20 μ L添加し、180秒間インキュベートした。30nMのメサコリン溶液 (20mM HEPES、2.5mM プロベネシド及び0.05% 牛血清アルブミンBSAを含むHBS) を20 μ L添加し、細胞内カルシウム流入測定装置FLIPR 96 (Molecular Devices社) により蛍光強度を170秒間トレースした。測定時間内における蛍光強度 (F1) の最低値と最高値の差を測定値とし、メサコリン添加・被験化合物非添加サンプルの測定値 (F1 positive)、メサコリン非添加・被験化合物非添加サンプルの測定値 (F1 negative) を用いた。

e g a t i v e)、メサコリン添加・被験化合物添加サンプルの測定値の測定値 (F I t e s t) から、以下の式により、被験化合物の阻害率を算出した。

$$\text{被験化合物の阻害率 (\%)} = [1 - (F I t e s t - F I n e g a t i v e) / (F I p o s i t i v e - F I n e g a t i v e)] \times 100$$

被験化合物の50%阻害濃度 (I C ₅₀ 値) は、異なる濃度の被験化合物の阻害率について、X L f i t 4 (I D B S 社) を使用し、4パラメータロジスティックモデルにより解析した。

[0134] 本アッセイにおいて試験された本発明の例証的な化合物の I C ₅₀ 値の一部を活性表 A に示す。

[0135]

[表1]

活性表 A

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
1	6.4	38	15.6
2	19.3	39	16.0
3	16.2	41	12.9
4	4.9	42	12.3
5	19.2	43	8.5
6	9.0	44	13.9
7	14.5	45	26.5
8	13.5	46	16.4
9	10.1	47	16.5
10	10.5	48	21.7
11	9.7	49	13.9
12	26.4	50	27.6
17	11.4	51	13.2
18	8.9	52	32.8
19	8.7	53	53.7
20	16.8	54	20.9
21	16.8	55	51.8
22	15.8	56	64.1
23	34.3	58	46.4
24	11.7	61	37.8
25	19.0	62	51.3
26	23.2	63	41.7
27	16.1	69	44.7
28	10.0	70	60.3
29	13.6	71	38.9
30	12.9	72	49.0
31	15.7	73	27.5
32	16.1	76	38.0
33	22.1	77	36.3
34	22.0	78	74.1
36	27.1	80	29.9
37	18.2	81	25.1

[0136] [実施例 8 4] ヒト β 2 アドレナリンレセプターを安定的に発現している C
H O - K 1 細胞を用いた全細胞 cAMP フラッシュプレートアッセイによる
評価

G s タンパクに共役する β 2 アドレナリンレセプターは、アゴニストのレ

セプターへの結合によりアデニル酸サイクラーゼを活性化する。結果として、細胞内でcAMPが産生される。このcAMP量をcAMP-Screen System (Applied Biosystems社)を用いて測定することにより、 β 2アドレナリンレセプターの活性化能を測定することが可能である。

[0137] 10%FBSを含むHam's F-12培地に懸濁したヒト β 2アドレナリンレセプターを発現しているCHO-K1細胞を100 μ L/ウェルの容量で、96ウェルプレートに播種した。翌日に200 μ LのPBS(-)で洗浄し、0.5mM IBMX溶液(0.05% BSAを含むHam's F-12培地)80 μ Lを添加し、5%二酸化炭素存在下、37°Cで20分間インキュベートした。0.01-1000nMの濃度範囲において2倍希釈公比で調製した9濃度の被験化合物溶液(1% DMSOを含む0.5mM IBMX溶液)を20 μ L添加し、5%二酸化炭素存在下、37°Cで20分間インキュベートした。Assay/Lysis Buffer (cAMP Screen System付属試薬)100 μ Lを添加し、ピペティングすることにより細胞を溶解させ、さらに37°Cで30分間インキュベートした後、-80°Cで凍結させた。数日後に、室温にて融解させたサンプルをcAMP Screen Systemのプロトコールに従って処理し、EnVision (PerkinElmer社)により化学発光を測定した。cAMP量はcAMP Screen System付属の標準品のスタンダードカーブから算出した。

[0138] 被験化合物の最大作用の50%に達する濃度(EC_{50} 値)は、異なる濃度の被験化合物のcAMP産生量について、XLfit4 (IDBS社)を使用し、4パラメータロジスティックモデルにより解析した。

[0139] 本アッセイにおいて試験された本発明の例証的な化合物の EC_{50} 値の一部を活性表Bに示す。

[0140]

[表2]

活性表B

実施例番号	EC ₅₀ (nM)
1	1.3
2	1.1
3	9.7
4	4.1
5	8.2
6	1.7
7	5.1
8	5.1
9	1.9
10	3.9
11	3.7
12	4.6
17	5.9
18	0.6
19	1.2
20	2.6
21	3.8
22	2.2
23	2.6
24	6.6
25	0.4
26	0.9
27	1.5
28	0.7
29	4.8
30	0.5
31	25.1
32	8.4
33	4.6
34	1.2
35	2.7
36	4.3
37	4.0
38	10.6
39	4.0
40	3.4
41	6.2
42	0.8

実施例番号	EC ₅₀ (nM)
43	3
44	1.7
45	4.1
46	1.4
47	1.9
48	0.4
49	2.3
50	1.7
51	0.3
52	0.4
53	0.6
54	0.9
55	0.2
56	0.9
57	2.7
58	0.6
59	0.2
60	1.2
61	8.7
62	1.5
63	5.6
64	38
65	14.5
66	12.6
67	0.4
69	16
70	0.2
71	0.2
72	0.3
73	10
74	4.5
75	0.5
76	14.1
77	1.5
78	1.3
79	5.8
80	2.4
81	8.7

[0141] [実施例 85] モルモット摘出気管における作用持続性の評価

本試験ではリング状に切り出したモルモット摘出気管を、水浴中で一定の張力を負荷しながら固定し、アセチルコリン、ヒスタミン、あるいは電気刺激等により収縮反応を誘導する。なお張力の変化は多用途プリアンプ装置（日本光電株式会社）およびキャリア・アンプリファイヤ（日本光電株式会社）を通じてポータブルレコーダに出力し、記録する。この収縮反応に対する抑制作用を調べることにより、被験化合物の気管に対する拡張作用強度を評価することが可能である。

[0142] 体重 400–500 g 程度の Hartley 系雄性モルモット（日本 SLC 株式会社）を用いた。動物に 33% ウレタン / 0.8% α -クロラロースを 3 mL / kg の用量で腹腔内投与することにより麻酔を施した後、頸部を切開し、脱血、致死させた。その後、結合組織等を切除しながら気管を摘出し、95%酸素 / 5%二酸化炭素を通じたマグヌス反応液、すなわち 2.8 μ M インドメタシンを含むクレブス・ヘンセライト液（119 mM 塩化ナトリウム / 25 mM 炭酸水素ナトリウム / 10 mM グルコース / 4.7 mM 塩化カリウム / 1.2 mM リン酸 1 カリウム / 2.5 mM 塩化カルシウム）中で、2 気管軟骨間隔で切り出し、気管リング標本とした。標本を 95%酸素 / 5%二酸化炭素を通じ、37°C に加温したマグヌス反応液で満たしたマグヌス槽（UFER 5 mL chamber、いわしや岸本医科産業株式会社）に、1 g の張力を負荷して固定した。60 分間インキュベートすることにより安定化させた後、マグヌス反応液で 3–4 回洗浄した。4410 μ L のマグヌス反応液でマグヌス槽を満たした後、15 μ M カルバモイルクロライド溶液 90 μ L を添加し、収縮反応を 15 分間記録した。反応終了後、マグヌス反応液で 2 回洗浄し、収縮反応がベースラインまで戻るのを確認し、実験に用いた。

[0143] 4410 μ L のマグヌス反応液でマグヌス槽を満たした後、150 μ M アセチルコリン溶液、あるいは 150 μ M ヒスタミン溶液を 90 μ L 添加し、気管収縮反応を 15 分間記録した。反応終了後、マグヌス反応液で 2 回

洗浄した後、再びマグナス反応液に置換し、ベースラインに戻るまで放置した。マグナス槽を0.01-1000nMに調製した被験化合物溶液 4.

5mLに置換し、3時間インキュベートした。被験化合物の存在下において、4410 μ Lのマグナス反応液に150 μ M アセチルコリン溶液、あるいは150 μ M ヒスタミン溶液を90 μ L添加し、気管支収縮反応を15

分間記録した(0時間)。反応終了後、マグナス反応液で2回洗浄し、再びマグナス反応液でマグナス槽を満たした。これらの刺激による収縮反応及び

洗浄操作を被験化合物除去から1時間毎に5時間まで繰り返した。上述の通

りに各濃度及び各時間における被験化合物の気管収縮阻害率を求めた。各時

間における被験化合物の50%阻害濃度(1C₅₀値)は、異なる濃度の被験

化合物の阻害率について、XLFit4(IDBS社)を使用し、シグモイ

ダルロジスライクモデルにより解析した。さらに被験化合物除去直後(0

時間)と被験化合物除去から5時間後における1C₅₀値の差を比較すること

により、被験化合物の作用持続性を評価した。本アッセイにおいて試験され

た本発明の例証的な化合物は、アセチルコリン刺激による気管収縮反応及び

ヒスタミン刺激による気管収縮反応に対して、化合物除去から5時間後にお

いても強い抑制作用が残存することが見出された。例えば、実施例2, 6,

78の化合物は5時間後の1C₅₀値が0時間の1C₅₀値に対して50倍以下

であることが見出された。

[実施例86] モルモットにおけるアセチルコリンあるいはヒスタミン誘導

性の気管支収縮に対する効果

これらのin vivoアッセイは、被験化合物のM3ムスカリニンレセプ

ターアゴニスト活性及び β 2アドレナリンレセプターアゴニスト活性に

基づく気管支保護効果を評価するために用いられる。体重が400g-500gのHartley系雄性モルモット(日本SLC株式会社)を用いた。

動物をプラスチックボックス内でフロアセン(武田薬品工業株式会社)を

吸入させることにより麻酔を施した。被験化合物はDM50含有生理食塩液

に溶解し、 $0.04 - 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量を $0.4 \text{ mL}/\text{kg}$ の容量で鼻腔を通じて気管内に投与した。なおコントロール動物については被験化合物を含まない溶媒を投与した。通常、投与終了から数分後には動物は覚醒する。動物に33% ウレタン/ 0.8% α -クロラロースを $3 \text{ mL}/\text{kg}$ の用量で腹腔内投与することにより麻酔を施した。アセチルコリンあるいはヒスタミンを静脈内投与するために、頸静脈にカテーテルを挿入した。また人工呼吸ならびに気道通気圧を測定するために、気管にカニューレを挿入した。動物はベンチレータ（Harvard Apparatus社）を用いて、 $10 \text{ mL}/\text{kg}$ の容量で60回/分の頻度で人工呼吸を施した。気道通気圧は総合呼吸機能測定装置（株式会社M・I・P・S）を用い、コンツェットーレスラー（Konzett-Roessler）法により測定した。アセチルコリンあるいはヒスタミン投与に先立って、気道通気圧を測定し、ベースライン値を記録した。続いて生理食塩液を $0.4 \text{ mL}/\text{kg}$ の容量で頸静脈カテーテルから投与し、気道通気圧を測定した。被験化合物投与から1時間後にアセチルコリン（ $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.4 \text{ mL}/\text{kg}$ ）あるいはヒスタミン（ $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $0.4 \text{ mL}/\text{kg}$ ）を頸静脈カテーテルを通じて投与することにより、気道収縮反応を誘発し、最大収縮反応における気道通気圧を記録した。また被験化合物の作用の持続性を評価するために、被験化合物投与から1時間、6時間、12時間、18時間、24時間後に上記の用量のアセチルコリンあるいはヒスタミンを投与し、同様の方法で気道通気圧を測定した。気道収縮反応に対する被験化合物の抑制率は、下記式により算出した。

気道収縮抑制率（%）＝（被験化合物投与動物におけるアセチルコリンあるいはヒスタミン投与動物の気道通気圧－ベースライン値）／（アセチルコリンあるいはヒスタミン投与動物の気道通気圧－ベースライン値） $\times 100$

被験化合物の50%阻害用量（ ID_{50} 値）は異なる用量の被験化合物の気道収縮抑制率について、X L f i t 4（IDBS社）を使用し、シグモイダルロジスティックモデルにより解析した。

[0144] 本アッセイにおいて試験された本発明の例証的な化合物は、アセチルコリ

ン刺激による気道収縮反応及びヒスタミン刺激による気道収縮反応に対して、それぞれ約 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 未満の ID_{50} 値を有することが見出された。例えば、実施例 1、48 及び実施例 51 の化合物は、化合物投与後 1 時間後のアセチルコリン及びヒスタミン刺激による気道収縮反応に対して、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ より小さい ID_{50} 値を有することが見出された。

[0145] さらに、化合物を $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与した際の、24 時間後のアセチルコリン刺激に対する気道収縮抑制率は、例えば、実施例 1、2、6、12、18、19、20、25、34、36、46、48、51、55、57、58、70、71 及び 77 の化合物は 50% 以上であった。

[0146] また、さらに、化合物を $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与した際の、6 時間後のヒスタミン刺激に対する気道収縮抑制率は、例えば、実施例 1、18、19、20、23、25、33、34、35、36、37、40、41、42、46、48、51、55、56 及び 71 の化合物は 30% 以上であった。

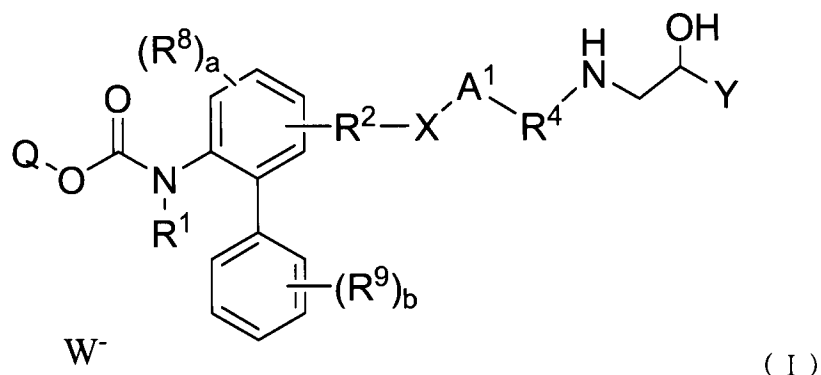
産業上の利用可能性

[0147] 本発明の式 (1) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩類は、優れた β_2 アドレナリンセプターアゴニスト活性及びムスカリンセプターアゴニスト活性を有することから、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 又は喘息等の炎症性疾患の予防薬及び治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式中、

 R^1 は、水素原子、又は無置換のC 1～C 8アルキル基を表し； R^2 は、単結合、（無置換もしくは炭素原子が1～2個の酸素原子により置換された）C 1～C 8アルキレン、無置換のC 2～C 4アルケニレン、又は無置換の $-O-C 1～C 4$ アルキレンを表し； X は、単結合、 $-O-$ 、 $-CONR^3-$ 、 $-NR^3CO-$ 、又は $-NR^3CO-CH_2-O-$ を表し（ここで、 R^3 は、水素原子、又は無置換のC 1～C 8アルキル基を表す。）； A^1 は、単結合、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換のC 1～C 6アルキル基、無置換のC 3～C 8シクロアルキル基、無置換のC 1～C 6アルコキシ基、無置換のC 3～C 8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換のC 1～C 6アルキルチオ基、無置換のC 3～C 8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C 1～C 6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C 1～C 6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されたC 6～C 10アリーレン、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換のC

1～C6アルキル基、無置換のC3～C8シクロアルキル基、無置換のC1～C6アルコキシ基、無置換のC3～C8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換のC1～C6アルキルチオ基、無置換のC3～C8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C1～C6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C1～C6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換された5～10員のヘテロアリーレン、無置換のC1～C4アルキレンー置換もしくは無置換のC6～C10アリーレン（このC6～C10アリーレンの置換基としては、（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換のC1～C6アルキル基、無置換のC3～C8シクロアルキル基、無置換のC1～C6アルコキシ基、無置換のC3～C8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換のC1～C6アルキルチオ基、無置換のC3～C8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C1～C6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C1～C6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる1～3個の置換基である。）、無置換のC1～C4アルキレンー置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレン（この5～10員ヘテロアリーレンの置換基としては、（ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、無置換のC1～C6アルキル基、無置換のC3～C8シクロアルキル基、無置換のC1～C6アルコキシ基、無置換のC3～C8シクロアルキルオキシ基、メルカプト基、無置換のC1～C6アルキルチオ基、無置換のC3～C8シクロアルキルチオ基、アミノ基、無置換のモノ（C1～C6アルキル）アミノ基、及び無置換のジ（C1～C6アルキル）アミノ基）からなる群から選ばれる1～3個の置換基である。）、又は無置換もしくは（ハロゲン及び無置換のC1～C6アルキル基）からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されたC3～C8シクロアルキレンを表し；

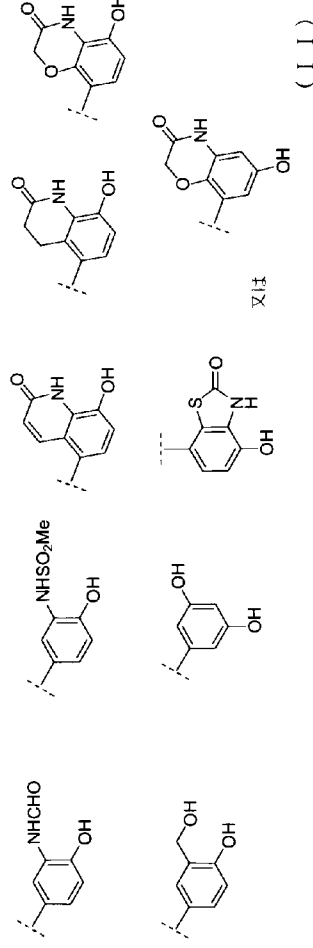
R^4 は、無置換のC1～C10アルキレンを表し；

R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、無置換のC1～C6アルキル基、ニトロ基、 $-NR^{10}R^{11}$ （ここで、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子、又は無置換のC1～C6アルキル基を表す。）、無置換のC1～C6アルコキシ基、カルボキシ基、無置換のC1～C6アルコシカルボニル基、水酸基、トリフルオロメチル基、メルカプト基又は無置換のC1～C6アルキルチオ基を表し；

a 及び b は、それぞれ独立して、0～3の整数を表し；

Yは式（I I）

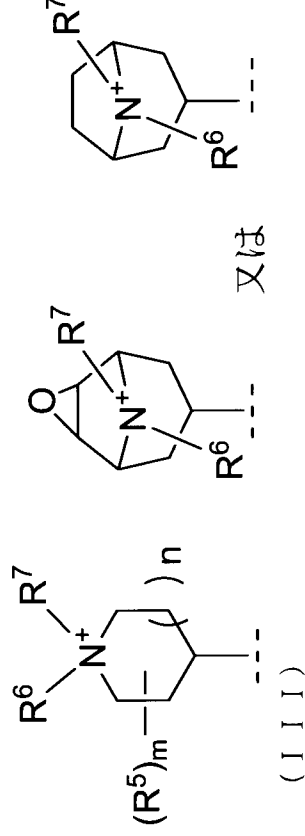
[化2]



で表される基を表し；

Qは、式（I I I）

[化3]



（式中、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、及び無置換のC1～C6アルコキシ基）からなる

群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換された C 1～C 6 アルキル基、又は無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、無置換の C 1～C 6 アルキル基、及び無置換の C 1～C 6 アルコキシ基）からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換された C 8～C 10 フェノキシアルキル基を表し、

R⁵は、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、及び無置換の C 1～C 6 アルコキシ基）からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換された C 1～C 6 アルキル基を表し、あるいは

R⁵、R⁶、及び R⁷は任意の 2 つが結合して環を形成してもよく、
n は 0～2 の整数を表し、

m は 0～3 の整数を表す。）を表し；

W⁻は陰イオンを表す。]

で表される四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

R²、X、及び A¹が、下記の (i)～(iv) のいずれかである、請求項 1 に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(i) R²が、単結合、（炭素原子が 1 個の酸素原子により置換された）C 1～C 4 アルキレン、無置換の C 1～C 8 アルキレン、又は無置換の—O—C 1～C 4 アルキレン；X が—O—；A¹が単結合又は無置換のフェニレンを表す。

(ii) R²が無置換の C 1～C 4 アルキレン、無置換の C 2～C 4 アルケニレン、又は無置換の—O—C 1～C 4 のアルキレン；X が—CONR³—；A¹が単結合、無置換のフェニレン、無置換の C 1～C 4 アルキレン—無置換のフェニレン、又は無置換の C 6～C 8 のシクロアルキレンを表す。

(iii) R²が無置換の C 1～C 4 アルキレン；X が—NR³CO—又は—NR³CO—CH₂—O—；A¹が無置換のフェニレンを表す

。

(i v) R^2 、X、 A^1 が単結合を表す。

[請求項3]

R^2 、X、 A^1 、及び R^4 が、下記の(v)～(x v i i i)のいずれかである、請求項1に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

(v) R^2 が単結合；Xが $-O-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンを表す。

(v i) R^2 が(無置換もしくは炭素原子が1個の酸素原子により置換された) $C_1 \sim C_8$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンを表す。

(v i i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(v i i i) R^2 が $-O-$ 無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-O-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(i x) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が単結合； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレンを表す。

(x) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンー無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す

(x i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換の $C_6 \sim C_8$ シクロアルキレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i i) R^2 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-CONR^3-$ ； A^1 が無置換のフェニレン； R^4 が無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

(x i i i) R^2 が無置換の $-O-C_1 \sim C_4$ アルキレン；Xが $-C$

ONR³—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x i v) R²が無置換のC₂～C₄アルケニレン；Xが—CONR³—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v) R²が無置換のC₂～C₄アルケニレン；Xが—CONR³—；A¹が無置換のC₁～C₄アルキレン—無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v i) R²が無置換のC₁～C₄アルキレン；Xが—NR³CO—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v i i) R²が無置換のC₁～C₄アルキレン；Xが—NR³CO—CH₂—O—；A¹が無置換のフェニレン；R⁴が無置換のC₁～C₄アルキレンを表す。

(x v i i i) R²が単結合；Xが単結合；A¹が単結合；R⁴が無置換のC₁～C₈アルキレンを表す。

[請求項4]

R²が、（無置換もしくは炭素原子が1個の酸素原子により置換された）C₁～C₆アルキレン、又は無置換の—O—C₁～C₄アルキレン；

Xが、—CONR³—、又は—NR³CO—CH₂—O—；

A¹が、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、無置換のC₁～C₄アルキル基、無置換のC₁～C₄アルコキシ基、及びトリフルオロメチル基）からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換された（C₆～C₁₀アリーレン又は5～10員のヘテロアリーレン）；及びR⁴が、無置換のC₁～C₆アルキレンである、
請求項1に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

R²が、無置換のC₁～C₆アルキレン；

Xが、 $-\text{CONR}^3-$ ；

A¹が、無置換もしくは（ハロゲン原子、水酸基、無置換のC¹～C⁴アルキル基、無置換のC¹～C⁴アルコキシ基、及びトリハロメチル基）からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換された（フェニレン又はナフチレン）；及び

R⁴が、無置換のC¹～C⁶アルキレンである、

請求項1に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R²が、無置換のC¹～C⁶アルキレン；

Xが、 $-\text{CONH}-$ ；

A¹が、無置換もしくはハロゲン及びメトキシ基からなる群から選ばれる1～2個の置換基で置換されたフェニレン；及び

R⁴が、無置換のC¹～C⁶アルキレンである、

請求項1に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

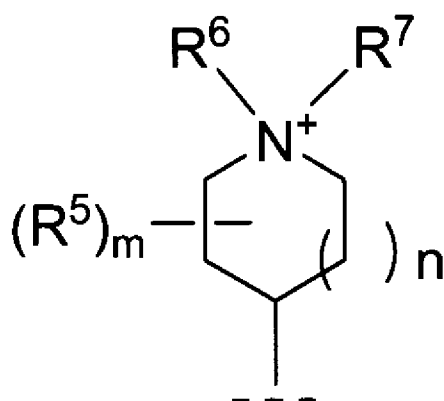
[請求項7] R¹が、水素原子を表し、

aが0の整数を表す、

請求項1～6のいずれか1項に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] Qが

[化4]



で表される基であって、

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、メチル基又はフェノキシエチル基を表し、

n は 1 の整数を表し、

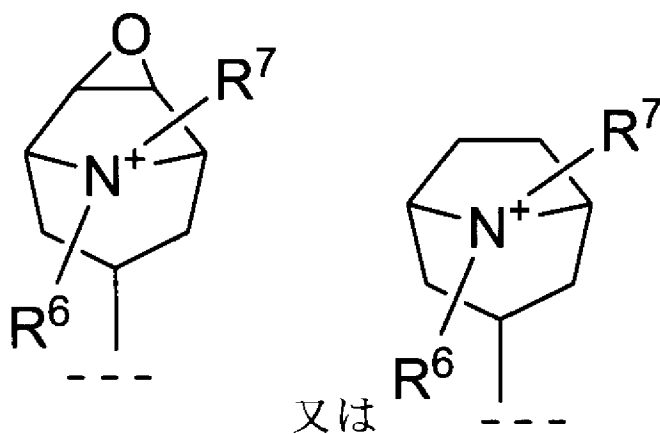
m は 0 の整数を表す、

請求項 7 に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項9]

Q が、

[化5]

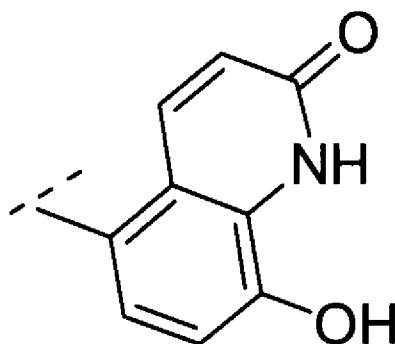


で表される基であって、

R⁶及びR⁷は、メチル基を表す、請求項7に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] Yが

[化6]



である、請求項1～9のいずれか1項に記載の四級アンモニウム塩化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[請求項12] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、 β 2アドレナリンレセプターアゴニスト活性及びムスカリンレセプターアンタゴニスト活性を有する医薬組成物。

[請求項13] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肺疾患の予防剤又は治療剤。

[請求項14] 前記肺疾患が、慢性閉塞性肺疾患又は喘息である、請求項13に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する予防剤又は治療剤。