

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4719317号

(P4719317)

(45) 発行日 平成23年7月6日 (2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日 (2011.4.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/4468 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

請求項の数 9 (全 434 頁)

(21) 出願番号 特願2010-533355 (P2010-533355)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月25日 (2009.2.25)
 (65) 公表番号 特表2011-513199 (P2011-513199A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/054007
 (87) 国際公開番号 W02009/107850
 (87) 国際公開日 平成21年9月3日 (2009.9.3)
 審査請求日 平成23年2月3日 (2011.2.3)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-45134 (P2008-45134)
 (32) 優先日 平成20年2月26日 (2008.2.26)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-256755 (P2008-256755)
 (32) 優先日 平成20年10月1日 (2008.10.1)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宣
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合複素環誘導体およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド

3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、および

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド、

から選ばれる化合物またはその塩。

【請求項2】

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-

10

20

オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

10

【請求項5】

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

【請求項6】

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物。

【請求項7】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

20

【請求項8】

S m o阻害剤である請求項7記載の医薬。

【請求項9】

癌の予防または治療剤である請求項7記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、縮合複素環誘導体およびその用途に関し、より詳細には、強力なS m o阻害活性を有し、癌の予防または治療等に有用な化合物ならびにその用途に関する。

【0002】

30

(発明の背景)

発生期における形態形成の研究は、ショウジョウバエ (*Drosophila*) を用いた変異体のスクリーニングにより行われてきた。Hedgehog遺伝子(hh)は、その変異によりショウジョウバエのEmbryoにおいて形態異常を呈する遺伝子の一つとして見出された。Hedgehog遺伝子産物(Hh)は分泌タンパク質であり、約45 kDaの前駆体として産生された後、自己分解を生じて活性本体である20 kDaのN-末端側ドメインと25 kDaのC-末端側ドメインとに分けられる。活性本体である20 kDaのN-末端側ドメインは、そのN-末端が脂肪酸により、またそのC-末端がコレステロールにより、それぞれ修飾されている。Hedgehogシグナル伝達系は、以下に述べるタンパク質群で形成されている。Hhの受容体は、12回膜貫通型膜タンパク質であるPatched (Ptch)である。Ptchは7回膜貫通型タンパク質であるSmoothed (Smo) に作用し、Hh非存在下ではSmoの機能を抑制している。Hhが受容体のPtchに結合することによりSmoに対する抑制は解除され、Smoが活性化する。Smoが活性化することによって生じるシグナルは、転写因子Ciを活性化し、形態形成に関与する遺伝子群の発現調節が行われる(非特許文献1)。

40

ショウジョウバエHedgehogシグナル伝達系に相当するパスウェイは、哺乳動物においても確認されている。例えば、ヒトにおいては、ショウジョウバエのHhに相当する遺伝子産物としてsonic hedgehog(Shh)、indian hedgehog (Ihh)およびdeseart hedgehog(Dhh)の3種類が知られており、ショウジョウバエHhと同様の翻訳後修飾を受ける(非特許文献2)。ヒトShhにおいては45 kDaの前駆体蛋白質から自己分解により19 kDaの活性本体が切り出され、そのN-末端に脂肪酸およびそのC-末端にコレステロールがそれぞれ付加される(

50

非特許文献3)。これらの修飾はShhの活性の維持に必要な修飾と考えられており、例えば、N-末端脂肪酸修飾のない大腸菌組み換え型ヒトShhにパルミチン酸を付加すると活性が40倍に、ミリスチン酸を付加すると活性が160倍に増強された(非特許文献4)。一方、ショウジョウバエSmoに相当するヒト遺伝子としてはヒトSmo、またショウジョウバエPtcに相当するヒト遺伝子としてはPtch1およびPtch2の2種類が知られている。さらに、ショウジョウバエCiに相当する転写因子は、ヒトではGliと考えられており、Gli1、Gli2およびGli3の3種類が知られている(非特許文献5)。Shh/Ihh/Dhhは、それぞれPtch1に結合してPtch1とSmoとの結合を阻害することでSmoを活性化する。Shh/Ihh/Dhhは、Ptch1のほかPtch2、Hip1、Gas1およびCdo/Bocに結合してSmoの活性化を制御する。Smoからのシグナル伝達は、Gli1およびGli2の核移行を引き起こし、Gli1の転写を活性化する(非特許文献6)。

10

Hedgehogシグナルは、哺乳動物においても発生期における形態形成に働いている。例えば、ヒトでは、先天的な発生異常である全前脳胞症(Holoprosencephaly)の患者にShhの変異が見出された(非特許文献7)。また、ヒツジにおいて単眼症(Cyclopia)を引き起こす化合物として知られているバケイソウ(white hellebore)由来天然化合物Cyclopamine(非特許文献8)は、その作用機序としてSmoを阻害する化合物であることが確認された(非特許文献9)。さらにShhのノックアウトマウスが作製され、その表現系として単眼症、四肢形成異常(非特許文献10)、ならびに神経板形成異常(非特許文献11)が認められた。

本来発生シグナルであるHedgehogシグナルは、腫瘍組織において亢進しており、癌細胞の増殖、生存シグナルとして機能している。Hedgehogシグナルは、腫瘍組織において、Autocrine modeで癌細胞の増殖、生存に機能している場合と、癌細胞と癌間質細胞との間でParacrine modeに機能している場合が考えられている(非特許文献12)。Autocrine modeでは、Gli-1の転写活性化を介して、Cyclin Dの発現増加、p21の発現減少による細胞周期制御の異常、EGFRパスウェイの活性化による増殖シグナルの亢進等で癌細胞の増殖、維持に働く。一方Paracrine modeでは、癌細胞で発現されたShhが癌間質細胞のSmoに作用することにより癌間質細胞から、例えば、インスリン様増殖因子-1、繊維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子をはじめとする増殖因子が癌細胞へ伝達し、癌細胞の増殖、生存に機能している。さらにはGli-1によりVEGF、PDGFパスウェイ等の亢進により、腫瘍血管新生を亢進するとも考えられている(非特許文献13)。Hedgehogシグナルの亢進のメカニズムについては、Ptch1の変異によりHedgehogシグナルが亢進されている癌と、リガンドの一つであるShhの過剰発現により亢進されている癌がそれぞれ報告されている(非特許文献14)。変異によりHedgehogシグナルが亢進される癌として、基底細胞癌および髄芽細胞腫が知られており、これらの癌で認められるPtch1の変異は、それによりリガンド非依存的にHedgehogシグナルが活性化される(非特許文献15)。一方、Shhの過剰発現によりHedgehogシグナルが亢進される癌として膵癌(非特許文献16)等が報告されている。一方、Shhを膵臓で強制発現したトランスジェニックマウスでは、膵臓に癌の進行初期段階であるPanIN類似病変が認められたことから、Hedgehogシグナルは癌の増殖、維持のみならず発癌過程にも関与していることが示唆されている(非特許文献17)。さらに癌幹細胞の増殖、生存にHedgehogシグナルが機能し、腫瘍の転移あるいは術後の再発等に重要な働きをしていると考えられている(非特許文献18)。

20

30

40

Hedgehogシグナル阻害薬としては以下のものが知られている。Smoの天然物阻害化合物であるCyclopamineは、神経膠腫(非特許文献19)等に対して腫瘍増殖抑制効果を有すると報告されている。また、Smoを阻害する合成低分子化合物として、CUR-61414(非特許文献20)、SANT-1, 2, 3, 4(非特許文献21)が報告されている。Hedgehogシグナル阻害抗体については、抗Shh抗体を、大腸癌細胞株HT-29を移植した担癌ヌードマウスに投与すると、癌の退縮が認められたことが報告されている(特許文献1)。

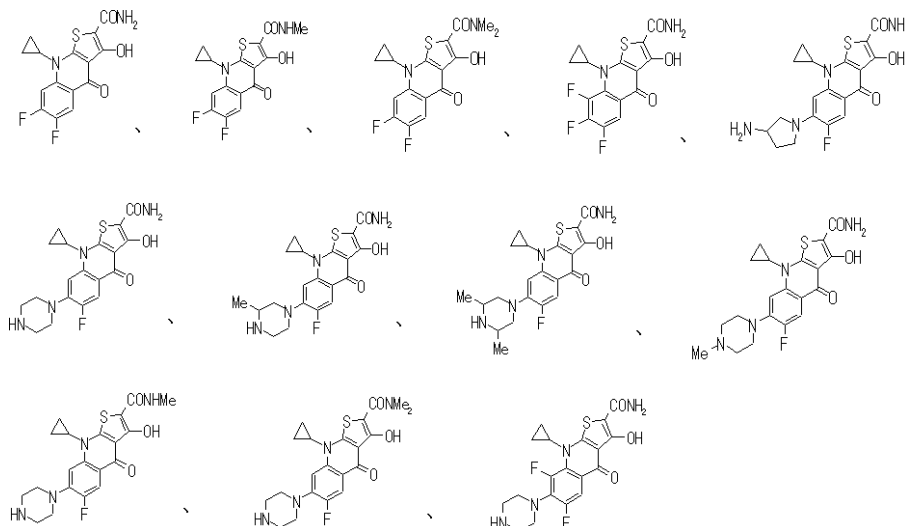
【0003】

本明細書記載の化合物と類似する化合物として、特許文献2には、抗菌活性を有する化合物として下記化合物が記載されている。

50

【0004】

【化1】



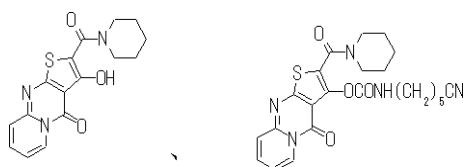
10

【0005】

また、特許文献3には、抗菌活性を有する化合物として、下記化合物が記載されている。

【0006】

【化2】



20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第W O 2 0 0 4 / 0 2 0 5 9 9号公報

30

【特許文献2】特開平3-223289号公報

【特許文献3】国際公開第W O 9 3 / 1 3 6 6 4号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Curr. Opin. Genet. Dev., 12巻, 503-511頁, 2002年

【非特許文献2】Cell, 103巻, 371-374頁, 2000年

【非特許文献3】J. Biol. Chem., 273巻, 14037-14045頁, 1998年

【非特許文献4】Biochemistry, 40巻, 4359-4371頁, 2001年

【非特許文献5】Nature Rev. Cancer, 2巻, 361-372頁, 2002年

【非特許文献6】Curr. Opin. Cell Biol., 19巻, 159-165頁, 2007年

40

【非特許文献7】Nat. Genet., 14巻, 357-360頁, 1996年

【非特許文献8】Am. J. Vet. Res., 24巻, 1164-1175頁, 1963年

【非特許文献9】Development, 125巻, 3553-3562頁, 1998年

【非特許文献10】Nature, 383巻, 407-413頁, 1996年

【非特許文献11】Cell, 111巻, 63-75頁, 2002年

【非特許文献12】Nat. Rev. Drug Discov., 5巻, 1026-1033頁, 2006年

【非特許文献13】Clin Cancer Res., 12巻, 5924-5928頁, 2006年

【非特許文献14】Nature Rev. Cancer, 3巻, 903-911頁, 2003年

【非特許文献15】Am. J. Med. Gen., 123A巻, 5-28頁, 2003年

【非特許文献16】Nature, 425巻, 846-851頁, 2003年

50

【非特許文献 17】Nature, 425巻, 851-856頁, 2003年

【非特許文献 18】Trends Cell Biol., 17巻, 438-227頁, 2007年

【非特許文献 19】Development, 128巻, 5201-5212頁, 2001年

【非特許文献 20】Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100巻, 4616-4621頁, 2003年

【非特許文献 21】Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 99巻, 14071-14076頁, 2002年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、優れた Smo 阻害活性を有し、低毒性であり、かつ医薬品として十分満足できる化合物を提供することにある。

10

【0010】

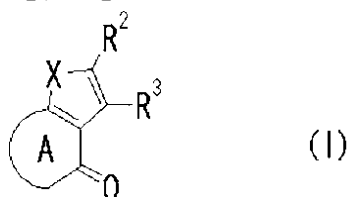
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物またはその塩が優れた Smo 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

〔1〕式

【0011】

【化3】



20

【0012】

〔式中、

環Aは、置換基を有していてもよい5ないし7員環を示し、置換基同士が結合して環を形成してもよく；

Xは、O、SまたはNR¹（R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を示し；

R²は、置換基を有していてもよいカルバモイルを示し；

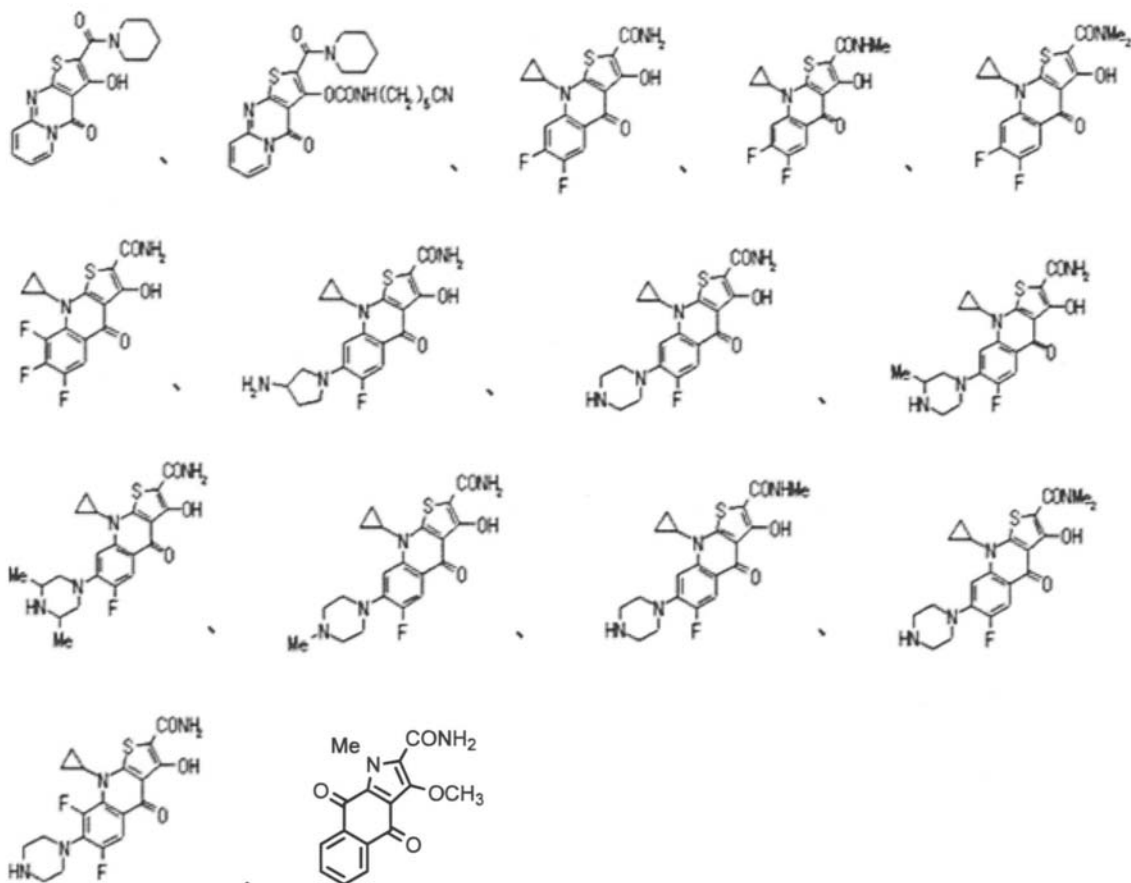
R³は、置換基を有していてもよいヒドロキシを示す。〕

30

で表される化合物〔但し、下記化合物を除く；

【0013】

【化 4】



10

20

【0014】

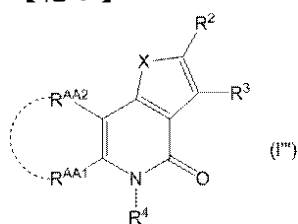
。] (以下、化合物 (I) と略記することがある) またはその塩 ;

〔2〕式

【0015】

【化 5】

30



【0016】

〔式中、

X、R² および R³ は、上記〔1〕と同意義を示し、

R^{AA1} および R^{AA2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示すか、あるいは R^{AA1} と R^{AA2} が結合して置換基を有していてもよい5ないし7員環を形成してもよく、

R⁴ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]

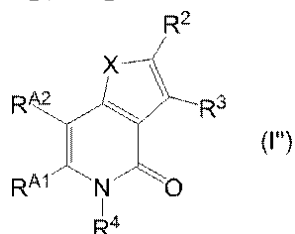
で表される、上記〔1〕記載の化合物 (以下、化合物 (I'')) と略記することがある) ;

〔3〕式

【0017】

40

【化 6】



【0018】

〔式中、

X、 R^2 および R^3 は、上記〔1〕と同意義を示し、 R^{A1} および R^{A2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示し、 R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕

で表される、上記〔2〕記載の化合物（以下、化合物（I'）と略記することがある）

；

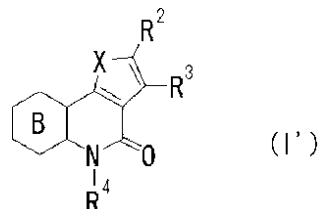
〔4〕Xが、O、SまたはN（ C_{1-6} アルキル）であり、 R^2 が、置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^3 が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを有していてもよいヒドロキシであり、 R^{A1} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 R^{A2} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 R^4 が、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである、

上記〔3〕記載の化合物；

〔5〕式

【0019】

【化 7】



【0020】

〔式中、

X、 R^2 および R^3 は、上記〔1〕と同意義を示し、

環Bは、置換基を有していてもよい6員環を示し；

 R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される上記

〔1〕記載の化合物（以下、化合物（I'）と略記することがある）；

〔6〕環Bが、置換基を有していてもよい6員環であり、

Xが、O、SまたはN（ C_{1-6} アルキル）であり、 R^2 が、置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^3 が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを有していてもよいヒドロキシであり、 R^4 が、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである、

上記〔5〕記載の化合物；

〔7〕N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドまたはその塩；

〔8〕N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドまたはその塩；

〔 9 〕 3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩；

〔 10 〕 N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩；

〔 11 〕 6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはその塩；

〔 12 〕 上記〔 1 〕 記載の化合物のプロドラッグ；

〔 13 〕 上記〔 1 〕 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

〔 14 〕 S m o 阻害剤である上記〔 13 〕 記載の医薬；

〔 15 〕 癌の予防または治療剤である上記〔 13 〕 記載の医薬；

〔 16 〕 哺乳動物に対し、上記〔 1 〕 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における S m o 阻害方法；

〔 17 〕 哺乳動物に対し、上記〔 1 〕 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法；

〔 18 〕 S m o 阻害剤を製造するための、上記〔 1 〕 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；および

〔 19 〕 癌の予防または治療剤を製造するための上記〔 1 〕 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

本明細書中、化合物（ I ）は、化合物（ I ' ）、化合物（ I ' ' ）および化合物（ I ' ' ' ）を包含する。

【 0021 】

（発明の効果）

本発明化合物は、 S m o 阻害作用が強いため、癌の臨床上有用な予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤を提供することができる。

【 0022 】

（発明の詳細な説明）

以下に、本発明を詳細に説明する。

化合物（ I ）において、 X は、 O、 S または NR^1 （ R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を示す。

R^1 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリールなどが挙げられる。

【 0023 】

上記の「置換基を有していてもよいアルキル」の「アルキル」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル）等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基としては、例えば、以下の「置換基 A 群」等が挙げられ、置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）有していてもよい：

（置換基 A 群）

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、

(2) シアノ、

(3) (1') C_{6-10} アリール（例、フェニル、ナフチル）、

(2') アミノ、

(3') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ）、

- (4') ヒドロキシ、
- (5') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、および
- (6') 複素環基 (例、ピロリジニル、ベンゾジオキソリル)
- から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル)、
- (4) C_{2-6} アルケニル (例、ビニル、アリル)、
- (5) C_{2-6} アルキニル (例、エチニル、プロパルギル)、
- (6) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、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)、
- (7)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) シアノ、
- (d) C_{1-6} アルキルースルホニル (例、メチルスルホニル)、および
- (e) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)
- から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル、ナフチル)、
- (8)(1') ヒドロキシ、
- (2') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、
- (3') アミノ、
- (4') C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ)、
- (5') C_{1-6} アルキルースルホニル (例、メチルスルホニル)、および
- (6') C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)
- から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル)、
- (9)(a) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、および
- (b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)
- から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (例、ベンゾイル、ナフトイル)、
- (10) カルバモイル、
- (11) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル)、
- (12) ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、
- (13) C_{6-10} アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル)、
- (14) 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニル、4-チオモルホリニルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル)、
- (15) カルボキシル、
- (16) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル)、
- (17) C_{6-10} アリールオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル)、
- (18)(a) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、および
- (b) ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、メチルカルボニル)

10

20

30

40

50

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ、

(19) C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ)、

(20) ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ)、

(21)(a) C_{1-6} アルキル-カルボニル-オキシ (例、メチルカルボニルオキシ)、

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および

(c) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ)、

(22) ジ (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ (例、ジ (アセチル) アミノ、ジ (エチルカルボニル) アミノ、ジ (プロピルカルボニル) アミノ)、

(23) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(24) $N-C_{1-6}$ アルキル-N- (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ (例、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ)、

(25) ウレイド、

(26) C_{1-6} アルキル-ウレイド (例、メチルウレイド、エチルウレイド)、

(27) ヒドロキシ、

(28) C_{6-10} アリール (例、フェニル) を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ)、

(29) C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ、ナフトキシ)、

(30)(1')(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル)、

(2') ヒドロキシ、

(3') オキソ、

(4') シアノ、

(5') カルバモイル、

(6') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(7') C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル)、

(8') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(9')(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、

(c) アミノ、

(d) C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ)、

(e) ジ C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)、および

(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)

から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル)

から選ばれる置換基を1ないし3個 (好ましくは1または2個) 有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-ピラジニル、2-フリル、2-チアゾリル、4-ピリミジニル等の5または6員の芳香族複素環基; 3-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピ

10

20

30

40

50

ペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、モルホリノ、2-テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、3-アゼパニル、4-アゼパニル等の3ないし8員の非芳香族複素環基；1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル等の非芳香族複素環基とベンゼン環が縮合してなる基）、

(31)オキソ、

(32)チオキソ、

(33) C_{1-6} アルキルースルホニル（例、メチルスルホニル）、

(34)複素環-カルボニル（例、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル）。

【0024】

上記の「置換基を有していてもよいアルケニル」の「アルケニル」としては、例えば、 C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、アリル）等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよいアルケニル」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記置換基A群などが挙げられ、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい。

【0025】

上記の「置換基を有していてもよいアルキニル」の「アルキニル」としては、例えば、 C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、プロパルギル）等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよいアルキニル」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記置換基A群などが挙げられ、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい。

【0026】

上記の「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の「シクロアルキル」としては、例えば、 C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよいシクロアルキル」が有していてもよい置換基としては、例えば、

(1)上記置換基A群、

(2)上記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル

などが挙げられ、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい。

さらに、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」は、 C_{3-6} シクロアルキルとベンゼン環が縮合してなる基（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）であってもよい。

【0027】

上記の「置換基を有していてもよいアリール」の「アリール」としては、例えば、 C_{6-10} アリール（例、フェニル、ナフチル）等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよいアリール」が有していてもよい置換基としては、例えば、

(1)上記置換基A群（ただし、オキソおよびチオキソを除く）、

(2)上記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル

などが挙げられ、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい。

【0028】

Xとしては、O、Sまたは $NR^{1'}$ （ $R^{1'}$ は置換基を有していてもよいアルキルを示す）が好ましく、なかでもO、SまたはN（ C_{1-6} アルキル）（特に、N（メチル））が好ましい。

【0029】

10

20

30

40

50

R^2 は置換基を有していてもよいカルバモイルを示す。 R^2 で表される「置換基を有していてもよいカルバモイル」としては、

(1) 「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、

(2) 置換基を有していてもよい環状カルバモイル

等が挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^1 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。上記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」、および上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基の例示などにおいて言及した「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は、酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を、少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられ、なかでも炭素原子に結合手を有する基などが用いられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、

(1) フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および、

(2) ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの8ないし12員の縮合多環式芳香族複素環基などが挙げられる。

【0030】

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、

(1) オキシラニル、アゼパニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどの3ないし8員（好ましくは5ないし6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）、

(2) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどの上記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基、および

(3) ベンゾジオキサソリルなどの非芳香族複素環基とベンゼン環が縮合してなる基などが挙げられる。

上記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、

(1) 上記置換基A群、

(2) 上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの（好ましくは、上記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル）などが挙げられ、置換可能な位置に置換可能な数有していてもよい。

該「置換基を有していてもよい環状カルバモイル」の環状カルバモイルとしては、5 ないし 7 員の環状カルバモイルが用いられ、例えば、ピロリジン-1-イルカルボニル、ペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、チオモルホリン-4-イルカルボニル、ホモピペラジン-1-イルカルボニル等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい環状カルバモイル」の「置換基」としては、例えば、上記置換基 A 群などが挙げられ、置換可能な位置に 1 ないし 3 個有していてもよい。

10

また、該置換基を有していてもよい環状カルバモイルの置換基同士が結合して 5 ないし 7 員環を形成していてもよく、すなわち、該 5 ないし 7 員環と環状カルバモイルとが縮合環系を形成していてもよい。なお、該縮合環系にはスピロ縮合環系も含まれる。

該 5 ないし 7 員環としては、

(1) 5 ないし 7 員の単素環（例、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、ベンゼン）、および

(2) 5 ないし 7 員の複素環（例、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1, 3-ジオキサソール）

が挙げられる。なかでも、シクロヘキサン環、ベンゼン環、1, 3-ジオキサソール環が好ましい。

20

【0031】

R^2 としては、

(A)(1)(1') ハロゲン原子、

(2') シアノ、

(3') アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ、

(5') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ、

(6') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、

(7') ヒドロキシ、

(8') C_{1-6} アルキルカルバモイル、

(9') 5 ないし 7 員の環状カルバモイル、

(10') (a) ヒドロキシ、

(b) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(c) オキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル、および

(e) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシおよびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）有していてもよい複素環基、

30

(11') C_{1-6} アルコキシカルボニル、

(12') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル、

(13') C_{1-6} アルコキシ、

(14') C_{2-6} アルキニル、

(15') C_{1-6} アルコキシを 1 個ないし 3 個（好ましくは 1 または 2 個）有していてもよい C_{6-10} アリール、

40

(16') カルバモイル、および

(17') (a) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ、および

(c) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）有していてもよい C_{1-6} アルキ

50

ル-カルボニル-アミノ

から選ばれる置換基を1または2個（好ましくは1個）有していてもよいC₁₋₆アルキル、

(2)(1')(a) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、および

(b) ヒドロキシおよびC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルから選ばれる置換基を1個有していてもよいアミノ、

(2') ヒドロキシ、

(3') カルボキシ、

(4') C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、

(5') ヒドロキシを1個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルバモイル、

(6') ヒドロキシを1個有していてもよいC₁₋₆アルキル、および

(7') C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、

(3) C₆₋₁₀アリール、および

(4)(1')(a) C₆₋₁₀アリール、

(b) ヒドロキシ、および

(c) ハロゲン原子

から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル、

(2')(a) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、

(b) ヒドロキシ、

(c) C₁₋₆アルコキシ、

(d) C₁₋₆アルキル-スルホニル、および

(e) アミノ

から選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、

(3') C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、および

(4')(a) 1ないし3個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル、

(b) シアノ、

(c) カルバモイル、

(d) C₁₋₆アルコキシ、および

(e) C₁₋₆アルキル-カルバモイル

から選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよい5または6員の芳香族複素環基、

(5') オキソ、

(6') C₁₋₆アルキル-カルバモイル、

(7') C₁₋₆アルキル-スルホニル、

(8')(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、および

(c) C₁₋₆アルキル-スルホニル

から選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよいC₆₋₁₀アリール、

(9') 複素環-カルボニル、および

(10') C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル）

から選ばれる置換基を1ないし4個（好ましくは1個）有していてもよい複素環基

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、

(B)(1)(a) 複素環基、

(b) アミノ、

10

20

30

40

50

(c) C_{1-6} アルコキシ、および

(d) C_{6-10} アリール

から選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(2) C_{1-6} アルキル-カルボニルを1個有していてもよいアミノ、

(3) $N-C_{1-6}$ アルキル-N- (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ、

(4) 複素環基、

(5)(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ、

(c) アミノ、

(d) C_{1-6} アルキルアミノ、

(e) ジ C_{1-6} アルキルアミノ、および

(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、

(6) C_{6-10} アリール、および

(7) オキシ

から選ばれる置換基を1ないし3個（好ましくは1個）有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル、または

(C) 5ないし7員環と縮合した5ないし7員の環状カルバモイル

が好ましい。

【0032】

R^3 は、置換基を有していてもよいヒドロキシを示す。 R^3 で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」としては、前記の R^1 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および前記の「置換基を有していてもよい複素環基」等が挙げられる。

R^3 としては、置換基を有していてもよいアルキルを有していてもよいヒドロキシが好ましく、

(1) C_{1-6} アルコキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(2) ハロゲン原子を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(3) C_{6-10} アリールを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル、または

(4) 複素環基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル

を有していてもよいヒドロキシ

がより好ましく、

(1) C_{1-6} アルコキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(2) ハロゲン原子を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(3) C_{6-10} アリールを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル、または

(4) 複素環基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル

で置換されたヒドロキシがさらに好ましい。

【0033】

環Aは、置換基を有していてもよい5ないし7員環を示す。環Aで表される「置換基を有していてもよい5ないし7員環」の「5ないし7員環」としては、

(1) 5ないし7員の同素環（例、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサンジエン、シクロヘプタン、ベンゼン）、および

(2) 5ないし7員の複素環（例、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,3-ジオキサソール）

が挙げられる。

環Aで表される「置換基を有していてもよい5ないし7員環」の「5ないし7員環」が

10

20

30

40

50

有していてもよい「置換基」としては、例えば、

(1) 上記置換基 A 群、

(2) 上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの（好ましくは、上記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル）

などが挙げられ、置換可能な位置に置換可能な数有していてもよい。

また、環 A で表される「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員環」の「5 ないし 7 員環」が有していてもよい「置換基」は、2 個の置換基同士が結合して環を形成してもよい。該「置換基」同士が結合して形成される環としては、

(1) 5 ないし 7 員の単素環（例、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、ベンゼン）、および

(2) 5 ないし 7 員の複素環（例、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1, 3-ジオキソール）

が挙げられる。

環 A の置換基同士が結合して形成される環は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えば、

(1) 上記置換基 A 群、

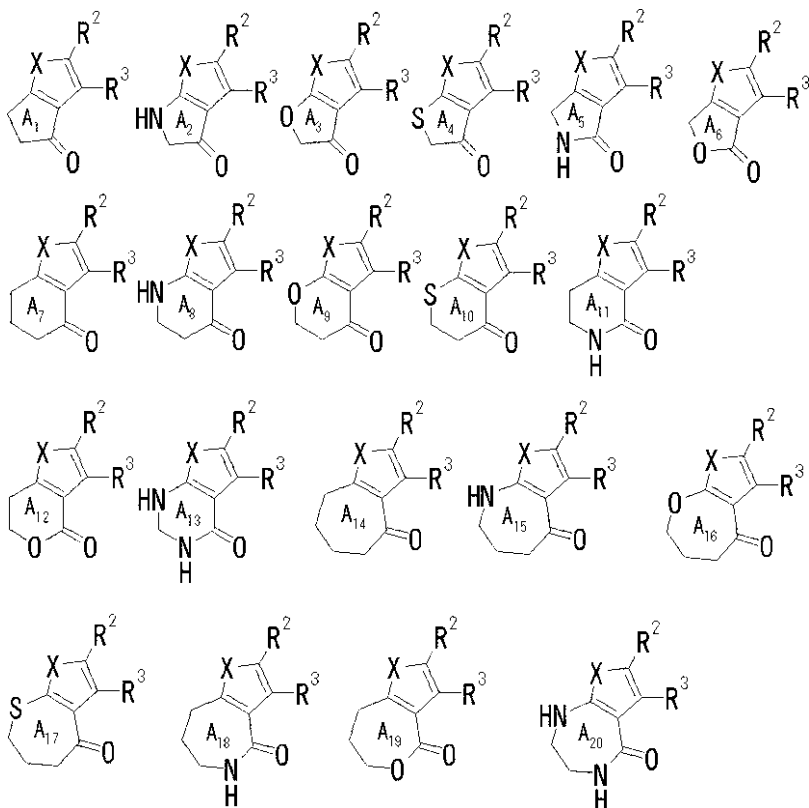
(2) 上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの（好ましくは、上記置換基 A 群から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル）

などが挙げられ、置換可能な位置に置換可能な数有していてもよい。

化合物 (I) は、具体的には、下記式で表される構造を有する。

【0034】

【化 8】



【0035】

〔式中、環 $A_1 \sim A_{20}$ は、さらに置換基を有していてもよく、また、該置換基同士が結合して環を形成していてもよい。環 A_1 、環 A_7 、環 A_8 、環 A_9 、環 A_{10} 、環 A_{11} 、環 A_{12} 、環 A_{14} 、環 A_{15} 、環 A_{16} 、環 A_{17} 、環 A_{18} 、環 A_{19} および環 A_{20} において、環を構成する $-CH_2-CH_2-$ 部分は $-CH=CH-$ に変換されていてもよいし、また環 A_2 、環 A_5 、環 A_8 、環 A_{11} 、環 A_{13} 、環 A_{15} 、環 A_{18} お

よび環 A_{20} において、環を構成する $-NH-CH_2-$ 部分は $-N=CH-$ に変換されていてもよい。その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0036】

環 $A_1 \sim A_{20}$ が有していてもよい置換基としては、環 A で表される「置換基を有していてもよい5ないし7員環」の「5ないし7員環」が有していてもよい「置換基」と同様のものが挙げられる。

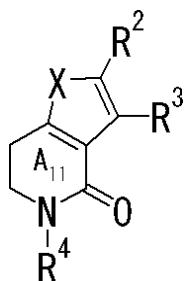
【0037】

化合物 (I) としては、式

【0038】

【化9】

10



【0039】

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物が好ましい。

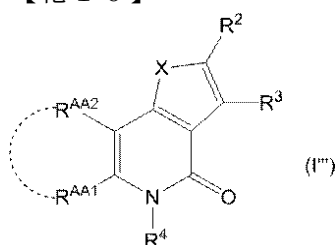
20

【0040】

上記化合物の中でも、式

【0041】

【化10】



30

【0042】

〔式中、 X 、 R^2 、 R^3 は、前記と同意義を示し、 R^{AA1} および R^{AA2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示すか、あるいは R^{AA1} と R^{AA2} が結合して置換基を有していてもよい5ないし7員環を形成してもよく、 R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物 (I''') が好ましい。

【0043】

以下、化合物 (I''') について詳説する。

X 、 R^2 および R^3 は、前記と同意義を示す。

R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。 R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の R^1 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

40

R^4 としては、水素原子または置換基を有していてもよいアルキルが好ましい。とりわけ、

(1) 水素原子、

(2) (1') C_{3-6} シクロアルキル、

(2') (i) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシを1個または2個有していてもよい、あるいは (ii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい、 C_{6-10} アリール、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル、

50

(4')ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシを1個有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、

(5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル、

(7')ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキルを1または2個有していてもよい複素環基、

(8') C_{6-10} アリールオキシ、

(9')カルボキシ、

(10')シアノ、および

(11') C_{6-10} アリールを1個有していてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(3)ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキルなどが好ましい。

【0044】

(1) R^{AA1} および R^{AA2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示す。該置換基としては、前記環Aの置換基と同様のものが挙げられる。

R^{AA1} としては、水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましい。

R^{AA2} としては、水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましい。

あるいは、

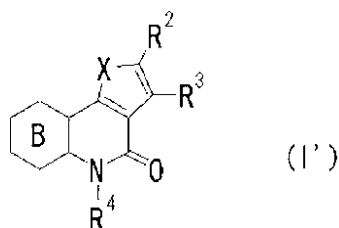
(2) R^{AA1} と R^{AA2} とは結合して、置換基を有していてもよい5ないし7員環を形成する。該「置換基を有していてもよい5ないし7員環」としては、上記環Aで表される「置換基を有していてもよい5ないし7員環」と同様のものが挙げられる。該5ないし7員環は、置換可能な位置に置換可能な数の置換基を有していてもよい。

【0045】

1つの実施形態では、上記化合物(I')のうち、 R^{AA1} と R^{AA2} とが結合して、置換基を有していてもよい6員環を形成した、式

【0046】

【化11】



【0047】

[式中、X、 R^2 および R^3 は前記と同意義を示し、環Bは、置換基を有していてもよい6員環を示し、 R^4 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物(I')が好ましい。

【0048】

以下、化合物(I')について詳説する。

【0049】

X、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同意義を示す。

【0050】

式(I')において、 R^2 の好適な例は、

(A)(1)(1')ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(2')シアノ、

(3')アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ(例、イソプロピルアミノ)、

(5')ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*i*-プロピルアミノ)、

(6') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(7') ヒドロキシ、

(8') ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)、

(9') 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル)、

(10') (a) ヒドロキシ、

(b) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、

(c) オキシ、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル) 10
、または

(e) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ) およびヒドロキシから選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、メチルカルボニル)

を 1 個有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、モルホリノ、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-フリル、2-テトラヒドロフリル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)、

(11') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル)、 20

(12') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(13') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、i-プロポキシ)、

(14') C_{2-6} アルキニル (例、エチニル)、

(15') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個または 2 個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(16') カルバモイル、および

(17') (a) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)

、

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および 30

(c) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (例、メチルカルボニルアミノ)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-メチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル)、

(2)(1') (a) C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル) 40
、および

(b) ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、メチルカルボニル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよいアミノ、

(2') ヒドロキシ、

(3') カルボキシ、

(4') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル)、

(5') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、エチルカルバモイル)、

(6') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、および

(7') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ) 50

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)または1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)、

(3) C₆₋₁₀アリール(例、フェニル、)、および

(4)(1')(a) C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、

(b)ヒドロキシ、および

(c)ハロゲン原子

から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピル)、

(2')(a) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、メチルカルボニルオキシ)、

(b)ヒドロキシ、

(c) C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)、

(d) C₁₋₆アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル)、および

(e)アミノ

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、i-プロピルカルボニル、i-ブチルカルボニル)、

(3') C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、

(4')(a) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル)、

(b)シアノ、

(c)カルバモイル、

(d) C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)、および

(e) C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チアゾリル、4-ピリミジニル)、

(5')オキソ、

(6') C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、エチルカルバモイル)、

(7') C₁₋₆アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル)、

(8')(a)ヒドロキシ、

(b)シアノ、および

(c) C₁₋₆アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、

(9')複素環-カルボニル(例、2-ピロリジニルカルボニル、2-テトラヒドロフリルカルボニル)、および

(10') C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい複素環基(例、3-アゼチニル、3-ピロリジニル、4-ピペリジル、2-テトラヒドロフリル、3-アゼパニル、4-アゼパニル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、

(B)(1)(a)複素環基(例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキソール-5-イル)、

(b)アミノ、

(c) C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)、および

(d) C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル)、

(2) C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル)を1個有していてもよいアミノ、

(3) N-C₁₋₆アルキル-N-(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ(例、N-アセチル-N-エチルアミノ)、

(4)複素環基(例、1-ピロリジニル、2-ピリジル)、

(5)(a)ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、

10

20

30

40

50

(c) アミノ、

(d) C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)、

(e) ジ C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)、および

(f) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル)、

(6) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、および

(7) オキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル)、または

(C) 5 ないし 7 員環 (例、シクロヘキサン環、ベンゼン環、1, 3-ジオキサソール環) と縮合した 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピペリジルカルボニル) である。

【0051】

式 (I') において、 R^3 の好適な例は、

(1)(a) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ)、

(b) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、または

(c) 複素環基 (例、4-ピリジル、モルホリノ、2-テトラヒドロフリル)

を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、 n -ブチル)、または (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

(1)(a) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ)、

(b) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、または

(c) 複素環基 (例、4-ピリジル、モルホリノ、2-テトラヒドロフリル)

を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、 n -ブチル)、または (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

で置換されたヒドロキシ〕である。

【0052】

式 (I') において、 R^4 の好適な例は、

(1) 水素原子、

(2) (1') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(2') (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個有していてもよい、あるいは (ii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい、 C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、メチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル)、

(4') C_{6-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル)、

(5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(7') ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) を 1 または 2 個有していてもよい複素環基 (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピロリル、2-イミダゾリル、2-フリル、2-テトラヒドロフリル)、

(8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、

(9')カルボキシ、

(10')シアノ、および

(11') C_{6-10} アリール（例、フェニル）を1個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、2-エチルブチル）、または(3)ハロゲン原子（例、フッ素原子）を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、エチル）である。

【0053】

環Bは、置換基を有していてもよい6員環を表す。該「置換基を有していてもよい6員環」の「6員環」としては、

(1)同素環（例、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン）、および

(2)複素環（例、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン）

が挙げられる。

環Bが有していてもよい置換基としては、例えば

(1)上記置換基A群、

(2)上記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル

などが挙げられ、置換可能な位置に置換可能な数有していてもよい。

環Bとしては、置換基を有していてもよいシクロヘキセン環、置換基を有していてもよいベンゼン環、または置換基を有していてもよいピリジン環が好ましく、シクロヘキセン環、ハロゲン原子（例、フッ素原子）を1個有していてもよいベンゼン環、またはピリジン環がより好ましい。とりわけ、ベンゼン環およびピリジン環が好ましい。

【0054】

化合物(I')のうち、

環Bが、置換基を有していてもよい6員環であり、

Xが、O、SまたはN (C_{1-6} アルキル)であり、

R^2 が、置換基を有していてもよいカルバモイルであり、

R^3 が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを有していてもよいヒドロキシであり、かつ

R^4 が、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである

化合物が好ましい。

【0055】

化合物(I')の好適な具体例としては、以下が挙げられる。

[化合物(I'-1)]

Xが、O、SまたはN (C_{1-6} アルキル)（特にN（メチル））であり；

R^2 が、

(A)(1)(1')ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2')シアノ、

(3')アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ（例、イソプロピルアミノ）、

(5')ヒドロキシを1個有していてもよいジ C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、

(6') C_{1-6} アルコキシーカルボニルアミノ（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(7')ヒドロキシ、

(8')ジ C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジエチルカルバモイル）、

10

20

30

40

50

(9') 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル)、

(10')(a) ヒドロキシ、または

(b) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

を 1 個有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-ピリジル、3-ピリジル)、

(11') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル)、

10

(2)(1') アミノ、および

(2') ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロヘキシル)、

(3) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、および

(4)(a) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)

を 1 個有していてもよい複素環基 (例、3-ピロリジニル、4-ピペリジル)

20

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイル、または

(B)(1)(a) 複素環基 (例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキソール-5-イル)、および

(b) アミノ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、

(2) アミノ、

(3) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル) アミノ (例、 N -アセチル- N -エチルアミノ)、

(4) 複素環基 (例、1-ピロリジニル)、および

(5)(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

30

(c) アミノ、および

(d) C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル) であり；

R^3 が、 C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) を有していてもよいヒドロキシであり；

R^4 が、

40

(1) 水素原子、または

(2)(1') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(2') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、tert-ブチルカルボニル)、

(4') C_{6-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル)、

(5') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル)、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(7') 複素環基 (例、2-ピリジル)、

(8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、および

50

(9')カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）であり；かつ

環Bがベンゼン環である、化合物（I'）。

【0056】

[化合物（I'-2）]

Xが、O、SまたはN（ C_{1-6} アルキル）（特にN（メチル））であり；

R^2 が、

(A)(1)(1')ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2')シアノ、

(3')アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ（例、イソプロピルアミノ）、

(5')ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、

(6') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(7')ヒドロキシ、

(8') C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、ジエチルカルバモイル）、

(9')5ないし7員の環状カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルボニル）、

(10')(a)ヒドロキシ、または

(b)ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）

を1個有していてもよい複素環基（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-ピリジル、3-ピリジル）、

(11') C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、エトキシカルボニル）、および

(12') C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロヘキシル）

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル）、

(2)(1')アミノ、および

(2')ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロヘキシル）、

(3) C_{6-10} アリール（例、フェニル）、および

(4)(1')(a) C_{6-10} アリール（例、フェニル）、および

(b)ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル）、

(2')(a) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ（例、メチルカルボニルオキシ）、および

(b)ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）、

(3') C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、tert-ブトキシカルボニル）、および

(4')5または6員の芳香族複素環基（例、4-ピリジル）

から選ばれる置換基を1個有していてもよい複素環基（例、3-ピロリジニル、4-ピペリジル）

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、または

10

20

30

40

50

(B)(1)(a)複素環基（例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキソール-5-イル）、および
(b)アミノ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、
(2)アミノ、

(3) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)アミノ（例、 N -アセチル- N -エチルアミノ）、

(4)複素環基（例、1-ピロリジニル）、および

(5)(a)ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、

(c)アミノ、および

(d) C_{1-6} アルキルアミノ（例、イソプロピルアミノ）

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル）

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル）であり；

R^3 が、

(1) C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシ）を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）

を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

(1) C_{1-6} アルコキシ（例、エトキシ）を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、または

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子）を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）

で置換されたヒドロキシ〕であり；

R^4 が、

(1)水素原子、または

(2)(1') C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル）、

(2') C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）を1個有していてもよい C_{6-10} アリー
ル（例、フェニル）、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、tert-ブチルカルボニル）、

(4') C_{6-10} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル）、

(5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、エトキシカルボニル）、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル）、

(7')複素環基（例、2-ピリジル）、

(8') C_{6-10} アリールオキシ（例、フェノキシ）、および

(9')カルボキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）で
あり；かつ

環Bが、シクロヘキセン環またはベンゼン環（特に、ベンゼン環）である、化合物（I'）。

【0057】

〔化合物（I'-3）〕

Xが、O、SまたはN（ C_{1-6} アルキル）（特にN（メチル））であり；

R^2 が、

(A)(1)(1')ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2')シアノ、

10

20

30

40

50

- (3') アミノ、
- (4') C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)、
- (5') ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*i*-プロピルアミノ)、
- (6') C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (7') ヒドロキシ、
- (8') C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)、
- (9') 5ないし7員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル)、
- (10') (a) ヒドロキシ、
- (b) ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、
- (c) オキシ、
- (d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、*tert*-ブトキシカルボニル)、または
- (e) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ) およびヒドロキシから選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、メチルカルボニル)
- を1個有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、モルホリノ、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-フリル、2-テトラヒドロフリル、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)、
- (11') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、
- (12') ヒドロキシを1個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、
- (13') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、*i*-プロポキシ)、
- (14') C_{2-6} アルキニル (例、エチニル)、
- (15') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を1個または2個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル)、
- (16') カルバモイル、および
- (17') (a) C_{1-6} アルキル-カルボニル-オキシ (例、メチルカルボニルオキシ)、
- (b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および
- (c) ヒドロキシ
- から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ (例、メチルカルボニルアミノ)
- から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、2-メチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル)、
- (2) (1') (a) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、*tert*-ブトキシカルボニル)、および
- (b) ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ) を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、メチルカルボニル)
- から選ばれる置換基を1個有していてもよいアミノ、
- (2') ヒドロキシ、
- (3') カルボキシ、
- (4') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル)、
- (5') ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、エ

10

20

30

40

50

チルカルバモイル)、

(6') ヒドロキシを1個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、および

(7') C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) または1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)、

(3) C_{6-10} アリール (例、フェニル、)、および

(4)(1')(a) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(b) ヒドロキシ、および

(c) ハロゲン原子

から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、n-プロピル)、

(2')(a) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)、

(b) ヒドロキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(d) C_{1-6} アルキル-スルホニル (例、メチルスルホニル)、および

(e) アミノ

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、i-プロピルカルボニル、i-ブチルカルボニル)、

(3') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、

(4')(a) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、

(b) シアノ、

(c) カルバモイル、

(d) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および

(e) C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい5または6員の芳香族複素環基 (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チアゾリル、4-ピリミジニル)、

(5') オキソ、

(6') C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、エチルカルバモイル)、

(7') C_{1-6} アルキル-スルホニル (例、メチルスルホニル)、

(8')(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、および

(c) C_{1-6} アルキル-スルホニル (例、メチルスルホニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(9') 複素環-カルボニル (例、2-ピロリジニルカルボニル、2-テトラヒドロフリルカルボニル)、および

(10') C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル)

から選ばれる置換基を1ないし4個有していてもよい複素環基 (例、3-アゼチジニル、3-ピロリジニル、4-ピペリジル、2-テトラヒドロフリル、3-アゼパニル、4-アゼパニル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル)

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、

(B)(1)(a) 複素環基 (例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキサール-5-イル)、

(b) アミノ、

(c) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および

(d) C_{6-10} アリール (例、フェニル)

から選ばれる置換基を1個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、

(2) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) を1個有していてもよいアミノ、

(3) $N-C_{1-6}$ アルキル-N- (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ (例、N-

10

20

30

40

50

アセチル-N-エチルアミノ)、

(4)複素環基(例、1-ピロリジニル、2-ピリジル)、

(5)(a)ヒドロキシ、

(b)C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、

(c)アミノ、

(d)C₁₋₆アルキルアミノ(例、イソプロピルアミノ)、

(e)ジC₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、および

(f)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、メチルカルボニルオキシ)

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル)、

(6)C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、および

(7)オキシ

から選ばれる基を1個有していてもよい5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル)、または

(C)5ないし7員環(例、シクロヘキサン環、ベンゼン環、1,3-ジオキサソール環)と縮合した5ないし7員の環状カルバモイル(例、1-ピペリジルカルボニル)であり;
R³が、

(1)(a)C₁₋₆アルコキシ(例、エトキシ)、

(b)C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、または

(c)複素環基(例、4-ピリジル、モルホリノ、2-テトラヒドロフリル)

を1個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-ブチル)、または

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル)

を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

(1)(a)C₁₋₆アルコキシ(例、エトキシ)、

(b)C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、または

(c)複素環基(例、4-ピリジル、モルホリノ、2-テトラヒドロフリル)

を1個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、n-ブチル)、または

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル)

で置換されたヒドロキシ〕であり;

R⁴が、

(1)水素原子、

(2)(1')C₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(2')(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)を1個有していてもよい、あるいは(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)を1ないし3個有していてもよい、C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、

(3')C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、メチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル)、

(4')C₆₋₁₀アリール-カルボニル(例、ベンゾイル)、

(5')C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、

(6')C₆₋₁₀アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル)、

(7')ハロゲン原子(例、フッ素原子)を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル)を1または2個有していてもよい複素環基(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピロリル、2-イミダゾリル、2-フリル、2-テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロフリル)、

(8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、

(9') カルボキシ、

(10') シアノ、および

(11') C_{6-10} アリール (例、フェニル) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、2-エチルブチル)、または (3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、エチル) であり; かつ

環 B が、シクロヘキセン環、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 個有していてもよいベンゼン環、またはピリジン環 (特に、ベンゼン環およびピリジン環) である、化合物 (I')。

【0058】

[化合物 (I' - 4)]

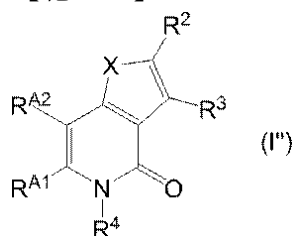
N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド;
N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド;
またはそれらの塩。

【0059】

別の実施形態では、上記化合物 (I'') のうち、式

【0060】

【化12】



【0061】

[式中、X、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示し、 R^{A1} および R^{A2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示す。] で表される化合物 (I'') が好ましい。

【0062】

以下、化合物 (I'') について詳説する。

【0063】

X、 R^2 、 R^3 および R^4 は、前記と同意義を示す。

【0064】

式 (I'') において、 R^2 の好適な例は、

(A)(1)(1') ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2') シアノ、

(3') アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)、

(5') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、

(6') C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(7') ヒドロキシ、

(8') C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)、

10

20

30

40

50

(9') 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル)、

(10')(a) ヒドロキシ、または

(b) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

を 1 個有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-テトラヒドロフリル)、

(11') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル)、および

(12') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル)、

(2)(1') アミノ、および

(2') ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロヘキシル)、

(3) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、および

(4)(1')(a) C_{6-10} アリール (例、フェニル)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、

(2')(a) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、メチルカルボニル)、

(3') C_{1-6} アルコキシカルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(4') 5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、4-ピリジル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい複素環基 (例、3-ピロリジニル、4-ピペリジル、S-オキシド-テトラヒドロチオピラン-4-イル)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイル、または

(B)(1)(a) 複素環基 (例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキソール-5-イル)、および

(b) アミノ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、

(2) アミノ、

(3) $N-C_{1-6}$ アルキル-N- (C_{1-6} アルキルカルボニル) アミノ (例、N-アセチル-N-エチルアミノ)、

(4) 複素環基 (例、1-ピロリジニル)、および

(5)(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(c) アミノ、および

(d) C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル) である。

【0065】

式 (I'') において、 R^3 の好適な例は、

10

20

30

40

50

- (1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル)、または
 (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル)
 を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、または
 (2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)
 で置換されたヒドロキシ〕である。

【0066】

式 (I'') において、 R^4 の好適な例は、

- (1) 水素原子、または
 (2) (1') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、
 (2') (i) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個または 2 個有していてもよい、あるいは (ii) ハロゲン原子 (例、塩素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい、 C_{6-10} アリール (例、フェニル)、
 (3') C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、*tert*-ブチルカルボニル)、
 (4') ハロゲン原子 (例、塩素原子) または C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル)、
 (5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、
 (6') C_{6-10} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、
 (7') 複素環基 (例、2-ピリジル)、
 (8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、および
 (9') カルボキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) であり；

R^{A1} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル) である。

【0067】

R^{A1} および R^{A2} は、同一または異なって、水素原子または置換基を示す。該置換基としては、前記環 A の置換基と同様のものが挙げられる。

R^{A1} としては、水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましい。

R^{A2} としては、水素原子または C_{1-6} アルキル基が好ましい。

【0068】

化合物 (I'') のうち、

X が、O、S または N (C_{1-6} アルキル) であり、

R^2 が、置換基を有していてもよいカルバモイルであり、

R^3 が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを有していてもよいヒドロキシであり、

R^{A1} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル) であり、

R^{A2} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であり、かつ

R^4 が、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである化合物が好ましい。

【0069】

化合物 (I'') の好適な具体例としては、以下が挙げられる。

〔化合物 (I''-1)〕

X が、O、S または N (C_{1-6} アルキル) (特に N (メチル)) であり；

10

20

30

40

50

R² が、

(A)(1)(1')ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2')シアノ、

(3')アミノ、

(4')C₁ - 6 アルキルアミノ（例、イソプロピルアミノ）、

(5')ヒドロキシを1個有していてもよいC₁ - 6 アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、

(6')C₁ - 6 アルコキシカルボニルアミノ（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(7')ヒドロキシ、

(8')ジC₁ - 6 アルキルカルバモイル（例、ジエチルカルバモイル）、

(9')5ないし7員の環状カルバモイル（例、1-ピロリジニルカルボニル）、

(10')(a)ヒドロキシ、または

(b)ヒドロキシを1個有していてもよいC₁ - 6 アルキル（例、メチル、エチル）

を1個有していてもよい複素環基（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-ピリジル、3-ピリジル）、

(11')C₁ - 6 アルコキシカルボニル（例、エトキシカルボニル）、および

(12')C₃ - 6 シクロアルキル（例、シクロヘキシル）

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₁ - 6 アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル）、

(2)(1')アミノ、および

(2')ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₃ - 6 シクロアルキル（例、シクロヘキシル）、

(3)C₆ - 10 アリール（例、フェニル）、および

(4)(1')(a)C₆ - 10 アリール（例、フェニル）および(b)ヒドロキシから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC₁ - 6 アルキル（例、メチル）、

(2')(a)C₁ - 6 アルキルカルボニルオキシ（例、メチルカルボニルオキシ）、および

(b)ヒドロキシ

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₁ - 6 アルキルカルボニル（例、メチルカルボニル）、

(3')C₁ - 6 アルコキシカルボニル（例、tert-ブトキシカルボニル）、および

(4')5または6員の芳香族複素環基（例、4-ピリジル）

から選ばれる置換基を1個有していてもよい複素環基（例、3-ピロリジニル、4-ピペリジル）

から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいカルバモイル、または

(B)(1)(a)複素環基（例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキサール-5-イル）、および

(b)アミノ

から選ばれる置換基を1個有していてもよいC₁ - 6 アルキル（例、メチル、エチル）、

(2)アミノ、

(3)N-C₁ - 6 アルキル-N-（C₁ - 6 アルキルカルボニル）アミノ（例、N-アセチル-N-エチルアミノ）、

(4)複素環基（例、1-ピロリジニル）、および

(5)(a)ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

(b) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(c) アミノ、および

(d) C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル)

から選ばれる基を 1 個有していてもよい 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル) であり；

R^3 が、

(1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

(1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

で置換されたヒドロキシ〕

であり；

R^4 が、

(1) 水素原子、または

(2) (1') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(2') C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個有していてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、tert-ブチルカルボニル)、

(4') C_{6-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル)、

(5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(7') 複素環基 (例、2-ピリジル)、

(8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、および

(9') カルボキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) であり；

R^{A1} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル) であり；かつ

R^{A2} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である、化合物 (I'')

。

【0070】

〔化合物 (I''-2)〕

X が、O、S または N (C_{1-6} アルキル) (特に N (メチル)) であり；

R^2 が、

(A) (1) (1') ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2') シアノ、

(3') アミノ、

(4') C_{1-6} アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)、

(5') ヒドロキシを 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、

(6') C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、tert-ブトキシカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ)、

(7') ヒドロキシ、

(8') ジ C₁₋₆ アルキル-カルバモイル (例、ジエチルカルバモイル)、

(9') 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル)、

(10') (a) ヒドロキシ、または

(b) ヒドロキシを 1 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル、エチル)

を 1 個有していてもよい複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-テトラヒドロフリル)、

(11') C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、および

(12') C₃₋₆ シクロアルキル (例、シクロヘキシル)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル)、

(2) (1') アミノ、および

(2') ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C₃₋₆ シクロアルキル (例、シクロヘキシル)、

(3) C₆₋₁₀ アリール (例、フェニル)、および

(4) (1') (a) C₆₋₁₀ アリール (例、フェニル)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル)、

(2') (a) C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ (例、メチルカルボニルオキシ)、および

(b) ヒドロキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル (例、メチルカルボニル)、

(3') C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル (例、tert-ブトキシカルボニル)、および

(4') 5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、4-ピリジル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい複素環基 (例、3-ピロリジニル、4-ピペリジル、S-オキシド-テトラヒドロチオピラン-4-イル)

から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよいカルバモイル、または

(B) (1) (a) 複素環基 (例、1-ピロリジニル、ベンゾジオキサール-5-イル)、および

(b) アミノ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル、エチル)、

(2) アミノ、

(3) N-C₁₋₆ アルキル-N- (C₁₋₆ アルキル-カルボニル) アミノ (例、N-アセチル-N-エチルアミノ)、

(4) 複素環基 (例、1-ピロリジニル)、および

(5) (a) ヒドロキシ、

(b) C₁₋₆ アルコキシ (例、メトキシ)、

(c) アミノ、および

(d) C₁₋₆ アルキルアミノ (例、イソプロピルアミノ)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル)

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい 5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジルカルボニル、1-ホモピペラジニルカルボニル)

10

20

30

40

50

) であり；

R^3 が、

(1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル)、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル)

を有していてもよいヒドロキシ

〔好ましくは、

(1) C_{1-6} アルコキシ (例、エトキシ) を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)、または

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル)

で置換されたヒドロキシ〕であり；

R^4 が、

(1) 水素原子、または

(2) (1') C_{3-6} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(2') (i) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個または 2 個有していてもよい、あるいは (ii) ハロゲン原子 (例、塩素原子) を 1 ないし 3 個有していてもよい、 C_{6-10} アリール (例、フェニル)、

(3') C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、*tert*-ブチルカルボニル)、

(4') ハロゲン原子 (例、塩素原子) または C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) を 1 個有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル)、

(5') C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、エトキシカルボニル)、

(6') C_{6-10} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)、

(7') 複素環基 (例、2-ピリジル)、

(8') C_{6-10} アリールオキシ (例、フェノキシ)、および

(9') カルボキシ

から選ばれる置換基を 1 個有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル) であり；

R^{A1} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル) であり；かつ

R^{A2} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である、化合物 (I'')

【0071】

〔化合物 (I''-3)〕

3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド；

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド；

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド；

またはそれらの塩。

【0072】

化合物 (I) が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アル

10

20

30

40

50

ミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

10

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

【0073】

本発明化合物の製造法について以下に述べる。

20

以下の各製造法において、アルキル化反応、アミド化反応（縮合反応）、エステル化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、アミノ化反応、ハロゲン化反応、酸化反応などを行う場合、これらの反応は、公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、Organic Functional Group Preparations, 第2版, Academic Press, Inc. 1989年刊、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。保護反応および脱保護反応は、公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley and Sons, Inc. 1999年刊に記載の方法またはこれに準ずる方法により行われる。

【0074】

以下の反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を以下に示す。

30

「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどが用いられる。

「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

「エステル類」としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸tert-ブチルなどが用いられる。

「炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタンなどが用いられる。

「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどが用いられる。

40

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、クロロベンゼンなどが用いられる。

「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

「ケトン類」としては、例えば、アセトン、2-ブタノンなどが用いられる。

「有機酸類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などが用いられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、キノリンなどが用いられる。

50

「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。

本製造方法において、原料化合物や製造中間体は、塩であってもよい。このような塩としては、前述の化合物（I）の塩と同様のものが挙げられる。

【0075】

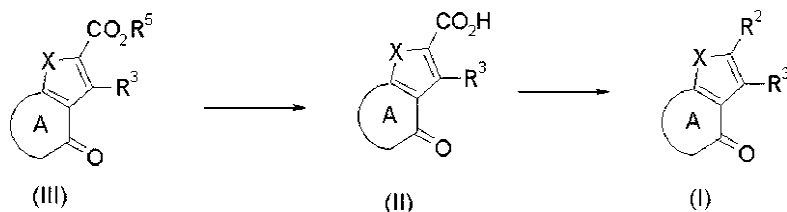
化合物（I）は、例えば以下に示す〔A法〕またはこれらに準ずる方法により製造することができる。

〔A法〕

化合物（III）を加水分解し、得られる化合物（II）をアミンと縮合することで化合物（I）を製造する。

【0076】

【化13】



【0077】

〔式中、 R^5 は C_{1-6} アルキルまたはベンジルを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

R^5 で示される C_{1-6} アルキルとしては、例えば、メチル、エチルなどが挙げられ、好ましくはエチルである。

化合物（III）は、以下に示す化合物（IIIa）および化合物（IIIb）の製法に準じて製造することができる。

化合物（III）から化合物（II）への変換は、酸性または塩基性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、加水分解反応により行うことができる。特に R^5 がベンジルの場合は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、接触水素化反応を用いることができる。

加水分解反応に用いられる酸としては塩酸、硫酸など、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。その使用量は、化合物（III）1モルに対し、通常1ないし20モル当量、好ましくは1ないし10モル当量である。

接触水素化反応の触媒としては、例えば、ラネーニッケル、酸化白金、または活性炭、硫酸バリウム、炭酸カルシウムなどに担持されたパラジウム、ルテニウム、ロジウム、イリジウムなどが用いられる。その使用量は、化合物（III）1モルに対し、通常0.01ないし1モル当量、好ましくは0.05ないし0.5モル当量である。

水素源としては、水素、シクロヘキセン、ヒドラジン、ギ酸アンモニウムなどが用いられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、アルコール類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類、水などが挙げられ、好ましくはアルコール類、エーテル類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし100℃、好ましくは20ないし60℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0078】

化合物（II）とアミンの縮合反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば縮合剤を用いて行うことができる。

本反応において使用されるアミンは、化合物（II）のカルボキシ基と縮合して、 R^2 で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル」を形成することができるものである。このようなアミンは、市販のものを使用するか、または自体公知の方法を適用して対応する原料化合物から製造することができる。

縮合剤としては、例えばカルボジイミド（例、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DC

10

20

30

40

50

CD)、水溶性カルボジイミド(WSCD)など)、リン酸エステル(例、シアノホスホン酸ジエチル、クロロホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホロアジドなど)、BOP試薬(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP))、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、カルボニルジイミダゾールなどが挙げられるが、好ましくはWSCDである。

アミンおよび縮合剤の使用量は、化合物(II)1モルに対し、それぞれ通常1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし100℃、好ましくは20ないし60℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0079】

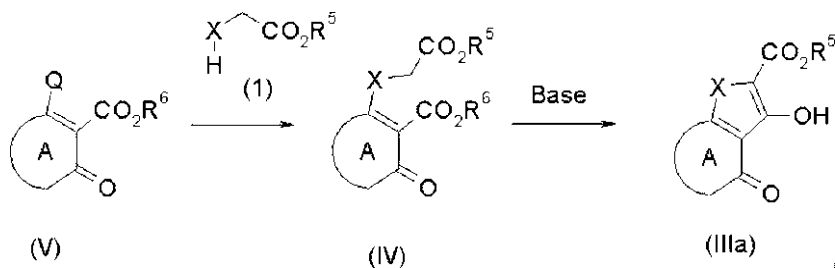
化合物(III)中、R³がヒドロキシである化合物(IIIa)は、例えば以下に示す〔B法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

〔B法〕

化合物(V)を化合物(1)と反応させ、得られる化合物(IV)を塩基処理することで化合物(IIIa)を製造する。

【0080】

【化14】



【0081】

〔式中、Qは脱離基を示し、R⁶はC₁-6アルキルを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

Qで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、C₁-6アルキルを有していてもよいC₆-10アリールスルホニルオキシ(例、ベンゼンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ)、メチルメルカプト、メタンスルホニルなどが挙げられ、好ましくはハロゲン原子である。

R⁶で示されるC₁-6アルキルとしては、例えば、メチル、エチルなどが挙げられる。

化合物(V)は、以下に示す化合物(Va)および化合物(Va-2)の製法に準じて製造することができる。

化合物(V)と化合物(1)の反応は、必要に応じて塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。

化合物(1)は、市販のものを使用するか、または自体公知の方法を適用して対応する原料化合物から製造することができる。

化合物(1)の使用量は、化合物(V)1モルに対し、通常1ないし20モル当量、好ましくは2ないし10モル当量である。必要に応じて用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、その使用量は、化合物(V)1モル

に対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 2 ないし 10 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 0 ないし 100 °C、好ましくは 20 ないし 90 °C である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 48 時間である。

【0082】

化合物 (IV) から化合物 (IIIa) への変換は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基を用いて行うことができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、トリエチルアミンなどが用いられ、その使用量は、化合物 (IV) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 2 ないし 10 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 0 ないし 100 °C、好ましくは 20 ないし 90 °C である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 48 時間である。

なお、化合物 (IV) を単離することなく化合物 (V) から直接、化合物 (IIIa) へ変換することもできる。

【0083】

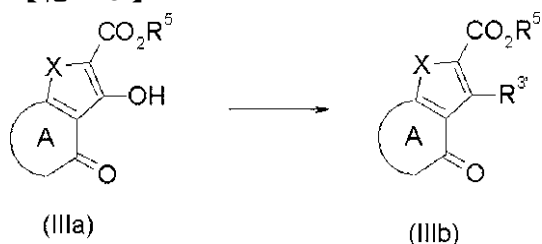
化合物 (III) 中、 R^3 が置換基を有していてもよいアルコキシである化合物 (IIIb) は、例えば以下に示す〔C 法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

〔C 法〕

化合物 (IIIa) をハロゲン化アルキル、硫酸エステル、ハロゲン原子で置換されていてもよいメタンスルホン酸エステルなどと反応させることで化合物 (IIIb) を製造する。

【0084】

【化 15】



【0085】

〔式中、 R^3 は置換基を有していてもよいアルコキシを示し、記号は前記と同意義を示す。〕

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ」とは、 R^3 で表される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」に包含される、「置換基を有していてもよいアルキルで置換されたヒドロキシ」を意味する。

化合物 (IIIa) とハロゲン化アルキル、硫酸エステル、ハロゲン原子で置換されていてもよいメタンスルホン酸エステルなどとの反応は、塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。

本反応において使用されるハロゲン化アルキル、硫酸エステル、ハロゲン原子で置換されていてもよいメタンスルホン酸エステルは、化合物 (IIIa) の水酸基をアルキル化して、 R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ」を形成することができるものである。このようなハロゲン化アルキル、硫酸エステル、ハロゲン原子で置換されていてもよいメタンスルホン酸エステルは、市販のものを使用するか、または自体公知の方法を適用して対応する原料化合物から製造することができる。

ハロゲン化アルキルなどの使用量は、化合物 (IIIa) 1 モルに対し、通常 1 ないし 3 モ

ル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。用いる塩基としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などが挙げられ、その使用量は、化合物(IIIa) 1モルに対し、通常1ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし100℃、好ましくは20ないし90℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0086】

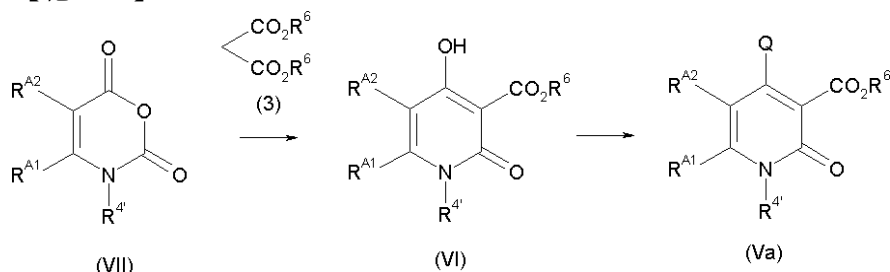
化合物(V)のうち、環Aがピリジン環または縮合ピリジン環である2-オキシニコチン酸エステル(Va)は、例えば以下に示す〔D法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

〔D法〕

化合物(VII)とマロン酸エステル(3)を反応させ、得られる化合物(VI)のヒドロキシを脱離基Qに変換することで化合物(Va)を製造する。

【0087】

【化16】



【0088】

〔式中、 $R^{4'}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

$R^{4'}$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^4 で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

【0089】

化合物(VII)とマロン酸エステル(3)との反応は、塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。

マロン酸エステル(3)は、市販のものを使用するか、または自体公知の方法を適用して対応する原料化合物から製造することができる。

マロン酸エステル(3)の使用量は、化合物(VII) 1モルに対し、通常1ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.5モル当量である。用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、DBUなどが挙げられ、その使用量は、化合物(VII) 1モルに対し、通常1ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、ケトン類、ニトリル類、アミド類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし100℃、好ましくは0ないし80℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0090】

化合物(VI)のヒドロキシの脱離基Qへの変換は、例えばハロゲン化試薬、スルホニル

10

20

30

40

50

化試薬を用い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中あるいは無溶媒で、必要に応じて塩基存在下に行うことができる。

ハロゲン化試薬としては、例えば、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化りん、三臭化りんなどを用いることができる。

ハロゲン化試薬の使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 2 ないし 10 モル当量である。

反応温度は、通常 0 ないし 130 °C、好ましくは 20 ないし 130 °C である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 48 時間である。

スルホニル化試薬としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ハロゲン化メタンスルホニル、ハロゲン化ベンゼンスルホニルなどを用いることができ、その使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、通常 1 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル当量である。必要に応じて用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、その使用量は、化合物 (VI) 1 モルに対し、通常 2 ないし 5 モル当量、好ましくは 2 ないし 3 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -10 ないし 100 °C、好ましくは 0 ないし 60 °C である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 48 時間である。

なお、〔D 法〕の原料となる化合物 (VII) は、公知の方法、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、12 巻、565-572 頁、1975 年に記載の方法に準じて合成することができる。

【0091】

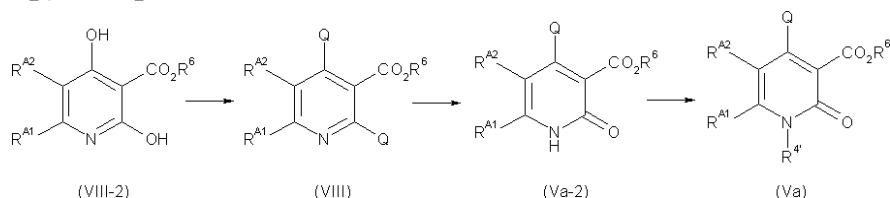
また、化合物 (Va) は、例えば以下に示す〔E 法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

〔E 法〕

化合物 (VIII-2) のヒドロキシを脱離基 Q に変換し、得られる化合物 (VIII) を加水分解し、化合物 (Va-2) を得る。この化合物 (Va-2) とハロゲン化炭化水素などとの反応により化合物 (Va) を製造する。

【0092】

【化 17】



【0093】

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕

化合物 (VIII) は、前記〔D 法〕の化合物 (Va) の合成法に準じて製造することができる。ただし、ハロゲン化試薬、スルホニル化試薬の使用量は必要に応じて増やすことができる。

【0094】

化合物 (VIII) の加水分解反応は、例えば、脱離基 Q を一旦アセトキシ、アルコキシに置換した後、あるいは、直接アルカリ性条件下または酸性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行うことができる。

脱離基 Q を一旦アセトキシ、アルコキシに置換する場合は、例えば、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができ、その使用量は、化合物 (VIII) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量である。

酸性条件での直接の加水分解には、酸として例えば、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸などが使用できる。

アルカリ性条件での直接の加水分解には、塩基として例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などが使用できる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、水などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし130℃、好ましくは20ないし130℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0095】

化合物(Va-2)の化合物(Va)への変換は、化合物(Va-2)と、式 $R^{4'}-Q'$ (式中、 $R^{4'}$ は前記と同意義であり、 Q' は脱離基を示す。)で表される化合物を、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中あるいは無溶媒で、必要に応じて塩基存在下で反応させることにより、行うことができる。

Q' で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、 C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ(例、ベンゼンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ)、メチルメルカプト、メタンスルホニルなどが挙げられ、好ましくはハロゲン原子である。

式 $R^{4'}-Q'$ で表される化合物の使用量は、化合物(Va-2)1モルに対し、通常1ないし20モル当量、好ましくは2ないし10モル当量である。

必要に応じて用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、tert-ブトキシカリウム、tert-ブトキシナトリウムなどが挙げられ、なかでも、tert-ブトキシナトリウムが好ましい。その使用量は、化合物(Va-2)1モルに対し、通常2ないし5モル当量、好ましくは2ないし3モル当量である。

また、本反応には臭化リチウムなどを添加することが好ましい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、アミド類、エステル類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-10ないし100℃、好ましくは0ないし60℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし48時間である。

【0096】

〔E法〕の原料となる化合物(VIII-2)は、公知の方法、例えばジャーナル オブ オルガニックケミストリー、46巻、3040-3048頁、1981年に記載の方法に準じて合成することができる。

【0097】

化合物(I)中、化合物(Ia)および化合物(Ib)は、例えば以下に示す〔F法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

〔F法〕

化合物(Ic)から〔E法〕に準ずる反応により化合物(Ib)および化合物(Ia)を製造する。

【0098】

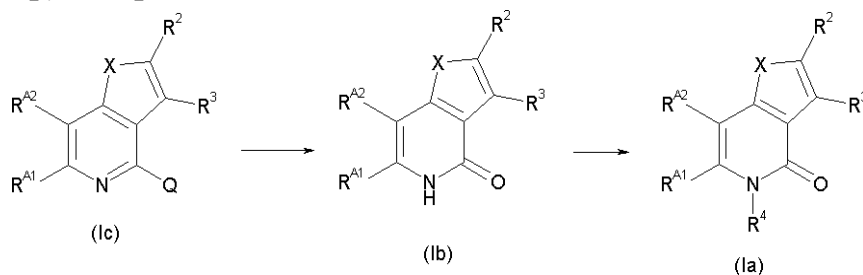
10

20

30

40

【化 18】



【0099】

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕

10

化合物 (Ic) から化合物 (Ib) への反応は、〔E 法〕の化合物 (VIII) から化合物 (Va-2) への反応に準じて行うことができる。

化合物 (Ib) から化合物 (Ia) への反応は、〔E 法〕の化合物 (Va-2) から化合物 (Va) への反応に準じて行うことができる。

化合物 (Ic) は、以下に示す化合物 (Ica) および化合物 (Icb) の製法に準じて製造することができる。

【0100】

化合物 (Ic) 中、 R^3 がヒドロキシである化合物 (Ica) あるいは R^3 が置換基を有していてもよいアルコキシ (下式 (Icb) 中、 R^3 ' で示される) である化合物 (Icb) は、例えば以下に示す〔G 法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

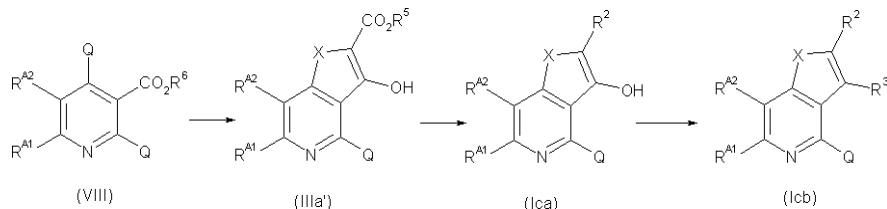
20

〔G 法〕

化合物 (VIII) から〔A 法〕、〔B 法〕および〔C 法〕に準ずる反応により化合物 (Ica) および化合物 (Icb) を製造する。

【0101】

【化 19】



30

【0102】

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕

化合物 (VIII) から化合物 (IIIa') への反応は、〔B 法〕に準じて行うことができる。

化合物 (IIIa') から化合物 (Ica) への反応は、〔A 法〕に準じて行うことができる。

化合物 (Ica) から化合物 (Icb) への反応は、〔C 法〕に準じて行うことができる。

【0103】

また、化合物 (Ib) は、例えば以下に示す〔H 法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

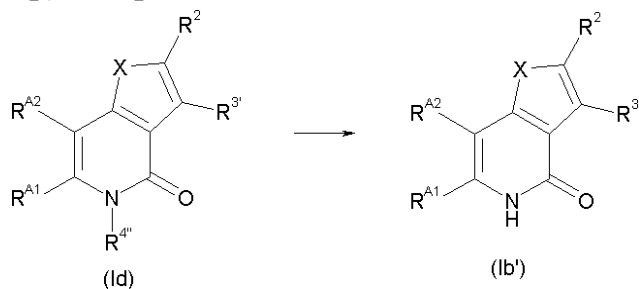
40

〔H 法〕

化合物 (Ib) のうち、 R^3 が置換基を有していてもよいアルコキシ (下式 (Ib') 中、 R^3 ' で示される) である化合物 (Ib') は、化合物 (Ia) のうち、 R^3 が置換基を有していてもよいアルコキシ (下式 (Id) 中、 R^3 ' で示される) であり、かつ R^4 が置換基を有していてもよいフェナシル、メトキシメチル、4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジル (下式 (Id) 中、 R^4 ' で示される) である化合物 (Id) の R^4 ' を除去することで製造する。

【0104】

【化 20】



【0105】

〔式中、 $R^{4'}$ は置換基を有していてもよいフェナシル、メトキシメチル、4-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジルを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0106】

$R^{4'}$ が置換基を有していてもよいフェナシルの場合、化合物 (Id) から化合物 (Ib') への変換は、例えば亜鉛などの金属存在下、酸性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。亜鉛の使用量は、化合物 (Id) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 1 ないし 10 モル当量である。酸としては塩酸、硫酸などが用いられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、水などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類、水である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 20 ないし 120℃、好ましくは 20 ないし 100℃である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0107】

$R^{4'}$ がメトキシメチルの場合、化合物 (Id) から化合物 (Ib') への変換は、酸性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。酸としては塩酸、硫酸などを用いることができる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、水などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類、水である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 0 ないし 120℃、好ましくは 20 ないし 60℃である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0108】

$R^{4'}$ が 4-メトキシベンジルの場合、化合物 (Id) から化合物 (Ib') への変換は、強酸性条件下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。酸としては、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などを用いることができる。このとき、カチオンスカベンジャーとしてアニソールを化合物 (Id) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いることができる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類である。上記溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 0 ないし 120℃、好ましくは 20 ないし 60℃である。

反応時間は、通常 0.5 ないし 100 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0109】

$R^{4'}$ が 2,4-ジメトキシベンジルの場合、化合物 (Id) から化合物 (Ib') への変換は、硝酸二アンモニウムセリウム(IV) (CAN) や 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) などの酸化剤存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中行うことができる。

酸化剤の使用量は、化合物 (Id) 1 モルに対し、通常 1 ないし 20 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール

10

20

30

40

50

類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、水などが挙げられ、好ましくはエーテル類、ニトリル類、アミド類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常0ないし120℃、好ましくは20ないし60℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0110】

また、化合物(IIIa)は、例えば以下に示す〔I法〕またはこれに準ずる方法により製造することができる。

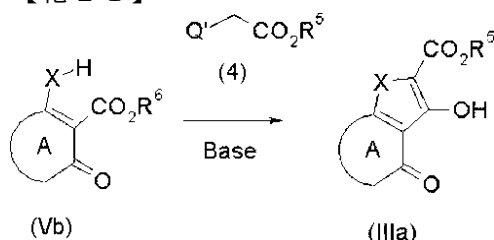
〔I法〕

化合物(Vb)と化合物(4)との反応により化合物(IIIa)を製造する。

10

【0111】

【化21】



【0112】

20

〔式中、Q'は脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

Q'で示される脱離基としては、例えば、前記Qで示される脱離基と同様のものが挙げられ、好ましくはハロゲン原子である。

化合物(4)は、市販の試薬を用いることも、公知の方法に準じて合成したものを用いることもできる。

〔I法〕の原料となる化合物(Vb)、例えば6-アミノ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エステル誘導体などは、公知の方法、例えば日本化学会誌、46巻、3849-3853頁、1973年に記載の方法に準じて合成することができ、例えば2-メルカプト-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エステル誘導体などは、公知の方法、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、27巻、839-843頁、1990

30

年に記載の方法に準じて合成することができる。

化合物(Vb)と化合物(4)との反応は、塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行うことができる。

化合物(4)の使用量は、化合物(Vb)1モルに対し、通常1ないし3モル当量、好ましくは1ないし2モル当量である。塩基としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが用いられ、その使用量は、化合物(Vb)1モルに対し、通常2ないし5モル当量、好ましくは2ないし3モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル類、炭化水素類、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、アミド類、水などが挙げられ、好ましくはエーテル類、アミド類、水である。上記溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

反応温度は、通常20ないし120℃、好ましくは20ないし100℃である。

反応時間は、通常0.5ないし100時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0113】

化合物(I)に、自体公知の手段を適用してさらに置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。置換基変換としては、公知の一般的な方法が用いられるが、例えばエステルの加水分解によるカルボキシへの変換、カルボキシのアミド化によるカルバモイルへの変換、カルボキシの還元によるヒドロキシメチルへの変換、カルボニルの還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニルの還

50

元的アミノ化、カルボニルのオキシム化、アミノのアシル化・ウレア化・スルホニル化・アルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換・アミノ化、ニトロの還元によるアミノ化、ヒドロキシのアルキル化、ヒドロキシの置換・アミノ化が挙げられる。この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性置換基が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性置換基に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

上記の各製造法において、原料化合物または化合物（I）が、アミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、該保護基は各反応式の任意の工程において、通常の脱保護法により除去することができる。

10

【0114】

化合物（I）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離、精製することができる。化合物（I）が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

【0115】

化合物（I）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

20

【0116】

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物（I）のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

30

【0117】

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

40

【0118】

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（I）に包含される。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

【0119】

50

化合物（I）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物（I）は、共結晶であってもよい。

化合物（I）は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）等に包含される。

同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識された化合物も、化合物（I）に包含される。

【0120】

本発明の化合物（I）またはその塩、あるいはそのプロドラッグ（本明細書中、「本発明化合物」と略記することがある）は、例えばヒトSmo蛋白質に相互作用し、その立体構造を変化させることにより、その細胞質内でのシグナル伝達に参与する蛋白質との複合体形成を阻害してHedgehogシグナル伝達系を阻害する。あるいは本発明化合物がヒトSmo蛋白質に相互作用し、ヒトSmo蛋白質と細胞質内でのHedgehogシグナル伝達系に参与する蛋白質の複合体形成を直接阻害することによりHedgehogシグナル伝達系を阻害する。あるいは本発明化合物がSmo蛋白質のHedgehogシグナル伝達系に参与する蛋白質から受ける修飾部位、例えばリン酸化部位等に相互作用することにより、Smoのリン酸化等の修飾を阻害しHedgehogシグナル伝達系を阻害する。

Hedgehogシグナル伝達系の阻害は、例えば試験例1に準じてGli結合部位の下流に連結したレポーター遺伝子の発現量の減少を蛍光強度で定量することで測定できる。あるいは定量的PCR法等で細胞抽出液のGli-1 mRNAの発現を定量することで測定できる。Hedgehogシグナルを阻害する化合物がSmoを標的としていることは、例えば蛍光標識したCyclopamineと試験化合物を、Smoを発現する細胞に結合させた後、細胞の蛍光量を測定し、その値が試験化合物を添加しない場合と比較して減少していることで確認できる。

【0121】

従って、本発明化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、Smo阻害剤として有用である。本発明化合物は、Smoにより影響される可能性のある疾患、例えば、癌〔例えば、大腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など）、中皮腫、膀胱癌（例えば、膀胱癌、膀胱内分泌腫瘍など）、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など）、十二指腸癌、小腸癌、乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など）、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など）、精巣腫瘍、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌など）、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌など）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など）、子宮癌（例えば、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫など）、脳腫瘍（例えば、髄芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫など）、網膜芽細胞腫、皮膚がん（例えば、基底細胞腫、悪性黒色腫など）、肉腫（例えば、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部肉腫など）、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例えば、多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患など）、原発不明癌等〕の予防剤または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤等の医薬として用いられる。なかでも例えば、脳腫瘍、皮膚癌、肺癌、膀胱癌、胆管癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肉腫および乳癌に対して有効である。特に本発明化合物は、神経膠腫、髄芽細胞腫、基底細胞腫、小細胞肺癌、膀胱癌、胆管癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、横紋筋肉腫および乳癌に有効である。

【0122】

本発明化合物は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。

本発明化合物を経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸－グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

【0123】

本発明化合物を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製造する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等の添加剤を適宜、適量含有させて製造することができる。

10

【0124】

例えば、本発明化合物を錠剤に製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製造する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製造する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0125】

20

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

30

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

【0126】

更に、本発明化合物を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適宜、適量添加することができる。

40

【0127】

注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤等が含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis経皮剤等が含まれる。

【0128】

かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D－ソルビトール、D－マンニトール、塩化ナトリウム等）等が挙げられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレン

50

グリコール)、非イオン性界面活性剤(例えば、ポリソルベート80、HCO-50)等と併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられ、溶解補助剤として、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等と併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン等)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール等)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノール等)等と配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

【0129】

本発明製剤中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約2ないし85重量%、さらに好ましくは約5ないし70重量%である。

10

【0130】

本発明製剤中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし99.9重量%、好ましくは約10ないし90重量%である。

【0131】

本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌治療目的で患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は、有効成分(本発明化合物)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さらに好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

20

【0132】

本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば、注射剤)の形で投与する。その1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01ないし約100mg、好ましくは約0.01ないし約50mg、より好ましくは約0.01ないし約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。

【0133】

本発明化合物は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

30

【0134】

「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシprogesterone、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン(例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等)、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト(例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリン等)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬(例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等)、抗アンドロゲン(例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド等)、5 α -レダクターゼ阻害薬(例、フィナステリド、エプリステリド等)、副腎皮質ホルモン系薬剤(例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等)、アンドロゲン合成阻害薬(例、アピラテロン等)、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤(例、リアロゾール等)、甲状腺ホルモン、およびそれらのDDS(Drug Delivery System)製剤等が用いられる。

40

【0135】

「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物

50

由来抗癌剤等が用いられる。

【0136】

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそれらのDDS (Drug Delivery System) 製剤等が用いられる。

10

【0137】

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン等）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブroid、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそれらのDDS 製剤等が用いられる。

20

【0138】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンおよびそれらのDDS 製剤等が用いられる。

【0139】

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンおよびそれらのDDS 製剤等が用いられる。

30

【0140】

「免疫療法剤 (BRM)」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体等が用いられる。

【0141】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、TGF α 等〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor)-1、IGF-2等〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10等〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例

40

50

、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチン等〕が用いられる。

【0142】

「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ヘレグリン受容体 (HER3等)、インシュリン受容体、IGF受容体-1、IGF受容体-2、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、VEGF受容体、アンジオポエチン受容体 (Tie2等)、PDGF受容体等が用いられる。

【0143】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、EGF阻害剤、TGF α 阻害剤、ヘレグリン阻害剤、インシュリン阻害剤、IGF阻害剤、FGF阻害剤、KGF阻害剤、CSF阻害剤、EPO阻害剤、IL-2阻害剤、NGF阻害剤、PDGF阻害剤、TGF β 阻害剤、HGF阻害剤、VEGF阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、EGF受容体阻害剤、HER2阻害剤、HER4阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、IGF-1受容体阻害剤、IGF-2受容体阻害剤、FGF受容体-1阻害剤、FGF受容体-2阻害剤、FGF受容体-3阻害剤、FGF受容体-4阻害剤、VEGF受容体阻害剤、Tie-2阻害剤、PDGF受容体阻害剤、Ab1阻害剤、Raf阻害剤、FLT3阻害剤、c-Kit阻害剤、Src阻害剤、PKC阻害剤、Trk阻害剤、Ret阻害剤、mTOR阻害剤、Aurora阻害剤、PLK阻害剤、MEK (MEK1/2)阻害剤、MET阻害剤、CDK阻害剤、Akt阻害剤、ERK阻害剤等が用いられる。より具体的に例示すると、抗VEGF抗体 (Bevacizumab等)、抗HER2抗体 (Trastuzumab、Pertuzumab等)、抗EGFR抗体 (Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab等)、抗VEGFR抗体、抗HGF抗体、Imatinib mesylate、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン (AZD-2171)、Lestaurtinib、Pazopanib、Canertinib、Tandutinib、3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド (CP-547632)、Axitinib、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド (AMG-706)、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (AEE-788)、Vandetanib、Temozolimus、Everolimus、Enzastaurin、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (VX-680)、リン酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチル エステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸 (MLN-8054)、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩 (ON-1910Na)、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (BI-2536)、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸 2-ヒドロキシエチル エステル (AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、エベロリムス (RAD001) 等が用いられる。

【0144】

上記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼⅠ阻害薬（例えば、イリノテカン、トポテカン等）、トポイソメラーゼⅡ阻害薬（例えば、ソブゾキサシン等）、分化誘導剤（例えば、レチノイド、ビタミンD類等）、他の血管新生阻害薬（例えば、フマギリン、さめ抽出物、COX-2阻害薬等）、 α -ブロッカー（例えば、塩酸タムスロシン等）、ビスホスホン酸（例えば、パミドロネート、ゾレドロネート等）、サリドマイド、5-アザシチジン、デシタビン、プロテアソーム阻害薬（例えば、ボルテゾミブ等）、抗CD20抗体等の抗腫瘍性抗体、毒素標識抗体等も用いることができる。

【0145】

10

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- (1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- (2) 患者の症状（軽症、重症等）に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、
- (3) 治療期間を長く設定することができる、
- (4) 治療効果の持続を図ることができる、
- (5) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

【0146】

20

以下、本発明化合物と併用薬物を併用する場合を「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

【0147】

本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。併用薬物の投与量は、临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できる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬物を0.01ないし100重量部用いればよい。

30

【0148】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放性製剤等とした後に、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

40

【0149】

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体と同様のものが挙げられる。また、更に必要に応じ、前記した本発明の医薬の製造に用いられてもよい防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加剤を適宜、適量用いることもでき

50

る。

【0150】

本発明の併用剤における本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし90重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0151】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）等と共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等の溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0152】

また、自体公知の方法に従い、本発明化合物または併用薬物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン等）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウム等）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等）等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）等が用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

【0153】

さらに、自体公知の方法に従い、本発明化合物または併用薬物を、油性基剤、水性基剤または水性ゲル基剤と混合することにより、油性または水性の固状、半固状あるいは液状

10

20

30

40

50

の坐剤とすることができる。上記油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）等〕、中鎖脂肪酸のグリセリド〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）等〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油等）等が挙げられる。また、水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール等が挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。

【0154】

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤等が挙げられる。該徐放性マイクロカプセル剤は、自体公知の方法、例えば、下記〔2〕に示す方法にしたがって製造される。

10

【0155】

本発明化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）等の経口投与用製剤に成型するか、坐剤等の直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

【0156】

以下に、〔1〕本発明化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明化合物または併用薬物の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明化合物または併用薬物の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

20

【0157】

〔1〕注射剤およびその調製

本発明化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には、安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

【0158】

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモール等の有機塩基との塩等が挙げられる。

30

【0159】

注射剤中の本発明化合物または併用薬物の濃度は、0.5ないし50w/v%、好ましくは3ないし20w/v%程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は、0.5ないし50w/v%、好ましくは3ないし20w/v%程度である。

【0160】

また、本注射剤には、一般に注射剤に使用される添加剤、例えば、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）等を適宜配合することができる。これらの添加剤は、一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

40

【0161】

注射剤は、pH調節剤の添加により、pH2ないし12、好ましくはpH2.5ないし8.0に調整するのがよい。

注射剤は、本発明化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチ

50

ル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

【0162】

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様に、例えば、濾過滅菌、高圧加熱滅菌等を行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば、100ないし121℃の条件で5ないし30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

10

【0163】

〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマー等の被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

【0164】

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えば、エチルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート等のセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレート等のポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）等のオイドラギット類（ローム・ファーマ社製）等のアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリワックス（フロイント産業製）等）等の硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィン等のワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

20

30

【0165】

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸等の中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えば、カーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）等の架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

40

【0166】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は、親水性物質をさらに含んでいてもよい。

該親水性物質としては、例えば、プルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩等の硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のヒドロキシアルキルまたはカルボキシアルキルを有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0167】

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は、約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%

50

(w/w)であり、膨潤性ポリマーの含有率は、約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は、約50% (w/w)以下、好ましくは約5ないし約40% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は、被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0168】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマー等を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

【0169】

I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒等の粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

【0170】

核に含まれる賦形剤としては、例えば、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチ等が用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

【0171】

結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、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、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉等が用いられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) 等が用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコール等が用いられる。安定化剤としては、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸が用いられる。

【0172】

核は上記製造法以外にも、例えば、核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール(例、メタノール、エタノール等)等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤等との混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば、白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 μm ないし約1,500 μm であるものが好ましい。

【0173】

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば、前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキルまたはカルボキシアルキルを有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤は、安定化剤として、酒石酸、クエン酸、コハク酸、

10

20

30

40

50

フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルク等の滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w)である。

【0174】

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を、例えば、流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーすることで被覆することができる。

【0175】

II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより、徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば、噴霧コーティングする方法等が挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。

【0176】

被膜剤液の溶媒としては、水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水/有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトン等の低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライド等が用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が、被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に、被膜剤液安定化のために、酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸を加えてもよい。

【0177】

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は、通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液で、例えば、流動層コーティング法、パンコーティング法等により核を被覆することで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコール等を可塑剤として添加してもよい。

【0178】

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルク等の帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物等）であっても固形状（粒子、丸剤、錠剤等）であってもよい。速放性製剤としては、経口投与剤、注射剤等の非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

【0179】

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば、経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビスルPH101等）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システイン等が挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトール等が挙げられる。これらの賦形剤は、一種または二種以上を

組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は、速放性製剤全量に対して、例えば、約 4.5 ないし約 99.4 w/w%、好ましくは約 20 ないし約 98.5 w/w%、さらに好ましくは約 30 ないし約 97 w/w% である。

【0180】

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約 0.5 ないし約 95 w/w%、好ましくは約 1 ないし約 60 w/w% の範囲から適宜選択することができる。

【0181】

速放性製剤が経口固形製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF 社製、コリドン CL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株）製）、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株）製）、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エクスプロタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）等が用いられ、例えば、水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作る等により顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計等により適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば、約 0.05 ないし約 30 w/w%、好ましくは約 0.5 ないし約 15 w/w% である。

【0182】

速放性製剤が経口固形製剤である場合、上記の組成に加えて、所望により固形製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば、結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリン等）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル製）））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウム等のアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤等）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矯味剤（例えば、甘味剤、香料等）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤等が用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸等の有機酸を加えてもよい。

【0183】

上記結合剤としては、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およびポリビニルピロリドン等が好ましく用いられる。

【0184】

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合等により行われる。具体的には、例えば、速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機 FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法等により造粒することにより調製することができる。

【0185】

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製造して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤として

もよい。

【0186】

〔3〕舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤は、錠剤等の固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤としては、本発明化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤等の補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ-シクロデキストリンまたはβ-シクロデキストリン誘導體（例、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン等）等を含有していてもよい。

10

【0187】

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素等が挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては、結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム等の膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロース等）が好ましい。水分散性ポリマーとしては、ガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導體（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸、パルミチン酸塩等が挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウム等が挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

20

30

【0188】

舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤等の補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコール等の溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

【0189】

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤等を水等の溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤等の添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるために、ポリエチレングリコールやプロピレングリコール等のグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるために、生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレード等の塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10ないし1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成さ

40

50

れたフィルムは、室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【0190】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明化合物または併用薬物と、本発明化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液から構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

【0191】

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

10

【0192】

該マトリックス形成剤としては、ゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ(PSYLLIUM)種子蛋白等の動物性蛋白類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、グアーガム、寒天ならびにキサンタン等のゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドン等の合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックス等から誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロース等の糖類；シクロデキストリン等の環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウム等の無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニン等の炭素原子数が2から12までのアミノ酸等が含まれる。

20

【0193】

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤は、そのマトリックスを形成することに加えて、本発明化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【0194】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香料、甘味料若しくは食味マスキング剤等の二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社(FD&Cブルー2号)ならびにFD&Cレッド40号等のFD&C染料が挙げられる。適当な香料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびこれらを組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤には、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としては、アスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチン等が含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

30

40

【0195】

製剤は、通常約0.1ないし約50重量%、好ましくは約0.1ないし約30重量%の本発明化合物または併用薬物を含み、約1分ないし約60分の間、好ましくは約1分ないし約15分の間、より好ましくは約2分ないし約5分の間(水に)本発明化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤(上記、舌下錠、バッカル等)や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0196】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10ないし約99重量%、好ましくは約30ないし約90重量%である。β-シクロデキストリンまたはβ-シクロデキストリン誘

50

導体の製剤全体に対する含有量は、0ないし約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01ないし約10重量%、好ましくは約1ないし約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約90重量%、好ましくは、約10ないし約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約50重量%、好ましくは約10ないし約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約30重量%、好ましくは約10ないし約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1ないし約10重量%、好ましくは約1ないし約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤等の添加剤を必要に応じて含有していてもよい。

【0197】

10

本発明の併用剤の投与量は、本発明化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、癌患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01ないし約1000mg/kg、好ましくは約0.01ないし約100mg/kg、より好ましくは約0.1ないし約100mg/kg、とりわけ約0.1ないし約50mg/kgを、なかでも約1.5ないし約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈内投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

【0198】

20

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001ないし2000mg、好ましくは約0.01ないし500mg、さらに好ましくは、約0.1ないし100mg程度であり、これを通常1日1ないし4回に分けて投与する。

【0199】

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明化合物を投与してもよいし、本発明化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分ないし3日以内、好ましくは10分ないし1日以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分ないし1日以内、好ましくは10分ないし6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

30

【0200】

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に成型された併用薬物約0.001ないし200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に成型された本発明化合物約0.005ないし100mg/kgを1日量として経口投与する。

40

【0201】

さらに、本発明化合物または本発明の併用剤は、非薬剤療法と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物または本発明の併用剤は、例えば、（1）手術、（2）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、（3）遺伝子療法、（4）温熱療法、（5）凍結療法、（6）レーザー焼灼法、（7）放射線療法等の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

【0202】

例えば、本発明化合物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期（Disease-Free Survival）の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得ら

50

れる。

【0203】

また、本発明化合物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔(i) 各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等のβ-ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系等）の投与、(ii) 栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii) 疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv) 悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および(v) 癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

【0204】

前記の処置を施す前または施した後に、本発明化合物または本発明の併用剤を経口（徐放性を含む）、静脈内（ボラス(bolus)、輸液(infusion)、包接体を含む）、皮下および筋注（ボラス(bolus)、輸液(infusion)、徐放性を含む）、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

【0205】

手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分ないし24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月ないし6ヶ月前に1ないし3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば、癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

【0206】

手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分ないし24時間後に、例えば、数週間ないし3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

【実施例】

【0207】

以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

【0208】

参考例および実施例において、化合物純度は以下のHPLC条件により測定した。

機器：島津製作所 LC-10Avpシステム

カラム：CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μm, 2.0 X 50mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸含有水、

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10）、4.00分（A液/B液=5/95）、5.50分（A液/B液=5/95）、5.51分（A液/B液=90/10）、8.00分（A液/B液=90/10）

注入量：2 μl、流速：0.5 ml/min

検出法：UV 220nm

参考例および実施例において、分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

1) 機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μm, 50 X 20 mm

検出法：UV 220 nm

溶媒：A液；0.1% トリフルオロ酢酸含有水、

B液；0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：代表例 0.00分（A液/B液=98/2）、1.00分（A液/B液=98/2）、5.20分（A液/B液=0/100）、6.40分（A液/B液=0/100）、6.50分（A液/B液=98/2）、6.60分（A液/B液=98/2）、流速：25 mL/min、あるいは0.00分（A液/B液=90/10）、1.00分（A液/B液=90/10）、4.00分（A液/B液=10/95）、8.50分（A液/B液=10/95）、8.60分（A液/B液=90/10）、8.70分（A液/B液=90/10）、流速：20 ml/min

2) 機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム： YMC CombiPrep、ProC18 RS S-5 μm 、20 $\times$ 50mm (YMC)

溶媒：A液；10mM 炭酸アンモニウム含有水、

B液；アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分 (A液/B液=95/5)、2.00分 (A液/B液=95/5)、4.02分 (A液/B液=5/95)、6.40分 (A液/B液=5/95)、6.50分 (A液/B液=95/5)、8.00分 (A液/B液=95/5)

3) 機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム： YMC CombiPrep、ProC18 RS S-5 μm 、20 $\times$ 50mm (YMC)

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、

B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分 (A液/B液=98/2)、1.00分 (A液/B液=98/2)、5.20分 (A液/B液=60/40)、5.40分 (A液/B液=5/95)、6.40分 (A液/B液=5/95)、6.50分 (A液/B液=98/2)、6.60分 (A液/B液=98/2)

注入量：500 μl 、流速：20 ml/min、検出法：UV 220nm、254nm

参考例および実施例において、マススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットフォームII、またはウォーターズ社 ZMD

イオン化法：大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI) または電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

参考例および実施例において、HPLC-マススペクトル (LC-MS) は以下の条件により測定した。

1) 測定機器：マイクロマス社 ZMD、アジレントテクノロジー社 HP1100および1200 LC/MSD

カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm 、1.5 X 35 mm

溶媒：A液；0.05% トリフルオロ酢酸 含有水、B液；0.04% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)、2.00 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95)、2.75 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95)、2.76 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)、3.45 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

注入量：2 μl

流速：0.5 ml / min

検出法：UV 220 nm

イオン化法：電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

2) 測定機器：ウォーターズ社 MUX 搭載4-ch LC/MS システム

カラム：CAPCELL PAK C18 UG-120、S-3 μm 、1.5 $\times$ 35mm (資生堂)

溶媒：A液；5mM酢酸アンモニウム含有水、

B液；5mM酢酸アンモニウム含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：グラジエント：0.00分 (A液/B液=100/0)、2.00分 (A液/B液=0/100)、3.00分 (A液/B液=0/100)、3.01分 (A液/B液=100/0)、3.30分 (A液/B液=100/0)

注入量：2 μL 、流速：0.5mL/min、検出法：UV 220nm

イオン化法：エレクトロスプレーイオン化法 (ESI 法)

測定モード：フルスキャン (ポジティブ+ネガティブイオン)

測定マス値範囲：m/z=150~750

^1H -NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてブルカー製AVANCE DPX-300 (300MHz)、AV300 (300MHz)、AV400 (400MHz)およびVARIAN Mercury-300 (300MHz)で測定し、全 δ 値をppmで示した。

マイクロウェーブ反応装置は、バイオタージ製Emrys Optimizerを用いた。

混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。％は特に断らない限り重量パーセントを意味する。本明細書中における室温 (常温) とは、約10

10

20

30

40

50

°Cから約35°Cの温度を表すが、特に厳密に限定されるものではない。

【0209】

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を表す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

sext : セクステット (sextet)

br : ブロード (broad)

10

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : ジメチルスルホキシド-d₆

CD₃OD : 重メタノール

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

LC/MS : 液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

20

WSCD : 水溶性カルボジイミド (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) 塩酸塩

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Boc : tert-ブトキシカルボニル

K₂CO₃ : 炭酸カリウム

M : モル濃度

【0210】

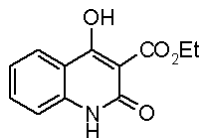
参考例 1

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0211】

30

【化22】



【0212】

アントラニル酸メチル (121 g, 0.8 mol) とマロン酸ジエチル (128 g, 0.8 mol) のエタノール (900 mL) 溶液にナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (274 g) を加え、室温で30分攪拌した。エタノールを留去した後、140°Cで12時間攪拌した。冷却後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、水に溶解させた。不溶物をろ去し、ろ液に5規定塩酸を加え酸性とし、沈殿した固体をろ取した。得られた固体を水洗し、減圧下乾燥することで題記化合物 (161 g, 86%) を淡黄色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.63 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.51 (1H, br s), 13.40 (1H, br s).

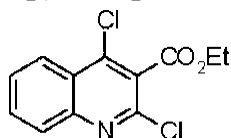
【0213】

参考例 2

2,4-ジクロロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0214】

【化 2 3】



【0 2 1 5】

参考例 1 の化合物 (75 g, 0.32 mol) とオキシ塩化りん (200 mL) の混合物を 110℃ で 6 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を少量の酢酸エチルに溶解させ水水に加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣

10

をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) により精製し、題記化合物 (68 g, 79%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.85 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.2Hz).

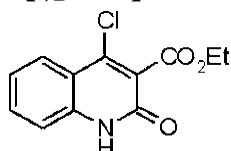
【0 2 1 6】

参考例 3

4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 2 1 7】

【化 2 4】



20

【0 2 1 8】

参考例 2 の化合物 (68.0 g, 0.25 mol) と酢酸ナトリウム (21.7 g, 0.26 mol) の酢酸 (200 mL) 混合液を 120℃ で 20 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水に加え、沈殿した固体をろ取した。得られた固体を水洗し、減圧下乾燥することで題記化合物 (58.8 g, 94%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 12.41 (1H, br s).

30

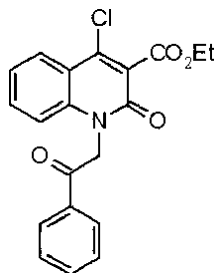
【0 2 1 9】

参考例 4

4-クロロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 2 2 0】

【化 2 5】



40

【0 2 2 1】

参考例 3 の化合物 (10.0 g, 39.7 mmol) の DMF (160 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、1.7 g, 41.7 mmol) を氷冷下に加え、15 分間攪拌した。得られた混合物に臭化フェナシル (8.7 g, 43.7 mmol) を氷冷下に加え、1 時間攪拌した。反応混合物を水 (1.5 L) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下

50

濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/2~1/1)により精製し、題記化合物(10.5 g, 71%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.47 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.80 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.06-8.13 (3H, m).

【0222】

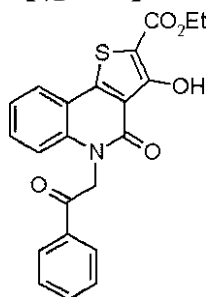
参考例5

3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0223】

10

【化26】



【0224】

20

ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液(17.2 g, 50.5 mmol)をエタノール(50 mL)で希釈し、得られた溶液にチオグリコール酸エチル(6.1 g, 50.5 mmol)を加え、室温で5分攪拌した。この混合物に参考例4の化合物(9.3 g, 25.3 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷水(50 mL)で希釈した後、2規定塩酸(30mL)を加え30分攪拌した。沈殿した固体をろ取り、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することで題記化合物(10.0 g, 96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.25-4.35 (2H, m), 6.01 (2H, s), 7.40 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.55-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.00-8.07 (1H, m), 8.07-8.19 (2H, m), 10.40-10.65 (1H, br).

【0225】

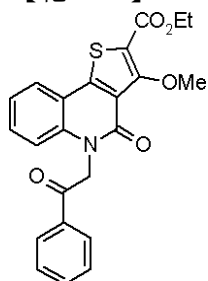
30

参考例6

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0226】

【化27】



40

【0227】

参考例5の化合物(7.0 g, 17.1 mmol)とDBU(4.3 g, 18.3 mmol)のDMF(150 mL)混合液を室温で10分攪拌した後、ヨードメタン(4.0 g, 28.0 mmol)を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル-THF混合溶液で2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶液で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(5.7 g, 79%)を淡緑色粉末として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.37 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0228】

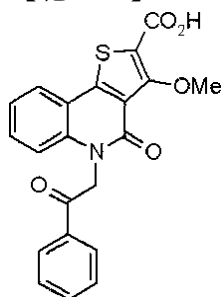
参考例 7

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0229】

【化28】

10



【0230】

参考例 6 の化合物 (5.7 g, 13.5 mmol) と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) の THF (200 mL)-エタノール (100 mL) 混合溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸 (60 mL) で中和し、沈殿した固体をろ取した。得られた固体を水、ジエチルエーテルで順次洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (4.2 g, 79%) を淡桃色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.93 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0231】

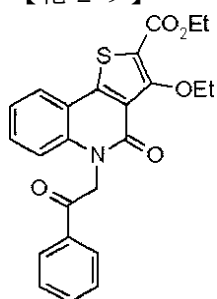
参考例 8

3-エトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

30

【0232】

【化29】



40

【0233】

参考例 6 と同様の方法で、参考例 5 の化合物 (500 mg, 1.22 mmol)、DBU (280 mg, 1.84 mmol) およびヨードエタン (302 mg, 1.84 mmol) から題記化合物 (461 mg, 87%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0234】

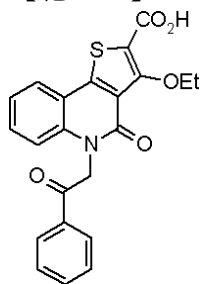
参考例 9

50

3-エトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0235】

【化30】



10

【0236】

参考例7と同様の方法で、参考例8の化合物(440 mg, 1.01 mmol)から題記化合物(392 mg, 95%)を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0237】

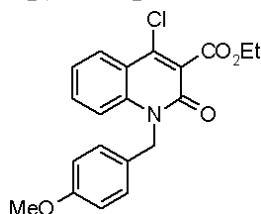
20

参考例10

4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0238】

【化31】



30

【0239】

参考例4と同様の方法で、参考例3の化合物(10.0 g, 39.8 mmol)と塩化4-メトキシベンジル(7.48 mL, 47.8 mmol)から題記化合物(10.8 g, 79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.48 (2H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz).

【0240】

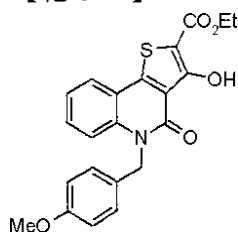
参考例11

40

3-ヒドロキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0241】

【化32】



50

【0242】

参考例5と同様の方法で、参考例10の化合物(10.6 g, 31.0 mmol)から題記化合物(10.4 g, 88%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.53 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 10.77 (1H, s).

【0243】

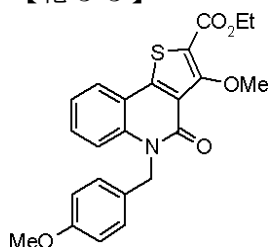
参考例12

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

10

【0244】

【化33】



【0245】

20

参考例6と同様の方法で、参考例11の化合物(7.5 g, 19.8 mmol)から題記化合物(5.2 g, 64%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.50 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz).

【0246】

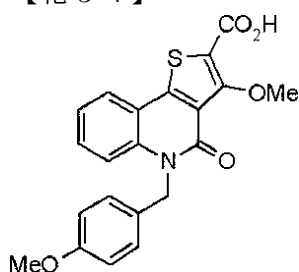
参考例13

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

30

【0247】

【化34】



【0248】

40

参考例7と同様の方法で、参考例12の化合物(5.0 g, 12.3 mmol)から題記化合物(4.75 g, 98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.70 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 13.40 (1H, s).

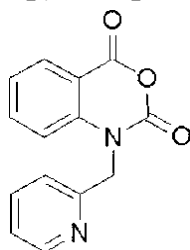
【0249】

参考例14

1-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオンの製造

【0250】

【化 3 5】



【0 2 5 1】

イサト酸無水物 (25.4 g, 0.156 mol) の DMF (300 mL) 溶液に、氷冷下 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (28.1 g, 0.171 mol) および水素化ナトリウム (66%油性、12.5 g, 0.34 mol) を加えた。得られた混合物を室温で 42 時間攪拌した。反応混合物に水 (750 mL) を加えて氷冷し、沈殿した固体をろ取り、アセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (13.4 g, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 5.36 (2H, s), 7.24-7.34 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, td, $J = 7.7, 1.6$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 8.50 (1H, ddd, $J = 4.9, 1.7, 1.0$ Hz).

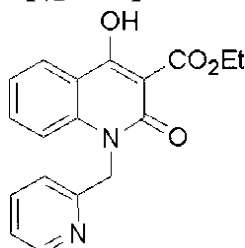
【0 2 5 2】

参考例 1 5

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 2 5 3】

【化 3 6】



【0 2 5 4】

マロン酸ジエチル (15.6 g, 97.4 mmol) の DMF (90 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66%油性、2.60 g, 72 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。得られた混合物に参考例 1 4 の化合物 (16.5 g, 64.9 mmol) を少しずつ加え、120°C で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に氷水を加えてジエチルエーテルで洗浄し、水層に氷冷下 5 規定塩酸 (8 mL) を加えて弱塩基性にした。析出した結晶をろ取り、水洗し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (12.8 g, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.61 (2H, br s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51-7.59 (2H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz), 14.53 (1H, s).

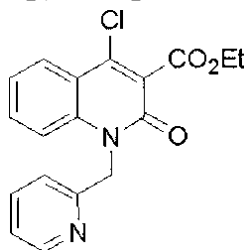
【0 2 5 5】

参考例 1 6

4-クロロ-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 2 5 6】

【化 3 7】



【0 2 5 7】

参考例 1 5 の化合物 (16.1 g, 49.6 mmol) およびトルエン (50 mL) の混合物にオキシ塩化リン (12 mL, 0.13 mol) を加え、110℃で1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、溶媒をデカンテーションで除き、残渣に水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを加えて中和し、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて題記化合物 (2.54 g, 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.64 (2H, br s), 7.15-7.26 (2H, m), 7.31 (1H, ddd, $J = 8.2, 5.9, 2.3$ Hz), 7.52-7.63 (3H, m), 8.06 (1H, dt, $J = 7.8, 0.8$ Hz), 8.56 (1H, ddd, $J = 4.7, 1.9, 0.8$ Hz)

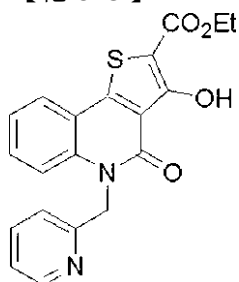
【0 2 5 8】

参考例 1 7

3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 2 5 9】

【化 3 8】



【0 2 6 0】

ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (4.51 g, 13 mmol) をエタノール (15 mL) で希釈し、得られた溶液にチオグリコール酸エチル (1.74 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に参考例 1 6 の化合物 (2.27 g, 6.62 mmol) を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、氷水および2規定塩酸 (3.2 mL) を加えて中和し、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた固体をエタノールで洗浄して題記化合物 (2.50 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.69 (2H, br s), 7.16-7.24 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, td, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.57 (1H, ddd, $J = 4.9, 1.6, 0.8$ Hz), 10.68 (1H, s).

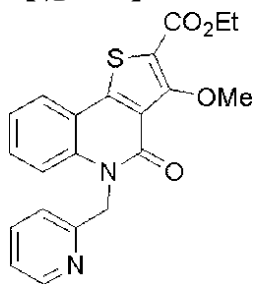
【0 2 6 1】

参考例 1 8

3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0262】

【化39】



10

【0263】

参考例17の化合物 (2.26 g, 5.94 mmol) のDMF (20 mL) 懸濁液にDBU (1.06 mL, 7.09 mmol)を加え、得られた溶液にヨードメタン (0.74 mL, 12 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で14時間攪拌し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水、0.5規定水酸化ナトリウム溶液、および水で洗浄し、塩基性シリカゲルを通して乾燥 (酢酸エチルで溶出) し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて題記化合物 (1.16 g, 50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.17 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.70 (2H, br s), 7.14-7.26 (3H, m), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.83 (1H, ddd, $J = 7.7, 1.5, 0.3$ Hz), 8.57 (1H, ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz).

20

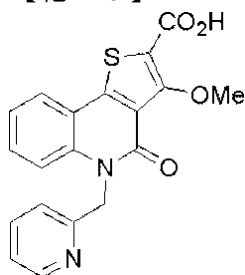
【0264】

参考例19

3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0265】

【化40】



30

【0266】

参考例18の化合物 (1.21 g, 3.07 mmol) のTHF (10 mL) およびエタノール (10 mL) 懸濁液に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL, 6.0 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で45分間攪拌し、エタノール (5 mL)を追加してさらに135分攪拌した。反応混合物を氷冷し、1規定塩酸 (6.0 mL)を加えて中和し、クロロホルムと水を加えて有機層を分離し、水層をクロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (1.11g, 99%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.96 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.23-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.4$ Hz), 7.73 (1H, td, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.45-8.48 (1H, m), 13.38 (1H, br s).

【0267】

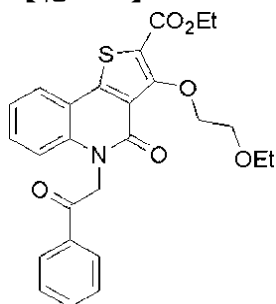
参考例20

3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0268】

50

【化 4 1】



【0 2 6 9】

10

参考例 5 の化合物 (1.35 g, 3.31 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (1.48 mL, 9.90 mmol) および 2-ブロモエチルエチルエーテル (1.12 mL, 9.93 mmol) を加え、60°C で 30 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加えて有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を 0.5 規定水酸化ナトリウム溶液および水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/3 ~ 2/3) により精製し、ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (1.36 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.56 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.89 (2H, dd, $J = 5.5, 4.6$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.45 (2H, dd, $J = 5.5, 4.6$ Hz), 5.85 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.4$ Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.07-8.12 (2H, m).

20

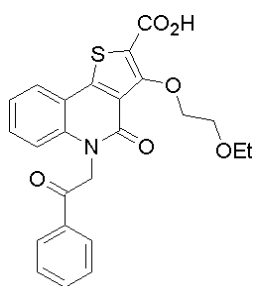
【0 2 7 0】

参考例 2 1

3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0 2 7 1】

【化 4 2】



30

【0 2 7 2】

参考例 2 0 の化合物 (1.20 g, 2.50 mmol) の THF (16 mL) およびエタノール (16 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 5.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で酸性にし、水を加えた。析出した結晶をろ取し、水洗して題記化合物 (1.09g, 97%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.40 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.33 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54-7.66 (3H, m), 7.76 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 13.27 (1H, br s).

【0 2 7 3】

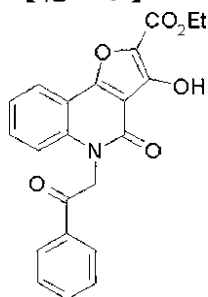
参考例 2 2

3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 2 7 4】

50

【化 4 3】



【 0 2 7 5】

10

参考例 5 と同様の方法により、参考例 4 の化合物(1.50 g, 4.06 mmol)、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液(2.76 g, 8.11 mmol)およびグリコール酸エチル(1.01 g, 9.73 mmol)から題記化合物(1.10 g, 69%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.96 (2H, s), 7.39 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 9.80-11.10 (1H, br).

【 0 2 7 6】

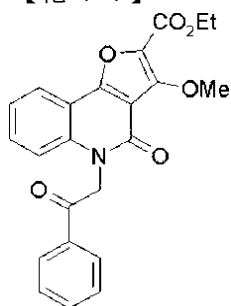
参考例 2 3

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

20

【 0 2 7 7】

【化 4 4】



30

【 0 2 7 8】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 2 2 の化合物(1.05 g, 2.68 mmol)、DBU(612 mg, 4.02 mmol)およびヨードメタン(250 μL , 4.02 mmol)から題記化合物(250 mg, 23%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.14 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.99 (2H, s), 7.39-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62-7.68 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m).

【 0 2 7 9】

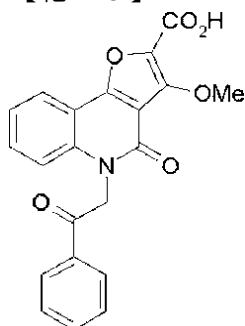
40

参考例 2 4

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 2 8 0】

【化 4 5】



10

【 0 2 8 1】

参考例 7 と同様の方法により、参考例 2 3 の化合物 (240 mg, 0.592 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) およびエタノール (14 mL) から題記化合物 (160 mg, 72%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 4.12 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.62-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 12.60-14.10 (1H, br).

【 0 2 8 2】

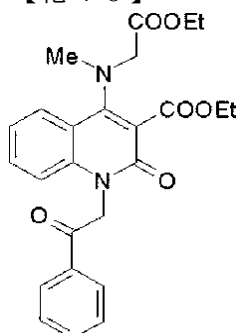
参考例 2 5

4-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

20

【 0 2 8 3】

【化 4 6】



30

【 0 2 8 4】

参考例 4 の化合物 (24.1 g, 65.2 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (12.0 g, 78.2 mmol)、トリエチルアミン (18.1 mL, 130 mmol)、およびエタノール (200 mL) の混合物を 85°C で 15 時間攪拌した後、さらにサルコシンエチルエステル塩酸塩 (3.00 g, 19.6 mmol) およびトリエチルアミン (18.1 mL, 130 mmol) を加え、混合物を 85°C で 7 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、沈殿した固体をろ取した。得られた固体を水洗し、減圧下乾燥することで題記化合物 (24.6 g, 84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.21-1.31 (6H, m), 2.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.15-4.31 (4H, m), 5.87 (2H, s), 7.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.12-8.15 (2H, m).

40

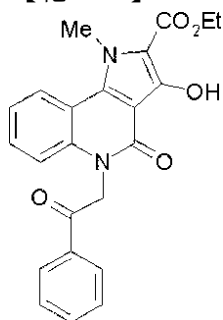
【 0 2 8 5】

参考例 2 6

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 2 8 6】

【化 4 7】



【0 2 8 7】

10

参考例 2 5 の化合物 (1.25 g, 2.77 mmol)、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液 (1.23 g, 3.33 mmol) および エタノール (25 mL) の混合物を 55°C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1 規定塩酸 (5 mL) を加え 30 分攪拌した。沈殿した固体をろ取り、水、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄し、ジメチルホルムアミド-エタノールで再結晶することで題記化合物 (760 mg, 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.30-4.38 (5H, m), 5.93 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.15-8.18 (2H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 9.00 (1H, s).

【0 2 8 8】

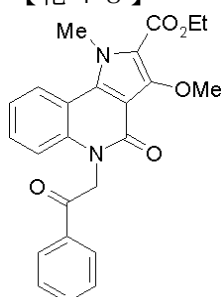
参考例 2 7

20

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 2 8 9】

【化 4 8】



30

【0 2 9 0】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 2 6 の化合物 (740 mg, 1.83 mmol)、DBU (410 μL , 2.74 mmol) およびヨードメタン (171 μL , 2.74 mmol) から題記化合物 (420 mg, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.29-4.37 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.15-8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz).

【0 2 9 1】

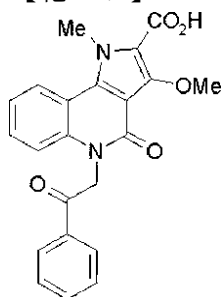
40

参考例 2 8

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0 2 9 2】

【化 4 9】



【0 2 9 3】

10

参考例 7 と同様の方法により、参考例 2 7 の化合物 (405 mg, 0.968 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) およびエタノール (15 mL) から題記化合物 (345 mg, 91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.88 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 12.92 (1H, s).

【0 2 9 4】

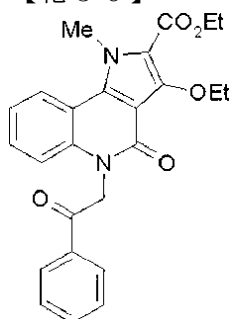
参考例 2 9

3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

20

【0 2 9 5】

【化 5 0】



30

【0 2 9 6】

参考例 6 と同様の方法で、参考例 2 6 の化合物 (1.90 g, 4.70 mmol)、DBU (1.05 mL, 7.05 mmol) およびヨードエタン (564 μL , 7.05 mmol) から題記化合物 (2.10 g, quant.) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.37 (6H, m), 4.16 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.29-4.36 (5H, m), 5.95 (2H, s), 7.27-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0 2 9 7】

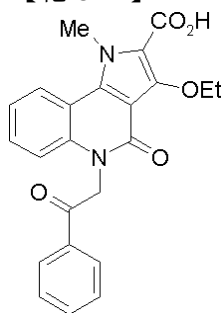
参考例 3 0

40

3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0 2 9 8】

【化 5 1】



【 0 2 9 9 】

10

参考例 7 と同様の方法により、参考例 29 の化合物 (1.95 g, 4.51 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) およびエタノール (14 mL) から題記化合物 (1.62 g, 89%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.31 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.27-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 12.83 (1H, s).

【 0 3 0 0 】

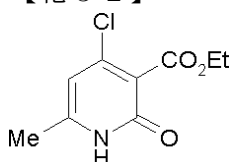
参考例 3 1

4-クロロ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

20

【 0 3 0 1 】

【化 5 2】



【 0 3 0 2 】

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (3.00 g, 15.2 mmol)、オキシ塩化リン (7.75 mL)、*n*-ブチルトリエチルアンモニウム クロリド (13.8 g, 60.8 mmol) およびアセトニトリル (60 mL) の混合物を 40°C で 30 分、還流条件下で 30 分攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (1.45 g, 44%) を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.20 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.26 (1H, s), 12.29 (1H, s).

【 0 3 0 3 】

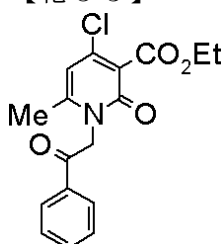
参考例 3 2

4-クロロ-6-メチル-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

40

【 0 3 0 4 】

【化 5 3】



【 0 3 0 5 】

50

参考例 3 1 の化合物 (9.00 g, 41.7 mmol)、炭酸カリウム (17.3 g, 125 mmol)、臭化フェナシル (16.6 g, 83.5 mmol) および DMF (100 mL) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/9~7/3) により精製し、題記化合物 (3.18 g, 23%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.63 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 8.07-8.10 (2H, m).

【0306】

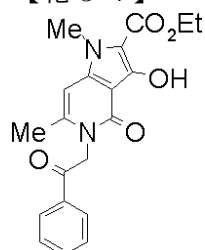
10

参考例 3 3

3-ヒドロキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0307】

【化54】



20

【0308】

参考例 3 2 の化合物 (2.00 g, 5.99 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (1.84 g, 12.0 mmol)、トリエチルアミン (4.98 mL, 36.0 mmol)、およびエタノール (20 mL) の混合物を 80°C で 15 時間攪拌後、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液 (3.5 mL) を加え混合物を 100°C で 24 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈、6 規定塩酸を加え pH 3~4 とし、混合物を 30 分間攪拌した。沈殿する固体をろ取り、水、酢酸エチル/THF で洗浄することで題記化合物 (1.50 g, 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.57 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.54-7.67 (2H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.03-8.18 (2H, m), 8.90 (1H, s).

30

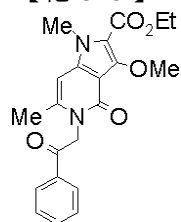
【0309】

参考例 3 4

3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0310】

【化55】



40

【0311】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 3 3 の化合物 (1.45 g, 3.94 mmol)、DBU (882 μL , 5.90 mmol) およびヨードメタン (367 μL , 5.90 mmol) から題記化合物 (390 mg, 26%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.54-7.66 (2

50

H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.05-8.16 (2H, m).

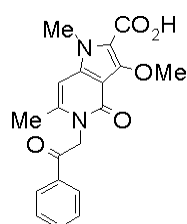
【0312】

参考例35

3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0313】

【化56】



10

【0314】

参考例7と同様の方法により、参考例34の化合物(370 mg, 0.968 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)およびエタノール(7 mL)から題記化合物(305 mg, 89%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.11 (2H, d, J=7.7 Hz), 12.50 (1H, br s).

20

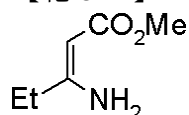
【0315】

参考例36

(2Z)-3-アミノペンタ-2-エン酸メチルの製造

【0316】

【化57】



【0317】

3-オキソ吉草酸メチル(75.0 g, 576 mmol)、酢酸アンモニウム(222g, 2.88 mol)およびメタノール(750 mL)の混合物を室温で3日間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に水(500 mL)を加え酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮後、乾燥させることで題記化合物(68.5 g, 92%)を淡黄色油状物として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.06 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.09 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.49 (3H, s), 4.34 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.72 (1H, br s).

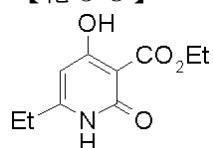
【0318】

参考例37

6-エチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0319】

【化58】



40

【0320】

参考例36の化合物 (50.0 g, 387 mmol)とマロン酸ジエチル(58.8 mL, 387 mmol)のエタノール(400 mL)溶液にナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液(133 g)を加え、エタノールを留去しながら150℃で15時間攪拌した。冷却後、得られた固体をろ過、酢酸エチルで洗浄し、水に溶解させた。不溶物をろ去し、ろ液に5規定塩酸を加え酸性とし、沈殿

50

する固体をろ取した。得られた固体を水、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することで題記化合物(36.4 g, 45%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.42 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.79 (1H, s), 11.37 (1H, brs), 12.57 (1H, s).

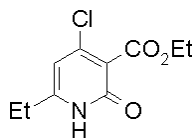
【0321】

参考例38

4-クロロ-6-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0322】

【化59】



【0323】

参考例37の化合物(15.0 g, 71.0 mmol)、オキシ塩化リン(19.9 mL, 213 mmol)の混合物を80°Cで30分間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に氷水を加え、析出固体をろ取り、水および酢酸エチルで洗浄することで題記化合物(9.80 g, 60%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.44-2.55 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.26 (1H, s), 12.28 (1H, s).

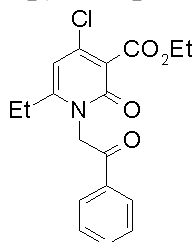
【0324】

参考例39

4-クロロ-6-エチル-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0325】

【化60】



【0326】

参考例32と同様の方法により、参考例38の化合物(9.50 g, 41.4 mmol)、炭酸カリウム(13.7 g, 99.2 mmol)、臭化フェナシル(9.88 g, 49.6 mmol)およびDMF(100 mL)から題記化合物(1.00 g, 7%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.62 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.54-7.66 (2H, m), 7.70-7.79 (1H, m), 8.05-8.13 (2H, m).

【0327】

参考例40

6-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0328】

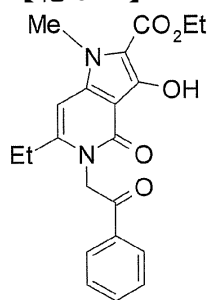
10

20

30

40

【化 6 1】



【0 3 2 9】

10

参考例 39 の化合物 (950 mg, 2.73 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (839 mg, 5.46 mmol)、トリエチルアミン (2.27 mL, 16.4 mmol)、およびエタノール (10 mL) の混合物を 80°C で 10 時間攪拌した後、さらにトリエチルアミン (2.27 mL, 16.4 mmol) を加え混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、1 規定塩酸を用い酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、題記化合物 (698 mg, 67%) を茶色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.56 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.80 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.55 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.60 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.68-7.79 (1H, m), 8.00-8.21 (2H, m), 8.90 (1H, s).

20

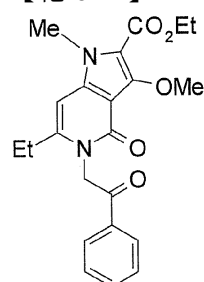
【0 3 3 0】

参考例 4 1

6-エチル-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 3 3 1】

【化 6 2】



30

【0 3 3 2】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 40 の化合物 (650 mg, 1.70 mmol) から題記化合物 (156 mg, 23%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.67-7.82 (1H, m), 8.03-8.19 (2H, m).

40

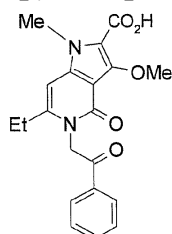
【0 3 3 3】

参考例 4 2

6-エチル-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0 3 3 4】

【化 6 3】



【 0 3 3 5】

参考例 7 と同様の方法により、参考例 4 1 の化合物 (150 mg, 0.378 mmol) から題記化合物 (110 mg, 79%) を白色粉末として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.57 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.67-7.86 (1H, m), 7.97-8.31 (2H, m), 12.51 (1H, br s).

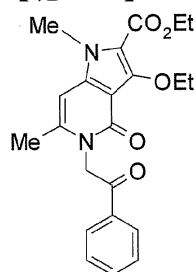
【 0 3 3 6】

参考例 4 3

3-エトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 3 3 7】

【化 6 4】



20

【 0 3 3 8】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 3 3 の化合物 (1.00 g, 2.71 mmol) およびヨードエタン (326 μL , 4.07 mmol) から題記化合物 (560 mg, 52%) を白色粉末として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.69-7.78 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m).

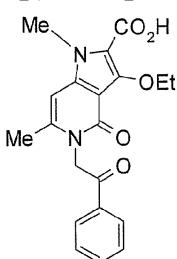
【 0 3 3 9】

参考例 4 4

3-エトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 3 4 0】

【化 6 5】



40

【 0 3 4 1】

参考例 7 と同様の方法により、参考例 4 3 の化合物 (550 mg, 1.39 mmol) から題記化合物 50

物(380 mg, 74%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.28 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.69-7.79 (1H, m), 8.03-8.16 (2H, m), 12.38 (1H, br s).

【0342】

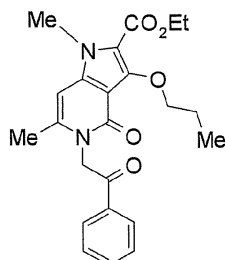
参考例 4 5

1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0343】

【化 6 6】

10



【0344】

参考例 6 と同様の方法で、参考例 3 3 の化合物 (750 mg, 2.04 mmol) および 1-ブロモプロパン (277 μL , 3.05 mmol) から題記化合物 (152 mg, 18%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.57-1.73 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.06-8.15 (2H, m).

【0345】

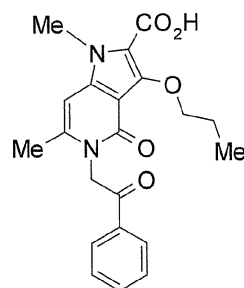
参考例 4 6

1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0346】

【化 6 7】

30



【0347】

参考例 7 と同様の方法により、参考例 4 5 の化合物 (140 mg, 0.341 mmol) から題記化合物 (105 mg, 81%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.88-0.94 (3H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.55-7.65 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m).

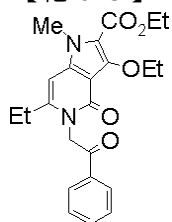
【0348】

参考例 4 7

6-エチル-3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0349】

【化 6 8】



【 0 3 5 0】

参考例 4 0 の化合物 (330 mg, 0.863 mmol)、炭酸カリウム (715 mg, 5.18 mmol)、ヨードエタン (138 μ L, 1.73 mmol) および DMF (5 mL) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をろ取後、乾燥し、題記化合物 (189 mg, 46%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.35 (9H, m), 2.57 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.10-4.19 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.58 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m).

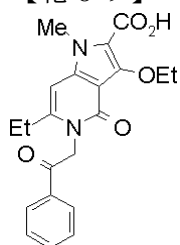
【 0 3 5 1】

参考例 4 8

3-エトキシ-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 3 5 2】

【化 6 9】



【 0 3 5 3】

参考例 4 7 の化合物 (160 mg, 0.390 mmol) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) のエタノール (7 mL) 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、6 規定塩酸で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (74.0 mg, 50%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.25 (6H, m), 2.57 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.57 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.69-7.78 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 12.35 (1H, br s).

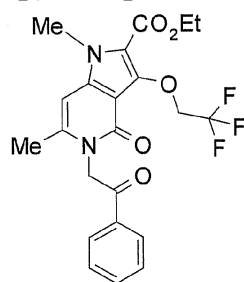
【 0 3 5 4】

参考例 4 9

1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 3 5 5】

【化 7 0】



【 0 3 5 6 】

10

参考例 3 3 の化合物 (750 mg, 2.04 mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (603 μ L, 6.12 mmol)、フッ化カリウム (119 mg, 2.04 mmol) およびジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、題記化合物 (125 mg, 14%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.19-4.31 (2H, m), 4.84 (2H, q, $J=9.3$ Hz), 5.64 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.57-7.66 (2H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

【 0 3 5 7 】

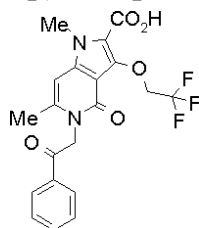
20

参考例 5 0

1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 3 5 8 】

【化 7 1】



30

【 0 3 5 9 】

参考例 4 9 の化合物 (110 mg, 0.244 mmol) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) のエタノール (7 mL) 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、6 規定塩酸で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (78.0 mg, 76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.82 (2H, q, $J=9.3$ Hz), 5.63 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m), 12.57 (1H, br s).

【 0 3 6 0 】

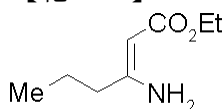
40

参考例 5 1

(2Z)-3-アミノヘキセ-2-エン酸エチルの製造

【 0 3 6 1 】

【化 7 2】



【 0 3 6 2 】

参考例 3 6 と同様の方法により、3-オキソヘキサン酸エチル (100 g, 632 mmol)、酢酸アンモニウム (244 g, 3.16 mmol) およびメタノール (750 mL) から題記化合物 (109 g, quan

50

t.)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.11-1.17 (3H, m), 1.42-1.58 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 3.96 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.30 (1H, s), 6.90 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

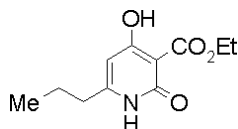
【0363】

参考例 5 2

4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-n-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0364】

【化73】



10

【0365】

参考例 3 7 と同様の方法により、参考例 5 1 の化合物 (50.0 g, 0.387 mmol)、マロン酸ジエチル (58.8 mL, 387 mmol) およびエタノール (400 mL) から題記化合物 (27.5 g, 34%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.49-1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 12.56 (1H, s).

20

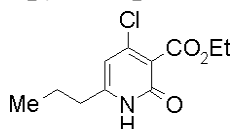
【0366】

参考例 5 3

4-クロロ-2-オキソ-6-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0367】

【化74】



【0368】

参考例 5 2 の化合物 (37.0 g, 164 mmol)、オキシ塩化リン (45.9 mL, 493 mmol) の混合物を 80°C で 30 分間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に氷水を加え、析出固体をろ取り、水および酢酸エチルで洗浄することで題記化合物 (17.6 g, 44%) を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52-1.65 (2H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.27 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

【0369】

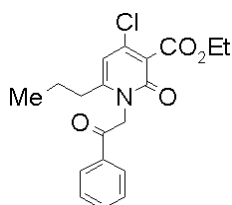
参考例 5 4

4-クロロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

40

【0370】

【化75】



【0371】

50

参考例 4 と同様の方法により、参考例 5 3 の化合物 (17.0 g, 69.8 mmol)、水素化ナトリウム (60%油性、3.07 g, 76.7 mmol)、臭化フェナシル (16.7 g, 83.8 mmol) および DMF (150 mL) から題記化合物 (7.15 g, 28%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 8.06-8.17 (2H, m).

【0372】

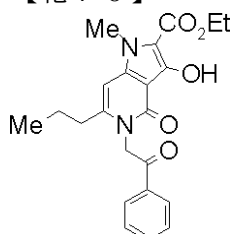
参考例 5 5

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

10

【0373】

【化76】



【0374】

参考例 5 4 の化合物 (7.00 g, 19.3 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (5.94 g, 38.7 mmol)、トリエチルアミン (29.7 mL, 193 mmol)、およびエタノール (100 mL) の混合物を還流条件下で 2 日間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に水 (200 mL) を加え、5 規定塩酸 (3 mL) を加え酸性とした。析出固体をろ取後、水、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、題記化合物 (5.70 g, 74%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.49-2.57 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.52 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.60 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m), 8.90 (1H, br s).

【0375】

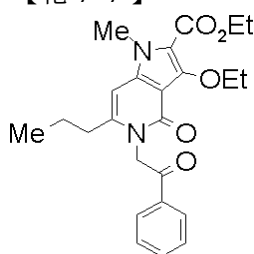
参考例 5 6

3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

30

【0376】

【化77】



40

【0377】

参考例 5 5 の化合物 (1.00 g, 8.08 mmol)、硫酸ジエチル (397 μL , 3.03 mmol)、炭酸カリウム (1.05 g, 7.57 mmol) およびアセトン (20 mL) の混合物を還流条件下 15 時間攪拌した。混合物に水 (30 mL) を加え、析出固体をろ取後、水、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、題記化合物 (876 mg, 82%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52-1.66 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.54 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.69-7.77 (1H, m), 8.08-8.15 (2H, m).

50

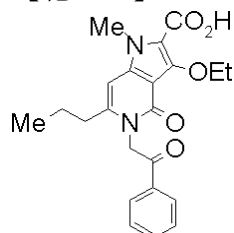
【0378】

参考例57

3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0379】

【化78】



10

【0380】

参考例56の化合物(850 mg, 2.00 mmol)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)のエタノール(14 mL)溶液を60°Cで30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、5規定塩酸で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(705 mg, 89%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 2.50-2.58 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.54 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.69-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 12.42 (1H, br s).

20

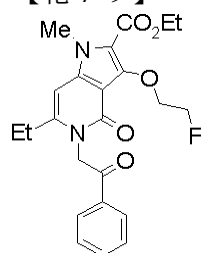
【0381】

参考例58

6-エチル-3-(2-フルオロエトキシ)-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0382】

【化79】



30

【0383】

参考例6と同様の方法により、参考例40の化合物(750 mg, 1.96 mmol)、DBU(440 μL, 2.94 mmol)および1-フルオロ-2-ヨードエタン(512 mg, 2.94 mmol)から題記化合物(649 mg, 77%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.32-4.36 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.53-4.59 (1H, m), 4.69-4.75 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m).

40

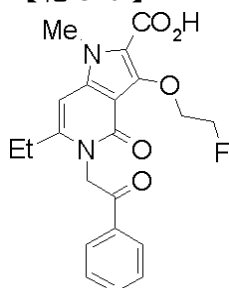
【0384】

参考例59

6-エチル-3-(2-フルオロエトキシ)-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0385】

【化 8 0】



【 0 3 8 6】

10

参考例 5 8 の化合物 (620 mg, 1.45 mmol) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) のエタノール (7 mL) 溶液を 60°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、5 規定塩酸で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (470 mg, 56%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.85 (3H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 4.42-4.47 (1H, m), 4.54-4.59 (1H, m), 4.70-4.74 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 8.09-8.15 (2H, m), 12.48 (1H, br s).

【 0 3 8 7】

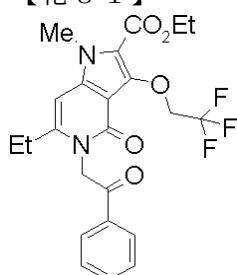
20

参考例 6 0

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 3 8 8】

【化 8 1】



30

【 0 3 8 9】

参考例 4 0 の化合物 (1.00 g, 2.61 mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (1.29 mL, 13.1 mmol)、炭酸セシウム (4.27 g, 13.1 mmol) およびジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物を 100°C で 5 時間攪拌した。反応混合物をろ過後、ろ液を 1 規定塩酸 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=9/1~0/10) により精製し、題記化合物 (278 mg, 23%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.59 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.83 (2H, q, J=9.3 Hz), 5.62 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m).

40

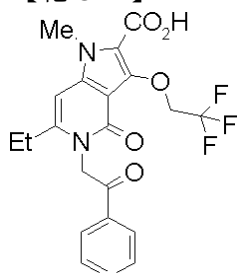
【 0 3 9 0】

参考例 6 1

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 3 9 1】

【化 8 2】



【0 3 9 2】

参考例 6 0 の化合物 (270 mg, 0.581 mmol) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) のエタノール (7 mL) 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、5 規定塩酸で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (235 mg, 93%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.82 (2H, q, $J=9.2$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 12.74 (1H, br s).

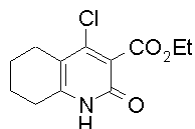
【0 3 9 3】

参考例 6 2

4-クロロ-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 3 9 4】

【化 8 3】



【0 3 9 5】

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル (26.0 g, 110 mmol) およびオキシ塩化りん (51.3 mL) の混合物を 130°C で 1.5 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に氷を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液中で中和後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をろ取後、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、題記化合物 (4.65 g, 17%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.61-1.74 (4H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 2.51-2.57 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 12.09 (1H, s).

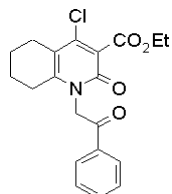
【0 3 9 6】

参考例 6 3

4-クロロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0 3 9 7】

【化 8 4】



【0 3 9 8】

参考例 4 と同様の方法により、参考例 6 2 の化合物 (3.00 g, 11.7 mmol)、水素化ナトリウム (60%油性、516 mg, 12.9 mmol)、臭化フェナシル (2.57 g, 12.9 mmol) から題記化合物 (710 mg, 16%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.50-2

10

20

30

40

50

.65 (4H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.66 (2H, s), 7.61 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

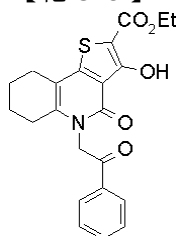
【0399】

参考例 6 4

3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0400】

【化 8 5】



10

【0401】

参考例5と同様の方法により、参考例 6 3 の化合物 (690 mg, 1.85 mmol)、ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液(1.26 g, 3.69 mmol)、チオグリコール酸エチル(486 μ L, 4.43 mmol)、およびエタノール(15 mL)から題記化合物(751 mg, 100%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.65-1.85 (4H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.72 (2H, s), 7.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73-7.78 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 10.39 (1H, s).

20

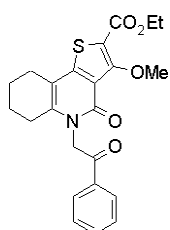
【0402】

参考例 6 5

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0403】

【化 8 6】



30

【0404】

参考例6と同様の方法により、参考例 6 4 の化合物 (740 mg, 1.80 mmol)、ヨードメタン(168 μ L, 2.70 mmol)、DBU (404 μ L, 2.70 mmol)、およびDMF(15 mL)から題記化合物(238 mg, 31%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.65-1.85 (4H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.67 (2H, s), 7.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.75 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

40

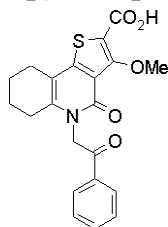
【0405】

参考例 6 6

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0406】

【化 8 7】



【 0 4 0 7】

参考例 6 5 の化合物 (220 mg, 0.517 mmol) と 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) のエタノール (7 mL) 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 6 規定塩酸 (1.5 mL) で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (162 mg, 79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.66-1.88 (4H, m), 2.52-2.61 (4H, m), 3.86 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 8.03-8.11 (2H, m), 13.12 (1H, s).

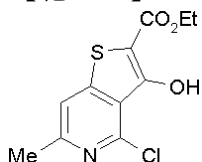
【 0 4 0 8】

参考例 6 7

4-クロロ-3-ヒドロキシ-6-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 4 0 9】

【化 8 8】



【 0 4 1 0】

2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン-3-カルボン酸エチル (10.0 g, 42.7 mmol) のアセトニトリル (45 mL) 懸濁液に炭酸カリウム (8.85 g, 64.1 mmol) およびチオグリコール酸エチル (4.68 mL, 42.7 mmol) を加え、還流条件下 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈した後、6 規定塩酸 (15 mL) を加え 30 分攪拌した。沈殿する固体をろ取し、水、エタノール-ジイソプロピルエーテル (1/1) で洗浄、減圧下乾燥することで題記化合物 (10.9 g, 94%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.54 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.87 (1H, s), 10.75 (1H, s).

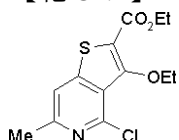
【 0 4 1 1】

参考例 6 8

4-クロロ-3-エトキシ-6-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 4 1 2】

【化 8 9】



【 0 4 1 3】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 6 7 の化合物 (4.97 g, 18.3 mmol)、DBU (4.10 mL, 27.4 mmol) およびヨードエタン (2.19 mL, 27.4 mmol) から題記化合物 (4.30 g, 78%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.54 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.92 (1H, s).

【 0 4 1 4】

参考例 6 9

10

20

30

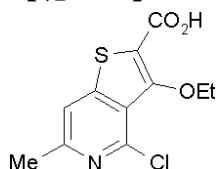
40

50

4-クロロ-3-エトキシ-6-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0415】

【化90】



【0416】

参考例68の化合物(4.30 g, 14.3 mmol)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)のTHF(22 mL)-エタノール(22 mL)混合溶液を還流条件下5時間攪拌した。反応混合物を6規定塩酸(22 mL)で酸性にし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(3.80 g, 97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.54 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.90 (1H, s), 13.65 (1H, s).

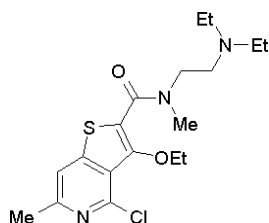
【0417】

参考例70

4-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6-ジメチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【0418】

【化91】



【0419】

実施例25と同様の方法により、参考例69の化合物(1.00 g, 3.68 mmol)およびN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミン(773 μL , 4.78 mmol)から題記化合物(800 mg, 59%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.65-1.10 (6H, m), 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.20-2.70 (6H, m), 2.53 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.35-3.65 (2H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 7.89 (1H, s).

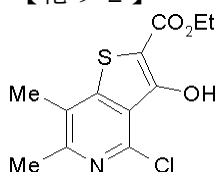
【0420】

参考例71

4-クロロ-3-ヒドロキシ-6,7-ジメチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0421】

【化92】



【0422】

ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液(1.73 g, 5.08 mmol)をエタノール(5 mL)で希釈し、チオグリコール酸エチル(610 mg, 5.08 mmol)を加えた。この混合液に2,4-ジクロロ-5,6-ジメチルピリジン-3-カルボン酸エチル(630 mg, 2.54 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を、2規定塩酸(3 mL)を加えた後、飽和食塩水と酢酸エチルで分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られる固体をジイソプロ

10

20

30

40

50

ピルエーテル-ヘキサンで洗浄、減圧下乾燥することで題記化合物(374 mg, 52%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 10.63 (1H, s).

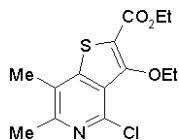
【0423】

参考例 7 2

4-クロロ-3-エトキシ-6,7-ジメチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0424】

【化93】



10

【0425】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 7 1 の化合物 (350 mg, 1.22 mmol)、DBU (380 mg, 2.02 mmol) およびヨードエタン(315 mg, 2.02 mmol)から題記化合物(350 mg, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.54 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

【0426】

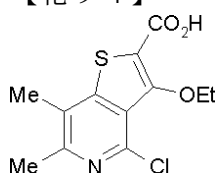
20

参考例 7 3

4-クロロ-3-エトキシ-6,7-ジメチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0427】

【化94】



【0428】

30

参考例 7 2 の化合物 (250 mg, 0.80 mmol) と 4 規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL) の THF (2 mL)-エタノール(1 mL) 混合溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸と酢酸エチルで分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮することで題記化合物(210 mg, 92%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz).

【0429】

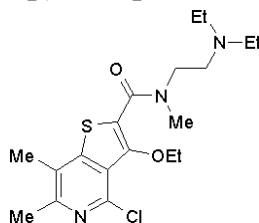
参考例 7 4

4-クロロ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6,7-トリメチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

40

【0430】

【化95】



【0431】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 3 の化合物 (210 mg, 0.73 mmol) および N,N

50

-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミン (144 mg, 1.10 mmol)から題記化合物(230 mg, 79%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.80-1.10 (6H, m), 1.42 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.30-2.50 (5H, m), 2.60-2.80 (7H, m), 3.19 (3H, s), 3.45-3.70 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz).

【0432】

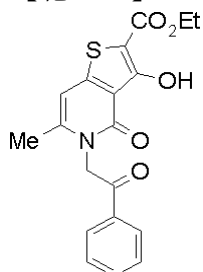
参考例 7 5

3-ヒドロキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0433】

10

【化96】



【0434】

参考例 5 と同様の方法により、参考例 3 2 の化合物 (8.50 g, 25.5 mmol)、チオグリコール酸エチル(6.70 mL, 61.1 mmol)、ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液(17.4 g, 51.0 mmol)およびエタノール(100 mL)から題記化合物(8.31 g, 88%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.33 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.71 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.62 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.69-7.83 (1H, m), 8.01-8.21 (2H, m), 10.34 (1H, s).

【0435】

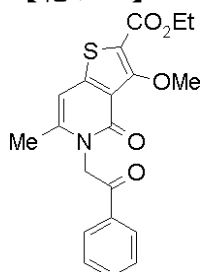
参考例 7 6

3-メトキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

30

【0436】

【化97】



【0437】

40

参考例 7 5 の化合物(3.00 g, 8.08 mmol)、硫酸ジメチル(4.58 mL, 48.4 mmol)、炭酸カリウム(3.35 g, 24.2 mmol)およびアセトン(60 mL)の混合物を還流条件下3日間攪拌した。混合物に水(120 mL)を加え、析出固体をろ取後、水、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄し、題記化合物(2.45 g, 79%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.31 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.66 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.58-7.67 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.06-8.15 (2H, m).

【0438】

参考例 7 7

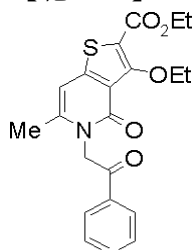
3-エトキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

50

2-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0439】

【化98】



10

【0440】

参考例6と同様の方法により、参考例75の化合物(1.00 g, 2.69 mmol)、DBU(604 μ L, 4.04 mmol)およびヨードエタン(323 μ L, 4.04 mmol)から題記化合物(585 mg, 54%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.23-1.35 (6H, m), 2.31 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.67 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.57-7.67 (2H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

【0441】

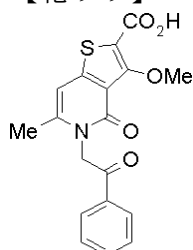
参考例78

3-メトキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

20

【0442】

【化99】



30

【0443】

参考例7と同様の方法により、参考例76の化合物(2.00 g, 5.19 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)およびエタノール(21 mL)から題記化合物(1.25 g, 67%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.31 (3H, m), 3.86 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 8.08-8.17 (2H, m), 13.07 (1H, br s).

【0444】

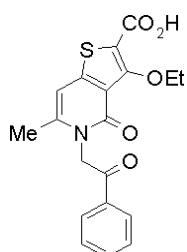
参考例79

3-エトキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

40

【0445】

【化100】



50

【0446】

参考例7と同様の方法により、参考例77の化合物(500 mg, 1.25 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)およびエタノール(7 mL)から題記化合物(311 mg, 67%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.66 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.58-7.66 (2H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.08-8.17 (2H, m), 13.05 (1H, br s).

【0447】

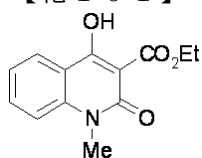
参考例80

4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

10

【0448】

【化101】



【0449】

マロン酸ジエチル(68.0 g, 0.425 mol)のDMF(400 mL)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(66%油性、10.8 g, 0.30 mol)を加え同温で5分間、室温で15分間撹拌した。得られた混合物にN-メチルイサト酸無水物(50.8 g, 0.287 mol)を少しずつ加え、120°Cで3時間撹拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテル(500 mL)を加え、沈殿した固体をろ取、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体をメタノール(250 mL)および水(500 mL)の混合液に懸濁し、5規定塩酸(60 mL)を滴下、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物(41.4 g, 58%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.66 (3H, s), 4.51 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, ddd, $J = 8.7$, 7.1, 1.6 Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz), 14.21 (1H, s).

【0450】

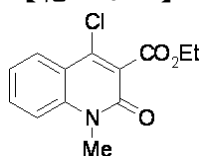
参考例81

30

4-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0451】

【化102】



【0452】

参考例80の化合物(58.0 g, 0.235 mol)およびオキシ塩化リン(33 mL, 0.35 mol)の混合物を110°Cで30分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、氷水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、1規定水酸化ナトリウム溶液(3回)、および水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物(47.7 g, 76%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J = 8.7$, 7.1, 1.0 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (1H, ddd, $J = 8.7$, 7.1, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz).

【0453】

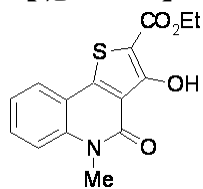
参考例82

3-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

50

【0454】

【化103】



【0455】

ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (23.2 g, 68 mmol) をエタノール (70 mL) で希釈し、得られた溶液にチオグリコール酸エチル (9.0 mL, 82 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に参考例81の化合物 (9.04 g, 34.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、氷水および2規定塩酸 (40 mL) を加えて中和、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をTHF-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (9.12 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.2, 0.8$ Hz), 7.44-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.4$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz), 10.76 (1H, s).

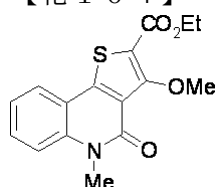
【0456】

参考例83

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0457】

【化104】



【0458】

参考例82の化合物 (3.04 g, 10.0 mmol) のDMF (30 mL) 懸濁液にDBU (1.65 mL, 11 mmol) を加え、得られた溶液に氷冷下ヨードメタン (0.81 mL, 13 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で21時間攪拌し、水を加えて沈殿した固体をろ取した。これをエタノールに加熱溶解後活性炭処理、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水および0.5規定水酸化ナトリウム溶液で洗浄、セライト (商品名) を用いてろ過後さらに水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (1.51 g, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz).

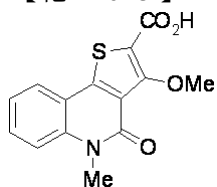
【0459】

参考例84

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0460】

【化 1 0 5】



【 0 4 6 1】

参考例 8 3 の化合物 (1.90 g, 5.99 mmol) の THF (20 mL) およびエタノール (20 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム溶液 (2.4 mL, 12 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (13 mL) を加え、沈殿した固体をろ取

10

メタノールから再結晶して表題化合物 (1.14 g, 66%) を得た。
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 3.66 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.95 (3H, s), 7.30-7.37 (1H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 7.94-8.00 (1H, m).

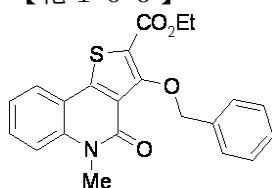
【 0 4 6 2】

参考例 8 5

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 4 6 3】

【化 1 0 6】



20

【 0 4 6 4】

参考例 8 2 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (10 mL) 懸濁液に DBU (0.592 mL, 3.96 mmol) を加え、得られた溶液にベンジルブロミド (0.510 mL, 4.29 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を分離、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水および 0.5 規定水酸化ナトリウム溶液で洗浄、セライト (商品名) を用いてろ過後さらに水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2~2/1) により精製して表題化合物 (980 mg, 75%) を得た。

30

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.34 (2H, s), 7.24-7.44 (5H, m), 7.59 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz).

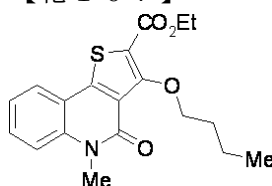
【 0 4 6 5】

参考例 8 6

3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 4 6 6】

【化 1 0 7】



40

【 0 4 6 7】

参考例 8 2 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (10 mL) 懸濁液に DBU (0.592 mL, 3.96 mmol) を加え、得られた溶液に 1-ヨードブタン (0.488 mL, 4.29 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて有機層

50

を分離、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、セライト（商品名）を用いてろ過後さらに水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=1/4～1/2～2/1）により精製して表題化合物（1.05 g, 89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.27 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 0.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.4$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m).

【0468】

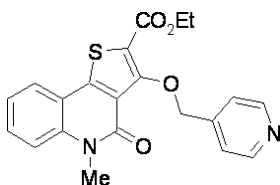
参考例 8 7

10

5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0469】

【化108】



【0470】

20

参考例 8 2 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (1.18 mL, 7.89 mmol) を加え、得られた溶液に 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (704 mg, 4.29 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 18 時間、45°C で 2 時間、60°C で 18 時間攪拌後、DBU (1.18 mL, 7.89 mmol) および 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (704 mg, 4.29 mmol) を追加し 60°C で 10 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えて有機層を分離、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (678 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.36 (2H, s), 7.27-7.34 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.61-8.65 (2H, m).

30

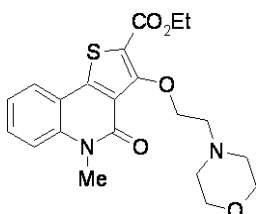
【0471】

参考例 8 8

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0472】

【化109】



40

【0473】

参考例 8 2 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (1.18 mL, 7.89 mmol) を加え、得られた溶液に 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (798 mg, 4.29 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えて有機層を分離、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (2.16 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.63 (4H, br t, $J = 4.7$ Hz)

50

, 2.96 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.72 (4H, br t, J = 4.7 Hz), 3.74 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.5, 7.2, 1.5 Hz), 7.81-7.86 (1H, m).

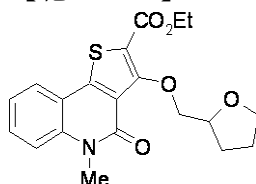
【0474】

参考例 89

5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0475】

【化110】



【0476】

参考例 82 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (0.740 mL, 4.95 mmol) を加え、得られた溶液に 2-(ブロモメチル)テトラヒドロフラン (90%含有) (0.617 mL, 4.9 mmol) を加えた。得られた混合物を 40℃ で 19 時間、80℃ で 23 時間攪拌後、DBU (0.740 mL, 4.95 mmol) および 2-(ブロモメチル)テトラヒドロフラン (90%含有) (0.617 mL, 4.9 mmol) を追加し 80℃ で 66 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、セライト (商品名) を用いてろ過、水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=3/17~2/1) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (821 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-2.19 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76-3.85 (1H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.22-4.49 (5H, m), 7.27 (1H, ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 8.6, 7.1, 1.4 Hz), 7.81-7.86 (1H, m).

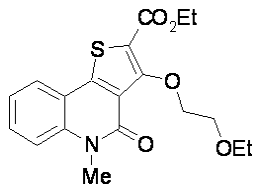
【0477】

参考例 90

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0478】

【化111】



【0479】

参考例 82 の化合物 (1.00 g, 3.30 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (1.48 mL, 9.90 mmol) を加え、得られた溶液に 1-ブromo-2-エトキシエタン (1.12 mL, 9.93 mmol) を加えた。得られた混合物を 60℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、セライト (商品名) を用いてろ過後さらに水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (986 mg, 80%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3

10

20

30

40

50

.59 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.46 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.4$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz).

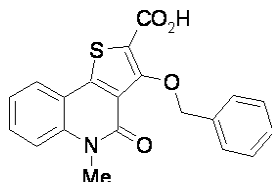
【0480】

参考例 9 1

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0481】

【化112】



10

【0482】

参考例 8 5 の化合物 (867 mg, 2.20 mmol) の THF (7 mL) およびエタノール (7 mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.88 mL, 4.4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (5.0 mL) を加え、沈殿した固体をろ取、水洗、風乾させて表題化合物 (665 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.69 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.30-7.41 (4H, m), 7.57 -7.72 (4H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.31 (1H, br s).

20

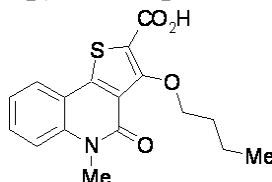
【0483】

参考例 9 2

3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0484】

【化113】



30

【0485】

参考例 8 6 の化合物 (923 mg, 2.57 mmol) の THF (7 mL) およびエタノール (7 mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 5.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (6.0 mL) を加え、沈殿した固体をろ取、水洗、風乾させて表題化合物 (872 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.41-1.55 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.54-7.70 (2H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 13.21 (1H, br s).

40

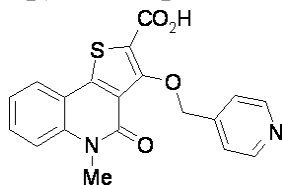
【0486】

参考例 9 3

5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0487】

【化 1 1 4】



【 0 4 8 8】

参考例 87 の化合物 (723 mg, 1.83 mmol) の THF (6 mL) およびエタノール (6 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.74 mL, 3.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (3.7 mL) を加え水で希釈、沈殿した固体をろ取、水洗、風乾させて表題化合物 (424 mg, 63%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.67 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.72 (4H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.59 (2H, dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz).

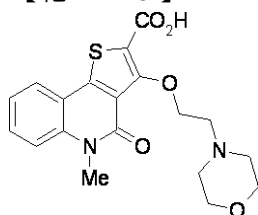
【 0 4 8 9】

参考例 94

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 4 9 0】

【化 1 1 5】



20

【 0 4 9 1】

参考例 88 の化合物 (832 mg, 2.00 mmol) の THF (7 mL) およびエタノール (7 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.80 mL, 4.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (4.0 mL) を加え水で希釈、減圧濃縮した。残渣にメタノールを加えた後減圧濃縮、水-メタノールから結晶化させて表題化合物 (477 mg, 61%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.00-3.20 (6H, m), 3.67 (3H, s), 3.84 (4H, br t, $J = 4.4$ Hz), 4.53 (2H, br t, $J = 5.0$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.3, 1.8$ Hz), 7.55-7.67 (2H, m), 7.88-7.91 (1H, m).

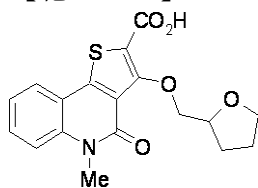
【 0 4 9 2】

参考例 95

5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 4 9 3】

【化 1 1 6】



40

【 0 4 9 4】

参考例 89 の化合物 (728 mg, 1.88 mmol) の THF (6 mL) およびエタノール (6 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.76 mL, 3.8 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (3.8 mL) を加え水で希釈、クロロホルムで 3 回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウム上

50

で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (659 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.73-2.04 (4H, m), 3.56-3.78 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.02-4.10 (1H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 7.29-7.37 (1H, m), 7.57-7.71 (2H, m), 7.92-7.99 (1H, m), 13.20 (1H, br s).

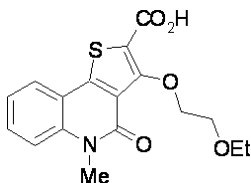
【0495】

参考例 9 6

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0496】

【化117】



【0497】

参考例 9 0 の化合物 (826 mg, 2.20 mmol) の THF (7 mL) およびエタノール (7 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.88 mL, 4.4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌した後 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 mL, 22 mmol) を追加して 50°C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸を加えて酸性にし、水で希釈、沈殿した固体をろ取、水洗、風乾させて表題化合物 (719 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.03 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.58-7.71 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.21 (1H, br s).

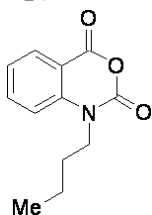
【0498】

参考例 9 7

1-ブチル-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオンの製造

【0499】

【化118】



【0500】

イサト酸無水物 (8.16 g, 50.0 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66%油性、2.00 g, 55 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。得られた混合物に 1-ヨードブタン (8.5 mL, 75 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 64 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回洗浄、減圧濃縮して表題化合物 (10.5 g) を得、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (2H, sext, $J = 7.4$ Hz), 1.69-1.81 (2H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.75 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.4, 1.7$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz).

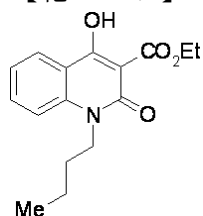
【0501】

参考例 9 8

1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0502】

【化 1 1 9】



【 0 5 0 3】

マロン酸ジエチル(12.0 g, 74.9 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (66%油性、2.00 g, 55 mmol) を加え同温で10分間攪拌した。得られた混合物に参考例 9 7 の化合物 (10.5 g) の DMF (20 mL) 溶液を滴下し、120℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に氷水を加えて得られた水層をジエチルエーテルで洗浄した。この水層を氷冷下5規定塩酸 (12 mL) で弱酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/2) により精製して表題化合物 (9.96 g, 69%、2工程) を固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.482 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.485 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.64-1.76 (2H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 8.6, 7.4, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.3, 1.6 Hz), 14.20 (1H, s).

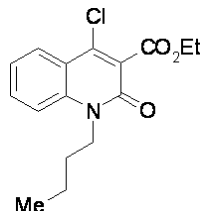
【 0 5 0 4】

参考例 9 9

1-ブチル-4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 0 5】

【化 1 2 0】



【 0 5 0 6】

参考例 9 8 の化合物 (9.73 g, 33.6 mmol) およびオキシ塩化リン (4.7 mL, 50 mmol) の混合物を110℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、氷水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、および水 (2回) で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/9~1/3) に供した後、目的物質を含む画分を合わせ、1規定水酸化ナトリウム溶液および水 (2回) で洗浄、不溶物をろ去後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (6.07 g, 59%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42-1.56 (2H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 8.1, 7.2, 0.9 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, J = 8.7, 7.2, 1.4 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz).

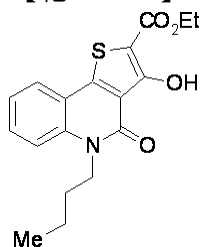
【 0 5 0 7】

参考例 1 0 0

5-ブチル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 0 8】

【化 1 2 1】



【 0 5 0 9】

ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (16.0 g, 47 mmol) をエタノール (45 mL) で希釈し、得られた溶液にチオグリコール酸エチル (6.2 mL, 55 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。この混合物に参考例 9 9 の化合物 (7.21 g, 23.4 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、氷水および2規定塩酸 (25 mL) を加えて中和、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて表題化合物 (6.44 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.44-1.58 (2H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 4.29-4.36 (2H, m), 4.41 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.32 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.2, 0.9$ Hz), 7.43-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.6$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 10.81 (1H, s)。

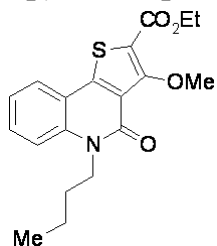
【 0 5 1 0】

参考例 1 0 1

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 1 1】

【化 1 2 2】



【 0 5 1 2】

参考例 1 0 0 の化合物 (3.11 g, 9.00 mmol) のDMF (30 mL) 懸濁液にDBU (1.62 mL, 10.8 mmol) を加え、得られた溶液にヨードメタン (1.12 mL, 18.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で14時間攪拌し、水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および0.5規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、セライト (商品名) を用いてろ過後さらに水で2回洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 (1.03 g, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.69-1.81 (2H, m), 4.14 (3H, s), 4.28-4.36 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.4$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz)。

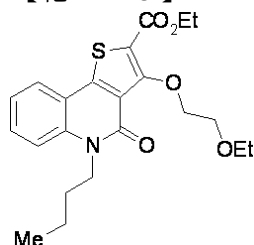
【 0 5 1 3】

参考例 1 0 2

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 1 4】

【化 1 2 3】



【 0 5 1 5】

参考例 1 0 0 の化合物 (1.14 g, 3.30 mmol) の DMF (20 mL) 懸濁液に DBU (1.48 mL, 9.90 mmol) を加え、得られた溶液に 1-ブromo-2-エトキシエタン (1.12 mL, 9.93 mmol) を加えた。得られた混合物を 60℃ で 30 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を分離、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2) により精製して表題化合物 (1.28 g, 93%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.43-1.57 (2H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 3.58 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, dd, $J = 5.6, 4.7$ Hz), 4.30 (2H, br t, $J = 7.8$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.4$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz).

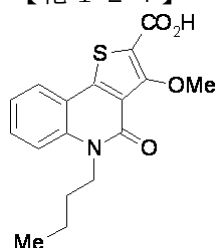
【 0 5 1 6】

参考例 1 0 3

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 5 1 7】

【化 1 2 4】



【 0 5 1 8】

参考例 1 0 1 の化合物 (1.81 g, 5.04 mmol) の THF (15 mL) およびエタノール (15 mL) 懸濁液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL, 10 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、1 規定塩酸 (15 mL) と酢酸エチルを加え、沈殿した固体をろ取、水および酢酸エチルで洗浄して固体を得た。さらに、ろ液を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣と先に得られた固体を合わせ、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (1.43 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (2H, sext, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.95-8.00 (1H, m).

【 0 5 1 9】

参考例 1 0 4

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 5 2 0】

10

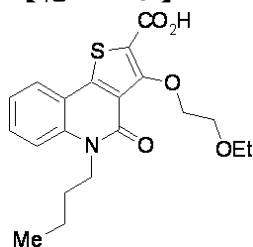
20

30

40

50

【化 1 2 5】



【 0 5 2 1】

参考例 1 0 2 の化合物 (1.16 g, 2.78 mmol) の THF (9 mL) およびエタノール (9 mL) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.12 mL, 5.6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌した後 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.48 mL, 22 mmol) を追加して 50°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を水洗、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで結晶化させて表題化合物 (965 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.43 (2H, sext, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.68 (2H, m), 3.43 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.24-4.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.59-7.71 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 13.20 (1H, br s).

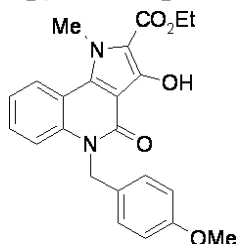
【 0 5 2 2】

参考例 1 0 5

3-ヒドロキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 2 3】

【化 1 2 6】



【 0 5 2 4】

参考例 2 5 と同様の方法により、参考例 1 0 の化合物 (19.2 g, 51.6 mmol) から 4-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル (14.7g, 63%) を白色粉末として得た。

この 4-[(2-エトキシ-2-オキソエチル)(メチル)アミノ]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル (14.73g) から参考例 2 6 と同様の方法により、題記化合物 (10.35 g, 49%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.47 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 3.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.10 (1H, s).

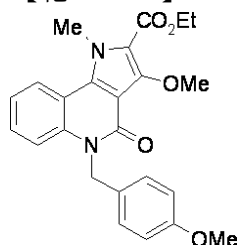
【 0 5 2 5】

参考例 1 0 6

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 2 6】

【化 1 2 7】



【 0 5 2 7】

参考例 6 と同様の方法により、参考例 1 0 5 の化合物 (10.4 g, 25.5 mmol) から題記化合物 (6.51 g, 61%) を淡黄色固体として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.26 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.51 (2H, br s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

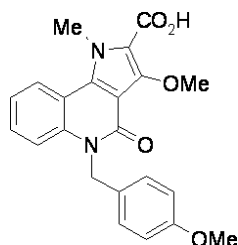
【 0 5 2 8】

参考例 1 0 7

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【 0 5 2 9】

【化 1 2 8】



【 0 5 3 0】

参考例 2 8 と同様の方法により、参考例 1 0 6 の化合物 (6.50 g, 15.5 mmol) から題記化合物 (5.67 g, 96%) を淡黄色固体として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.70 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.28 (3H, s), 5.51 (2H, br s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.46 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.90 (1H, br s).

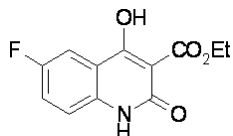
【 0 5 3 1】

参考例 1 1 0

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 3 2】

【化 1 2 9】



【 0 5 3 3】

参考例 1 と同様にして 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸エチル (10.3 g, 61.0 mmol)、マロン酸ジエチル (9.2 mL, 61.0 mmol)、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液 (21.0 g, 61.0 mmol)、およびエタノール (70 mL) から題記化合物 (8.60 g, 56%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.54 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 11.02 (1H, 50

br s), 14.31 (1H, s).

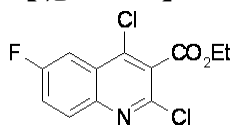
【0534】

参考例 111

2,4-ジクロロ-6-フルオロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0535】

【化130】



【0536】

10

参考例 2 と同様に参考例 110 の化合物 (2.0 g, 7.8 mmol) とオキシ塩化リン (9.0 mL) から題記化合物 (2.2 g, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.54-7.68 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz).

【0537】

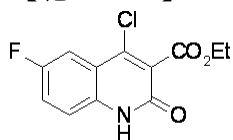
参考例 112

4-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0538】

【化131】

20



【0539】

参考例 3 と同様に参考例 111 の化合物 (2.2 g, 7.5 mmol)、酢酸ナトリウム (615 mg, 7.5 mmol) および酢酸 (20 mL) から題記化合物 (1.6 g, 79%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.51 (3H, m), 4.46-4.57 (2H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 12.36 (1H, br s).

30

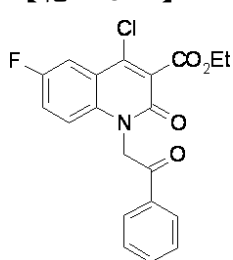
【0540】

参考例 113

4-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルの製造

【0541】

【化132】



40

【0542】

参考例 4 と同様に参考例 112 の化合物 (1.6 g, 5.9 mmol)、水素化ナトリウム (60%油性, 248 mg, 6.2 mmol)、臭化フェナシル (1.3 g, 6.5 mmol) および DMF (20 mL) から題記化合物 (1.3 g, 57%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.79 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz), 7.27-7.38 (1H, m), 7.49-7.61 (2H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz), 8.02-8.12 (2H, m).

50

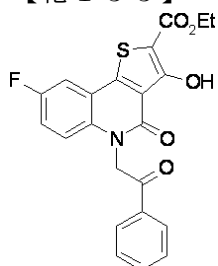
【0543】

参考例 114

8-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0544】

【化133】



10

【0545】

参考例 5 と同様にして参考例 113 の化合物 (1.3 g, 3.3 mmol)、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液 (2.3 g, 6.7 mmol)、チオグリコール酸エチル (0.97 g, 8.0 mmol) およびエタノール (14 mL) から題記化合物 (1.3 g, 94%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.02 (2H, s), 7.47-7.58 (1H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 8.11-8.21 (2H, m), 10.52 (1H, br s).

20

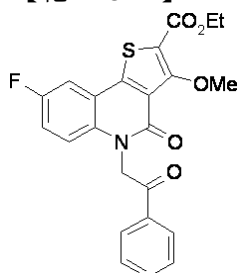
【0546】

参考例 115

8-フルオロ-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【0547】

【化134】



30

【0548】

参考例 6 と同様にして参考例 114 の化合物 (1.3 g, 3.1 mmol)、ヨードメタン (0.31 mL, 5.0 mmol)、DBU (0.75 mL, 5.0 mmol) および DMF (40 mL) から題記化合物 (880 mg, 65%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, J = 7.5 Hz), 4.12 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.84 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 9.3, 4.2 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.49-7.60 (3H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 8.03-8.15 (2H, m).

40

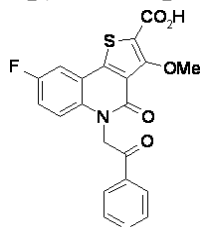
【0549】

参考例 116

8-フルオロ-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0550】

【化 1 3 5】



【 0 5 5 1】

参考例 7 と同様にして参考例 1 1 5 の化合物 (880 mg, 2.0 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 mL)、エタノール (32 mL) および THF (9.1 mL) から題記化合物 (602 mg, 73%) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.92 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.39-7.60 (2H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.91-8.01 (1H, m), 8.12-8.23 (2H, m).

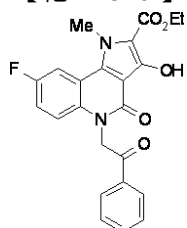
【 0 5 5 2】

参考例 1 1 7

8-フルオロ-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 5 3】

【化 1 3 6】



【 0 5 5 4】

参考例 2 5 と同様にして参考例 1 1 3 の化合物 (4.6 g, 12 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (4.5 g, 30 mmol)、トリエチルアミン (6.0 mL, 43 mmol)、エタノール (35 mL)、ナトリウムエトキシドの 20% エタノール溶液 (3.4 g, 9.9 mmol) およびエタノール (35 mL) から題記化合物 (4.1 g, 83%) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.26-4.42 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.33-7.50 (2H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 8.03-8.23 (3H, m), 9.01 (1H, br s).

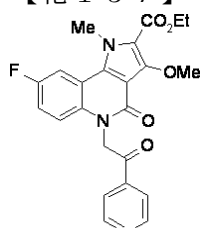
【 0 5 5 5】

参考例 1 1 8

8-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 5 6】

【化 1 3 7】



【 0 5 5 7】

参考例 1 1 7 の化合物 (3.4 g, 8.0 mmol)、ジメチル硫酸 (1.1 mL, 12 mmol)、DBU (2.4 mL, 16 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物にジメチル硫酸 (1.1 mL, 12 mmol)、DBU (2.4 mL, 16 mmol) を追加し室温で 1 日間攪拌した。さらにジメチル硫酸 (0.75 mL, 8.0 mmol)、DBU (1.8 mL, 11 mmol) を追加し、室温で 21 時間

10

20

30

40

50

攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、析出した固形物をろ取した。得られた固形物を水で洗浄し、減圧下乾燥させることで題記化合物 (2.8 g, 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.21-4.42 (5H, m), 5.96 (2H, s), 7.28-7.51 (2H, m), 7.55-7.69 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.98-8.39 (3H, m).

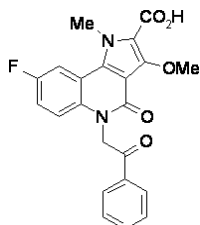
【0558】

参考例 119

8-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0559】

【化138】



【0560】

参考例 7 と同様にして参考例 118 の化合物 (2.8 g, 6.4 mmol) から題記化合物 (2.4 g, 90%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.85 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.19-7.49 (2H, m), 7.53-7.69 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.97-8.26 (3H, m).

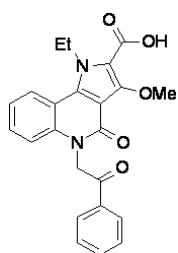
【0561】

参考例 120

1-エチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボン酸の製造

【0562】

【化139】



【0563】

参考例 4 の化合物 (1.0 g, 2.7 mmol)、N-エチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (499 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (3.8 mL, 27 mmol) の1-ブタノール (10 mL) 溶液を6時間加熱還流した。さらにN-エチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (499 mg, 3.0 mmol) を加え混合物を17時間加熱還流した。N-エチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (499 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL, 3.0 mmol) を加え、6時間加熱還流した後、さらにN-エチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (499 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL, 3.0 mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水洗し、減圧下乾燥した。得られた固体、ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (777 mg, 2.3 mmol) およびエタノール (150 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。ナトリウムエトキシドの20%エタノール溶液 (777 mg, 2.3 mmol) を追加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、5規定塩酸で中和し、30分攪拌した。沈殿する固体をろ取し、水で洗浄、減圧下乾燥した後、DMF-ジエチルエーテルで再結晶した。得られた固体とDBU (0.19 mL, 1.3 mmol) のDMF (8.0 mL) 溶液にジメチル硫酸 (0.092 mL, 0.97 mmol) を氷冷下加え、室温で14時間攪拌した。さ

10

20

30

40

50

らにDBU (0.19 mL, 1.3 mmol)、ジメチル硫酸 (0.092 mL, 0.97 mmol) を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈した。沈殿する固体をろ取り、得られた固体を水洗し、減圧下乾燥した。得られた固体と8規定水酸化ナトリウム溶液 (1.4 mL) のTHF (2.3 mL)-エタノール (8.0 mL) 混合溶液を室温で15時間攪拌した。8規定水酸化ナトリウム溶液 (0.70 mL) を追加し、3.5時間室温で攪拌した。さらに8規定水酸化ナトリウム溶液 (0.14 mL) を追加し、3時間室温で攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で中和し、減圧下濃縮した後、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄し、減圧下乾燥することで題記化合物 (180 mg, 16%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.51 (3H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.27-7.43 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 7.71-7.83 (1H, m), 8.01-8.45 (3H, m), 12.89 (1H, br s).

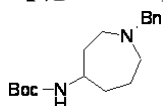
【0564】

参考例121

(1-ベンジルアゼパン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの製造

【0565】

【化140】



【0566】

1-ベンジルアゼパン-4-アミン (400 mg, 2.0 mmol) とトリエチルアミン (0.82 mL, 5.9 mmol) のTHF (5.0 mL) 溶液にジ-tert-ブチルジカルボナート (591 mg, 2.7 mmol) を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=10/90~100/0) により精製し、題記化合物 (447 mg, quant.) を無色油状物質として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.53-1.77 (5H, m), 1.78-1.93 (1H, m), 2.37-2.58 (2H, m), 2.61-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73-4.00 (1H, m), 4.92-5.27 (1H, m), 7.07-7.44 (5H, m).

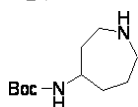
【0567】

参考例122

アゼパン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルの製造

【0568】

【化141】



【0569】

参考例121の化合物 (447 mg, 1.5 mmol) とパラジウム-カーボン (65 mg) のエタノール (10 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。パラジウム-カーボンをろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、パラジウム-カーボン (120 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。パラジウム-カーボンをろ去し、ろ液を減圧下濃縮することで題記化合物 (315 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.76 (13H, m), 1.78-2.07 (2H, m), 2.39-2.70 (1H, m), 2.71-3.04 (4H, m), 3.66-3.94 (1H, m), 4.60-5.01 (1H, m).

【0570】

参考例123

酢酸2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アゼパン-1-イル}-2-オキシエチルの製造

【0571】

10

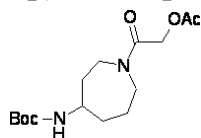
20

30

40

50

【化 1 4 2】



【 0 5 7 2】

実施例 5 4 4 と同様にして参考例 1 2 2 の化合物 (157 mg, 0.73 mmol) から題記化合物 (220 mg, 96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.37-1.55 (11H, m), 1.61-2.00 (4H, m), 2.07-2.23 (4H, m), 3.21-3.77 (4H, m), 4.35-4.59 (1H, m), 4.59-4.81 (2H, m).

10

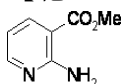
【 0 5 7 3】

参考例 1 2 4

2-アミノピリジン-3-カルボン酸メチルの製造

【 0 5 7 4】

【化 1 4 3】



【 0 5 7 5】

2-アミノピリジン-3-カルボン酸 (4.3 g, 31 mmol) のメタノール (62 mL) 溶液に硫酸 (31 mL) を氷冷下滴下し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を70℃で15時間攪拌し後、氷冷下、重曹で中和した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することで題記化合物 (4.3 g, 90%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 6.38 (2H, br s), 6.63 (1H, dd, $J = 7.8$, 4.8 Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 7.7$, 1.9 Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 4.7$, 1.9 Hz).

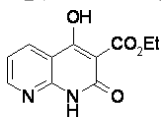
【 0 5 7 6】

参考例 1 2 5

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 7 7】

【化 1 4 4】



【 0 5 7 8】

参考例 1 と同様にして参考例 1 2 4 の化合物 (3.1 g, 21 mmol) から題記化合物 (2.6 g, 53%) を薄赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.32 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.9$, 4.7 Hz), 8.22-8.38 (1H, m), 8.60 (1H, dd, $J = 4.6$, 1.8 Hz), 11.86 (1H, s), 13.29 (1H, br s).

30

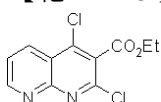
【 0 5 7 9】

参考例 1 2 6

2,4-ジクロロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【 0 5 8 0】

【化 1 4 5】



【 0 5 8 1】

参考例 2 と同様にして参考例 1 2 5 の化合物 (2.6 g, 11 mmol) から題記化合物 (2.3 g, 77%) を薄黄色固体として得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.56 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 9.21 (1H, dd, $J = 4.2, 1.9$ Hz).

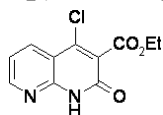
【0582】

参考例 127

4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0583】

【化146】



10

【0584】

参考例 3 と同様にして参考例 126 の化合物 (2.2 g, 8.3 mmol) から題記化合物 (1.5 g, 71%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 8.69 (1H, dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz), 12.88 (1H, br s).

【0585】

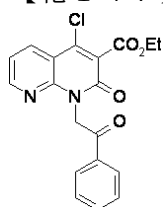
参考例 128

4-クロロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

20

【0586】

【化147】



【0587】

30

参考例 4 と同様にして参考例 127 の化合物 (1.5 g, 5.7 mmol) から題記化合物 (1.1 g, 51%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 8.02-8.12 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz).

【0588】

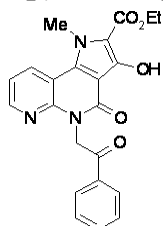
参考例 129

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸エチルの製造

40

【0589】

【化148】



【0590】

参考例 33 と同様にして参考例 128 の化合物 (1.1 g, 2.9 mmol) から題記化合物 (653 mg, 55%) を薄黄色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.36 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz), 7.45-7.58 (2H, m), 7.58-7.69 (1H, m), 8.02-8.15 (2H, m), 8.33-8.51 (2H, m), 8.70 (1H, s).

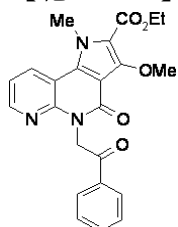
【0591】

参考例 130

3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0592】

【化149】



10

【0593】

参考例 115 と同様にして参考例 129 の化合物 (512 mg, 1.3 mmol) から題記化合物 (420 mg, 79%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.24-4.44 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz), 7.55-7.69 (2H, m), 7.68-7.82 (1H, m), 8.06-8.24 (2H, m), 8.46 (1H, dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz), 8.75 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz).

20

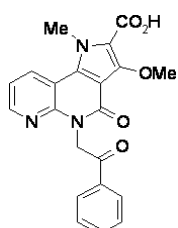
【0594】

参考例 131

3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン-2-カルボン酸の製造

【0595】

【化150】



30

【0596】

参考例 7 と同様にして参考例 130 (380 mg, 0.91 mmol) から題記化合物 (264 mg, 75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.90 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 7.54-7.68 (2H, m), 7.69-7.81 (1H, m), 8.03-8.27 (2H, m), 8.33-8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 13.04 (1H, br s).

40

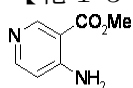
【0597】

参考例 132

4-アミノピリジン-3-カルボン酸メチルの製造

【0598】

【化151】



【0599】

参考例 124 と同様にして4-アミノピリジン-3-カルボン酸(5.0 g, 36 mmol)、硫酸(36 mL) およびメタノール (72 mL) から題記化合物 (4.9 g, 89%) を薄黄色固体として得た

50

°
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.91 (3H, s), 6.20 (2H, br s), 6.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.90 (1H, s).

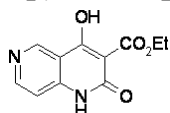
【0600】

参考例 133

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0601】

【化152】



10

【0602】

参考例 1 と同様にして参考例 132 の化合物 (4.7 g, 31 mmol) から題記化合物 (3.5 g, 49%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.92-9.09 (1H, m), 11.66 (1H, br s).

【0603】

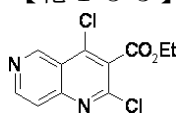
参考例 134

2,4-ジクロロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

20

【0604】

【化153】



【0605】

参考例 2 と同様にして参考例 133 の化合物 (3.5 g, 15 mmol) から題記化合物 (2.7 g, 66%) を薄黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.56 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.9, 0.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.66 (1H, d, J = 0.9 Hz).

30

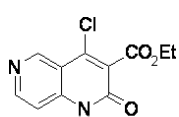
【0606】

参考例 135

4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0607】

【化154】



【0608】

40

参考例 3 と同様にして参考例 134 の化合物 (2.6 g, 9.7 mmol) から題記化合物 (733 mg, 30%) を薄茶色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.06 (1H, s), 12.72 (1H, br s).

【0609】

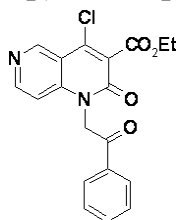
参考例 136

4-クロロ-2-オキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0610】

50

【化 1 5 5】



【0 6 1 1】

参考例 4 と同様にして参考例 1 3 5 の化合物 (710 mg, 2.8 mmol) から題記化合物 (344 mg, 33%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.73 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.49-7.63 (2H, m), 7.64-7.79 (1H, m), 7.95-8.19 (2H, m), 8.64 (1H, br s), 9.30 (1H, br s).

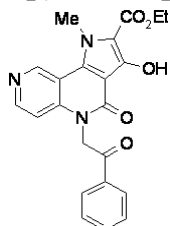
【0 6 1 2】

参考例 1 3 7

3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 6 1 3】

【化 1 5 6】



【0 6 1 4】

参考例 1 3 6 の化合物 (574 mg, 1.6 mmol)、サルコシンエチルエステル塩酸塩 (286 mg, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol)、およびエタノール (29 mL) の混合物を2.5時間加熱還流した後、さらにサルコシンエチルエステル塩酸塩 (286 mg, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.43 mL, 3.1 mmol) を加え5.5時間加熱還流した。サルコシンエチルエステル塩酸塩 (286 mg, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol) を加え46時間加熱還流した後、トリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol) を追加し、3時間加熱還流した。トリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol) を加え64時間加熱還流し、再びトリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol) を加え3時間加熱還流した後、さらにトリエチルアミン (0.65 mL, 4.7 mmol) を加え3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、20%クエン酸水溶液で酸性にし、氷冷下で30分間攪拌した。沈殿する固体をろ取り、得られた固体を水洗し、減圧下乾燥した。固形物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒およびヘキサンの洗浄することで題記化合物 (485 mg, 77%) を淡茶色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.27-4.43 (5H, m), 5.91 (2H, s), 7.42 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 8.08-8.23 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.07 (1H, br s), 9.49 (1H, s).

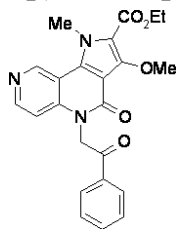
【0 6 1 5】

参考例 1 3 8

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 6 1 6】

【化 1 5 7】



【 0 6 1 7】

参考例 1 1 5 と同様にして参考例 1 3 7 の化合物 (471 mg, 1.2 mmol) から題記化合物 (313 mg, 64%) を白色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.28-4.40 (5H, m), 5.94 (2H, s), 7.43 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.59-7.69 (2H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 8.11-8.22 (2H, m), 8.51 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 9.52 (1H, s).

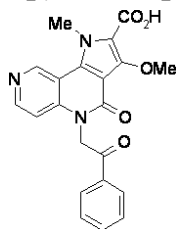
【 0 6 1 8】

参考例 1 3 9

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 6 1 9】

【化 1 5 8】



20

【 0 6 2 0】

参考例 7 と同様にして参考例 1 3 8 の化合物 (301 mg, 0.72 mmol) から題記化合物 (259 mg, 92%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.87 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.57-7.70 (2H, m), 7.71-7.83 (1H, m), 8.07-8.26 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.51 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

30

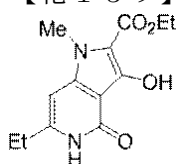
【 0 6 2 1】

参考例 1 4 0

6-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 6 2 2】

【化 1 5 9】



40

【 0 6 2 3】

参考例 4 0 と同様の方法により、参考例 3 8 の化合物 (5.00 g, 21.8 mmol) から題記化合物 (4.87 g, 85%) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.39-2.49 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.25 (1H, s), 8.87 (1H, br s), 10.81 (1H, br s).

【 0 6 2 4】

参考例 1 4 1

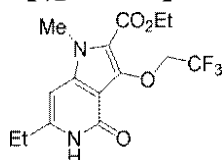
6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ

50

[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0625】

【化160】



【0626】

参考例140の化合物(200 mg, 0.757 mmol)、炭酸セシウム(271 mg, 0.832 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル(0.109 mL, 0.757 mmol)、ジメチルスルホキシド(2.0 mL)およびDMF(2.0 mL)の混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(161 mg, 61%)を白色固体として得た。

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.51-2.56 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.97 (2H, q, J = 9.3 Hz), 6.38 (1H, s), 11.06 (1H, br s).

【0627】

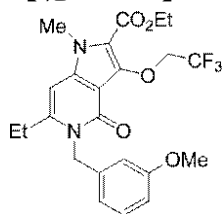
参考例142

6-エチル-5-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

20

【0628】

【化161】



【0629】

30

参考例141の化合物(500 mg, 1.44 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(180 mg, 1.87 mmol)、臭化リチウム(250 mg, 2.88 mmol)、1-(クロロメチル)-3-メトキシベンゼン(0.313 mL, 2.16 mmol)、DME(8.0 mL)およびDMF(2.0 mL)の混合物を60℃で13時間攪拌した。反応混合物に水(50 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=3/97~70/30)により精製し、題記化合物(508 mg, 76%)を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.14-1.36 (6H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.89 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.28 (2H, br s), 6.44-6.67 (3H, m), 6.74-6.95 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz).

40

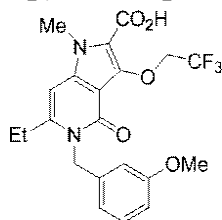
【0630】

参考例143

6-エチル-5-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0631】

【化 1 6 2】



【 0 6 3 2】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 4 2 の化合物 (508 mg, 1.09 mmol) から題記化合物 (333 mg, 66%) を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.87 (2H, q, J = 9.4 Hz), 5.30 (2H, br s), 6.43-6.67 (3H, m), 6.81 (1H, dd, J = 7.9, 2.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 12.70 (1H, br s).

【 0 6 3 3】

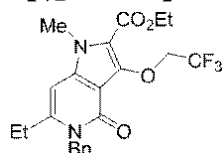
参考例 1 4 4

5-ベンジル-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 6 3 4】

【化 1 6 3】

20



【 0 6 3 5】

参考例 1 4 2 と同様の方法により、参考例 1 4 1 の化合物 (400 mg, 1.16 mmol) および臭化ベンジル (0.207 mL, 1.74 mmol) から題記化合物 (312 mg, 62%) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.89 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.34 (2H, br s), 6.54 (1H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.28-7.36 (2H, m).

30

【 0 6 3 6】

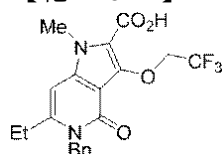
参考例 1 4 5

5-ベンジル-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 6 3 7】

【化 1 6 4】

40



【 0 6 3 8】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 4 4 の化合物 (312 mg, 0.715 mmol) から題記化合物 (213 mg, 73%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 4.87 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.34 (2H, br s), 6.52 (1H, s), 7.01-7.10 (2H, m), 7.17-7.39 (3H, m), 12.73 (1H, br s).

【 0 6 3 9】

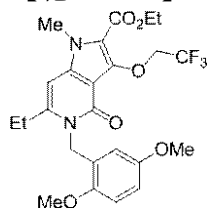
参考例 1 4 6

50

5-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0640】

【化165】



10

【0641】

参考例142と同様の方法により、参考例141の化合物(400 mg, 1.16 mmol)および2-(クロロメチル)-1,4-ジメトキシベンゼン(325 mg, 1.74 mmol)から題記化合物(121 mg, 21%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.53-2.61 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.87 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.19 (2H, br s), 5.93 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0642】

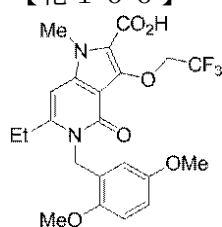
参考例147

20

5-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0643】

【化166】



30

【0644】

参考例149と同様の方法により、参考例146の化合物(121 mg, 0.244 mmol)から題記化合物(82.7 mg, 72%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.52-2.60 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.19 (2H, br s), 5.92 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.74 (1H, br s).

【0645】

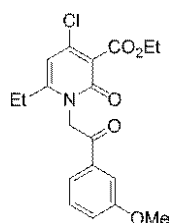
参考例148

4-クロロ-6-エチル-1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

40

【0646】

【化167】



【0647】

50

参考例 1 4 2 と同様の方法により、参考例 3 8 の化合物(1.00 g, 4.35 mmol)および2-プロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(1.99 g, 8.71 mmol)から題記化合物(879 mg, 5 3%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.61 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (1H, m).

【0 6 4 8】

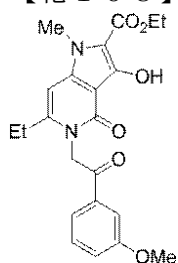
参考例 1 4 9

6-エチル-3-ヒドロキシ-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

10

【0 6 4 9】

【化 1 6 8】



【0 6 5 0】

20

参考例 4 0 と同様の方法により、参考例 1 4 8 の化合物(879 mg, 2.33 mmol) から題記化合物(526 mg, 55%)を緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.54 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.26-7.36 (1H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.89 (1H, br s).

【0 6 5 1】

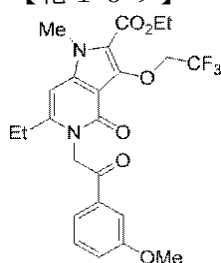
参考例 1 5 0

6-エチル-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

30

【0 6 5 2】

【化 1 6 9】



40

【0 6 5 3】

参考例 1 4 9 の化合物(470 mg, 1.14 mmol)、炭酸セシウム(446 mg, 1.37 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル(0.197 mL, 1.37 mmol)、およびDMF(4.7 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水、ジイソプロピルエーテルおよびエタノールで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(423 mg, 75%)を緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.83-3.90 (6H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.83 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.27-7.34 (1H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 7.68-7.76 (1H, m).

50

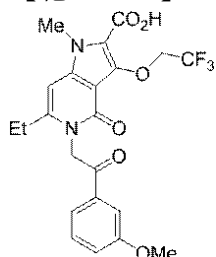
【0654】

参考例151

6-エチル-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0655】

【化170】



10

【0656】

参考例49と同様の方法により、参考例150の化合物(370 mg, 0.748 mmol)から題記化合物(300 mg, 86%)を茶色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.83-3.91 (6H, m), 4.82 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.60 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.26-7.37 (1H, m), 7.47-7.62 (2H, m), 7.67-7.83 (1H, m), 12.70 (1H, br s).

【0657】

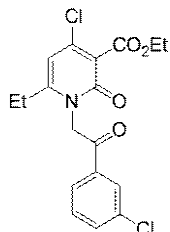
20

参考例152

4-クロロ-1-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-6-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0658】

【化171】



30

【0659】

参考例142と同様の方法により、参考例38の化合物(1.50 g, 6.53 mmol)および2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン(2.02 g, 8.65 mmol)から題記化合物(486 mg, 29%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.61 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.59-7.70 (1H, m), 7.77-7.86 (1H, m), 8.00-8.07 (1H, m), 8.08-8.17 (1H, m).

【0660】

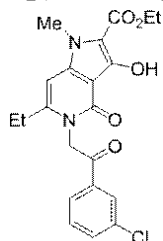
参考例153

40

5-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-6-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0661】

【化 1 7 2】



【 0 6 6 2】

参考例 4 0 と同様の方法により、参考例 1 5 2 の化合物 (486 mg, 1.27 mmol) から題記化合物 (460 mg, 87%) を緑色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.53 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.61-7.68 (1H, m), 7.80 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.0, 0.9$ Hz), 8.05 (1H, dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 8.13 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.90 (1H, s).

【 0 6 6 3】

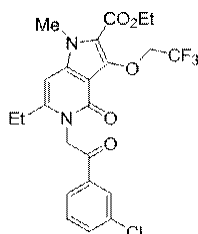
参考例 1 5 4

5-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-6-エチル-1-メチル-4-オキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 6 6 4】

20

【化 1 7 3】



【 0 6 6 5】

参考例 1 5 0 と同様の方法により、参考例 1 5 3 の化合物 (460 mg, 1.10 mmol) から題記化合物 (348 mg, 63%) を緑色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.83 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.61-7.69 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 8.14 (1H, t, $J = 1.7$ Hz).

【 0 6 6 6】

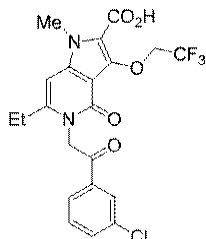
参考例 1 5 5

5-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-6-エチル-1-メチル-4-オキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 6 6 7】

【化 1 7 4】

40



【 0 6 6 8】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 5 4 の化合物 (348 mg, 0.698 mmol) から題記化合物 (192 mg, 59%) を茶色粉末として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.81 (2H, q, $J = 9.2$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.58-7.71 (1H, m), 7.76-7.86 (1H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.14 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 12.72 (1H, br s).

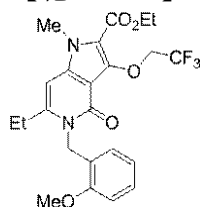
【0669】

参考例 156

6-エチル-5-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0670】

【化175】



【0671】

参考例 142 と同様の方法により、参考例 141 の化合物 (400 mg, 1.16 mmol) および 1-(クロロメチル)-2-メトキシベンゼン (272 mg, 1.74 mmol) から題記化合物 (138 mg, 26%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.53-2.61 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.86 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.22 (2H, br s), 6.41 (1H, dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 6.57 (1H, s), 6.82 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 7.01-7.09 (1H, m), 7.18-7.28 (1H, m).

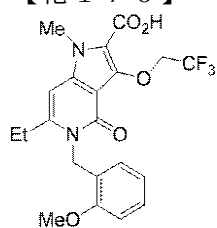
【0672】

参考例 157

6-エチル-5-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0673】

【化176】



【0674】

参考例 49 と同様の方法により、参考例 156 の化合物 (138 mg, 0.296 mmol) から題記化合物 (104 mg, 80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.53-2.60 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.84 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.22 (2H, br s), 6.40 (1H, dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.82 (1H, td, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 7.00-7.11 (1H, m), 7.16-7.31 (1H, m), 12.72 (1H, br s).

【0675】

参考例 158

6-エチル-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0676】

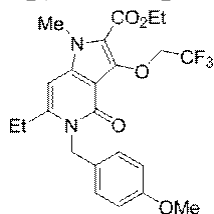
10

20

30

40

【化 1 7 7】



【 0 6 7 7】

参考例 1 4 2 と同様の方法により、参考例 1 4 1 の化合物 (300 mg, 0.866 mmol) および 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (0.175 mL, 1.30 mmol) から題記化合物 (175 mg, 4 10 3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.90 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.26 (2H, br s), 6.51 (1H, s), 6.82-6.92 (2H, m), 6.97-7.08 (2H, m).

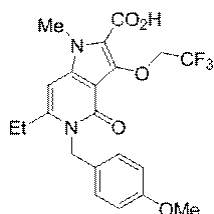
【 0 6 7 8】

参考例 1 5 9

6-エチル-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【 0 6 7 9】

【化 1 7 8】



【 0 6 8 0】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 5 8 の化合物 (175 mg, 0.375 mmol) から題記化合物 (157 mg, 96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.26 (2H, br s), 6.49 (1 H, s), 6.81-6.92 (2H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 12.70 (1H, br s).

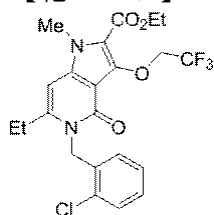
【 0 6 8 1】

参考例 1 6 0

5-(2-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【 0 6 8 2】

【化 1 7 9】



【 0 6 8 3】

参考例 1 4 2 と同様の方法により、参考例 1 4 1 の化合物 (400 mg, 1.16 mmol) および 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン (0.226 mL, 1.74 mmol) から題記化合物 (163 mg, 30%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz)

10

20

30

40

50

, 2.53-2.62 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.86 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.32 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 6.62 (1H, s), 7.21-7.33 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz).

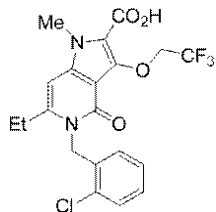
【0684】

参考例161

5-(2-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0685】

【化180】



10

【0686】

参考例49と同様の方法により、参考例160の化合物(163 mg, 0.346 mmol)から題記化合物(138 mg, 90%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.52-2.62 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.83 (2H, q, J = 9.3 Hz), 5.32 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 6.60 (1H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 12.76 (1H, br s).

20

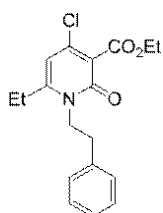
【0687】

参考例162

4-クロロ-6-エチル-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルの製造

【0688】

【化181】



30

【0689】

参考例142と同様の方法により、参考例38の化合物(2.00 g, 8.71 mmol)および(2-ブロモエチル)ベンゼン(1.77 mL, 11.3 mmol)から題記化合物(480 mg, 16%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.30 (1H, s), 7.19-7.28 (3H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

40

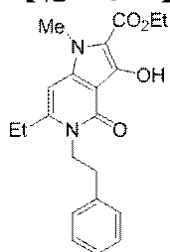
【0690】

参考例163

6-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0691】

【化 1 8 2】



【0 6 9 2】

参考例 4 0 と同様の方法により、参考例 1 6 2 の化合物 (480 mg, 1.44 mmol) から題記化合物 (481 mg, 80%) を白色粉末として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.80-2.94 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.01-4.16 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.34 (1H, s), 7.11-7.41 (5H, m), 8.94 (1H, br s).

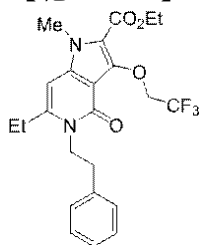
【0 6 9 3】

参考例 1 6 4

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 6 9 4】

【化 1 8 3】



20

【0 6 9 5】

参考例 1 5 0 と同様の方法により、参考例 1 6 3 の化合物 (482 mg, 1.31 mmol) から題記化合物 (185 mg, 31%) を白色粉末として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.67 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.90 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.15-7.38 (5H, m).

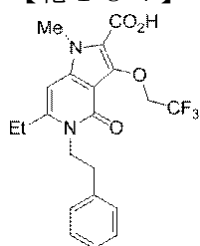
【0 6 9 6】

参考例 1 6 5

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0 6 9 7】

【化 1 8 4】



40

【0 6 9 8】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 6 4 の化合物 (185 mg, 0.411 mmol) から題記化合物 (143 mg, 83%) を茶色粉末として得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.81-2.94 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.30 (2H, m), 4.89 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 6.44 (1H, s), 7.09-7.48 (5H, m), 12.67 (1H, br s).

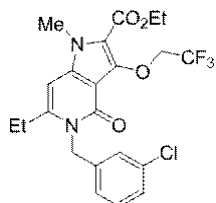
【0699】

参考例 166

5-(3-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0700】

【化185】



10

【0701】

参考例 142 と同様の方法により、参考例 141 の化合物 (400 mg, 1.16 mmol) および 1-クロロ-3-(クロロメチル)ベンゼン (357 mg, 1.74 mmol) から題記化合物 (325 mg, 60%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.88 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.33 (2H, br s), 6.56 (1H, s), 6.96-7.05 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.27-7.43 (2H, m).

20

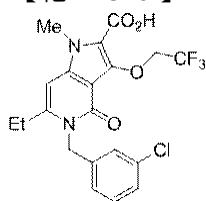
【0702】

参考例 167

5-(3-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0703】

【化186】



30

【0704】

参考例 49 と同様の方法により、参考例 166 の化合物 (325 mg, 0.690 mmol) から題記化合物 (281 mg, 92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.86 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.34 (2H, br s), 6.54 (1H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.26-7.43 (2H, m), 12.74 (1H, s).

40

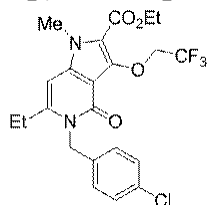
【0705】

参考例 168

5-(4-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0706】

【化 1 8 7】



【0 7 0 7】

参考例 1 4 2 と同様の方法により、参考例 1 4 1 の化合物 (400 mg, 1.16 mmol) および 1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン (357 mg, 1.74 mmol) から題記化合物 (213 mg, 39%) を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.88 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.32 (2H, br s), 6.55 (1H, s), 7.03-7.16 (2H, m), 7.66-7.43 (2H, m).

【0 7 0 8】

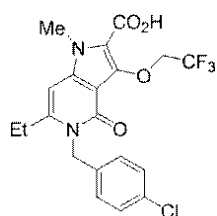
参考例 1 6 9

5-(4-クロロベンジル)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0 7 0 9】

20

【化 1 8 8】



【0 7 1 0】

参考例 4 9 と同様の方法により、参考例 1 6 8 の化合物 (213 mg, 0.452 mmol) から題記化合物 (188 mg, 94%) を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.86 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.32 (2H, br s), 6.53 (1H, s), 7.01-7.20 (2H, m), 7.28-7.49 (2H, m), 12.75 (1H, br s).

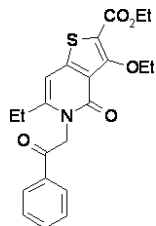
【0 7 1 1】

参考例 1 7 0

3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 7 1 2】

【化 1 8 9】



40

【0 7 1 3】

参考例 5 と同様の方法により、参考例 3 9 の化合物 (3.6 g, 10.3 mmol)、チオグリコール酸エチル (14.4 mL, 103 mmol) およびトリエチルアミン (2.3 mL, 20.6 mmol) から 6-エチル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルを得た。この 6-エチル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(2-オ

50

キソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (1.8 g, 4.7 mmol) から、参考例 43 と同様の方法により、題記化合物 (900 mg, 47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.23-1.36 (6H, m), 2.61 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.65 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 8.12 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0714】

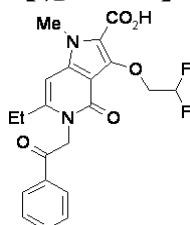
参考例 171

3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

10

【0715】

【化190】



【0716】

20

参考例 56 と同様の方法により、参考例 40 の化合物 (500 mg, 1.31 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2-ジフルオロエチル (336 mg, 1.57 mmol) および炭酸セシウム (554 mg, 1.70 mmol) から 3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルを得た。この 3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (400 mg, 0.90 mmol) から参考例 59 と同様の方法により、題記化合物 (314 mg, 83%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.40 (2H, td, $J = 14.6, 1.2$ Hz), 5.60 (2H, s), 6.26 (1H, tt, $J = 55.0, 3.9$ Hz), 6.77 (1H, s), 7.58-7.76 (3H, m), 8.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 12.50-12.70 (1H, br).

30

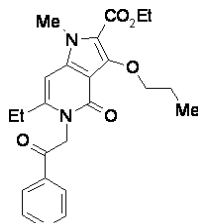
【0717】

参考例 172

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0718】

【化191】



40

【0719】

参考例 56 と同様の方法により、参考例 40 の化合物 (191 mg, 0.50 mmol)、硫酸ジプロピル (364 mg, 2.0 mmol)、炭酸カリウム (414 mg, 3.0 mmol) およびアセトン (20 mL) から題記化合物 (177 mg, 83 %) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 2.51 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (3H,

50

s), 4.21 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.59 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.47-7.56 (2H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

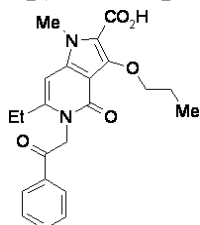
【0720】

参考例173

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0721】

【化192】



10

【0722】

参考例59と同様の方法により、参考例172の化合物(274 mg, 0.65 mmol)から題記化合物(237 mg, 93%)を薄黄色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.58 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 12.42 (1H, s).

20

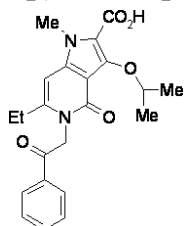
【0723】

参考例174

6-エチル-1-メチル-3-(1-メチルエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0724】

【化193】



30

【0725】

参考例56と同様の方法により、参考例40の化合物(574 mg, 1.50 mmol)、炭酸カリウム (1.04 g, 7.5 mmol)、および硫酸ジイソプロピル (1.37 g, 7.5 mmol)から6-エチル-1-メチル-3-(1-メチルエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (291 mg, 46%)を薄紫色粉末として得た。この6-エチル-1-メチル-3-(1-メチルエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (267 mg, 0.63 mmol)から参考例59と同様の方法により、題記化合物(242 mg, 97%)を無色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.13-1.23 (9H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.84 (3H, s), 4.65-4.80 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 12.29 (1H, s).

【0726】

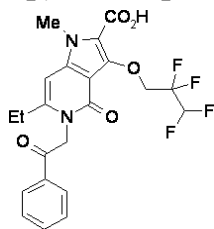
参考例175

6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0727】

50

【化 1 9 4】



【0 7 2 8】

参考例 1 5 0 と同様の方法により、参考例 4 0 の化合物 (382 mg, 1.00 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,3,3-テトラフルオロプロピル (913 mg, 3.46 mmol)、炭酸セシウム (391 mg, 1.20 mmol) および DMF (10 mL) から 6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (460 mg, 93%) を灰色粉末として得た。この 6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチル (348 mg, 0.70 mmol) から参考例 5 9 と同様の方法により、題記化合物 (310 mg, 95%) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.70 (2H, t, $J = 13.1$ Hz), 5.62 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.73 (1H, tt, $J = 52.6, 6.1$ Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.07-8.17 (2H, m), 12.93 (1H, br s).

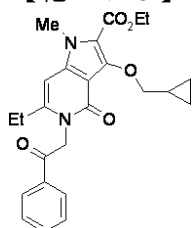
【0 7 2 9】

参考例 1 7 6

3-(シクロプロピルメトキシ)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルの製造

【0 7 3 0】

【化 1 9 5】



【0 7 3 1】

参考例 1 5 0 と同様の方法により、参考例 4 0 の化合物 (382 mg, 1.00 mmol)、炭酸セシウム (358 mg, 1.10 mmol)、メタンスルホン酸 シクロプロピルメチル (750 mg, 5.00 mmol) および DMF (10 mL) から題記化合物 (65 mg, 15 %) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.29-0.36 (2H, m), 0.49-0.57 (2H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.51 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.47-7.55 (2H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.02-8.10 (2H, m).

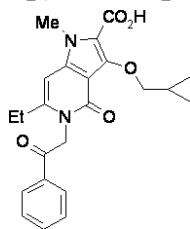
【0 7 3 2】

参考例 1 7 7

3-(シクロプロピルメトキシ)-6-エチル-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸の製造

【0 7 3 3】

【化 1 9 6】



【0 7 3 4】

参考例 5 9 と同様の方法により、参考例 1 7 6 の化合物 (144 mg, 0.33 mmol) から題記化合物 (112 mg, 83%) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.17-0.27 (2H, m), 0.39-0.48 (2H, m), 1.03-1.22 (1 H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.56 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.94 (2 H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.58 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.56-7.65 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m), 12.43 (1H, br s).

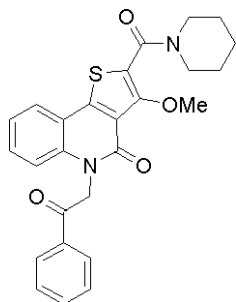
【0 7 3 5】

実施例 1

3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【0 7 3 6】

【化 1 9 7】



20

【0 7 3 7】

参考例 7 の化合物の DMF 溶液 (0.10 M, 0.600 mL, 60 μmol) を DMF (0.200 mL) で希釈し、ピペリジンの DMF 溶液 (1.0 M, 0.063 mL, 63 μmol) および HOBt と WSCD の 1:1 混合物の DMF 溶液 (0.50 M, 0.126 mL, 63 μmol) を加えた。得られた混合物を室温で 13 時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して題記化合物 (8.5 mg, 31%) を得た。

30

LC/MS 461 ($\text{M}+\text{H}$).

【0 7 3 8】

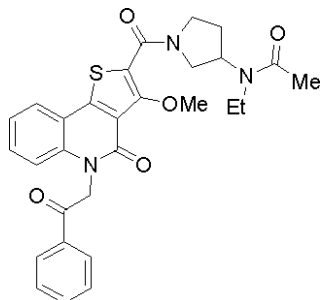
実施例 2

N-エチル-N-(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミドの製造

40

【0 7 3 9】

【化 1 9 8】



50

【0740】

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物とN-エチル-N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから題記化合物を得た。

LC/MS 532 (M+H).

【0741】

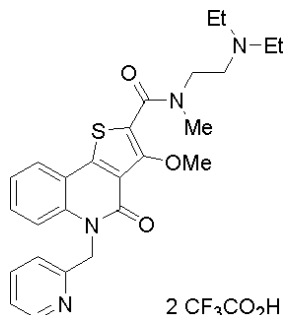
実施例3

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【0742】

10

【化199】



【0743】

20

参考例19の化合物のDMF溶液 (0.12 M, 0.40 mL, 48 μ mol) にN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンのDMF溶液 (0.66 M, 0.10 mL, 63 μ mol) およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μ mol) を加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して題記化合物 (33.2 mg, 98%) を得た。

LC/MS 479 (M+H).

【0744】

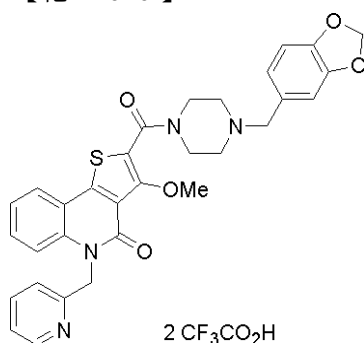
実施例4

2-[4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

30

【0745】

【化200】



40

【0746】

実施例3と同様の方法で、参考例19の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)ピペラジンから題記化合物を得た。

LC/MS 569 (M+H).

【0747】

実施例5

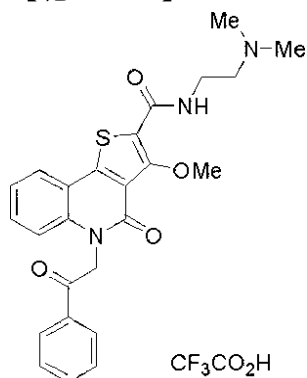
N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4

50

,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0748】

【化201】



10

【0749】

参考例7の化合物のDMF溶液 (0.15 M, 0.40 mL, 60 μ mol) にN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンのDMF溶液 (0.66 M, 0.10 mL, 63 μ mol) およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μ mol) を加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して題記化合物 (25.2 mg, 73%) を得た。

20

LC/MS 464 (M+H).

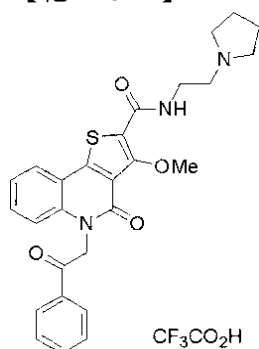
【0750】

実施例6

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0751】

【化202】



30

【0752】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と2-ピロリジン-1-イルエタンアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 490 (M+H).

40

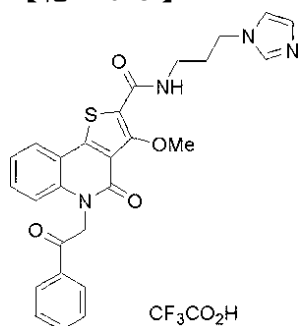
【0753】

実施例7

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0754】

【化 2 0 3】



10

【 0 7 5 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 501 (M+H).

【 0 7 5 6】

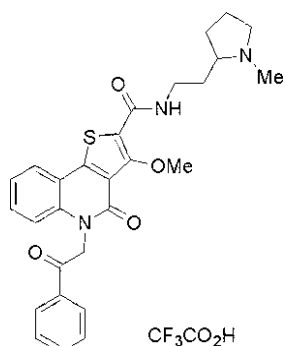
実施例 8

3-メトキシ-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 5 7】

20

【化 2 0 4】



30

【 0 7 5 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタンアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 504 (M+H).

【 0 7 5 9】

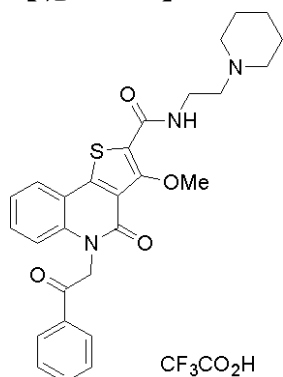
実施例 9

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 6 0】

【化 2 0 5】

40



50

【0761】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と2-ピペリジン-1-イルエタンアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 504 (M+H).

【0762】

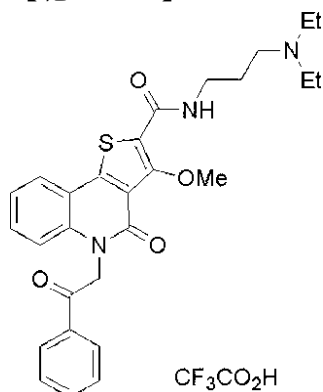
実施例10

N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0763】

【化206】

10



20

【0764】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物とN,N-ジエチルプロパン-1,3-ジアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 506 (M+H).

【0765】

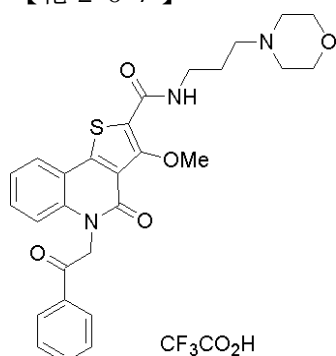
実施例11

3-メトキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0766】

【化207】

30



40

【0767】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と3-モルホリン-4-イルプロパン-1-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 520 (M+H).

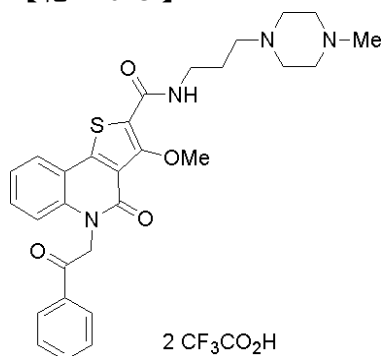
【0768】

実施例12

3-メトキシ-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【0769】

【化 2 0 8】



【 0 7 7 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 533 (M+H).

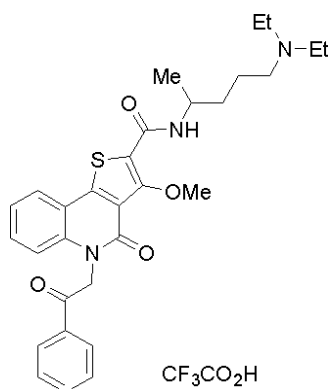
【 0 7 7 1】

実施例 1 3

N-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 7 2】

【化 2 0 9】



【 0 7 7 3】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と N¹,N¹-ジエチルペンタン-1,4-ジアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 534 (M+H).

【 0 7 7 4】

実施例 1 4

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 7 5】

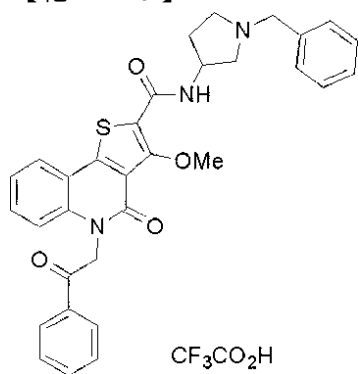
10

20

30

40

【化 2 1 0】



10

【0 7 7 6】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-ベンジルピロリジン-3-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 552 (M+H) .

【0 7 7 7】

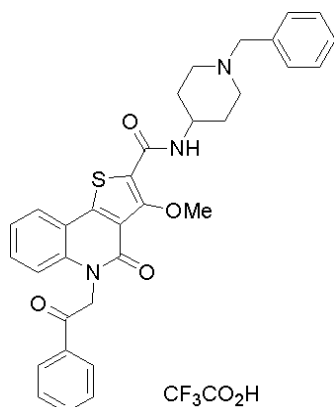
実施例 1 5

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0 7 7 8】

20

【化 2 1 1】



30

【0 7 7 9】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-ベンジルピペリジン-4-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 566 (M+H) .

【0 7 8 0】

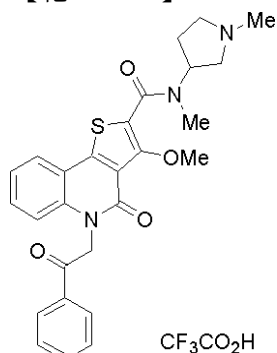
実施例 1 6

3-メトキシ-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【0 7 8 1】

【化 2 1 2】



【 0 7 8 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから題記化合物を得た。

LC/MS 490 (M+H) .

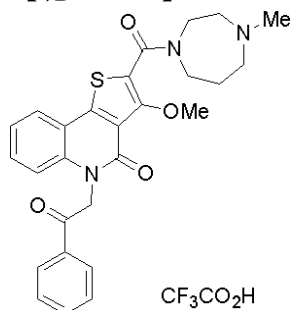
【 0 7 8 3】

実施例 1 7

3-メトキシ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 8 4】

【化 2 1 3】



【 0 7 8 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-メチル-1,4-ジアゼパンから題記化合物を得た。

LC/MS 490 (M+H) .

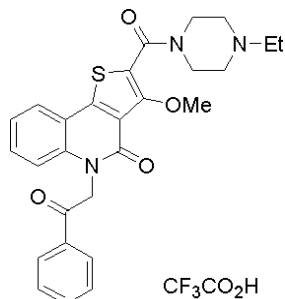
【 0 7 8 6】

実施例 1 8

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 7 8 7】

【化 2 1 4】



【 0 7 8 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-エチルピペラジンから題記化合物を得た。

LC/MS 490 (M+H) .

10

20

30

40

50

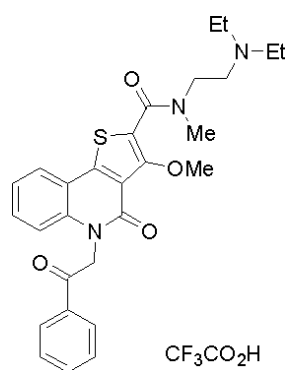
【0789】

実施例 19

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0790】

【化215】



10

【0791】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから題記化合物を得た。

20

LC/MS 506 (M+H).

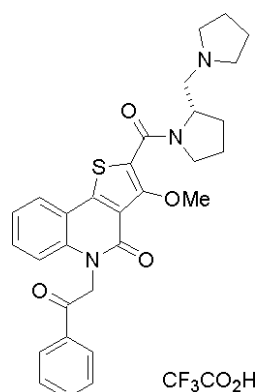
【0792】

実施例 20

3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-{[(2S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【0793】

【化216】



30

【0794】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジンから題記化合物を得た。

40

LC/MS 530 (M+H).

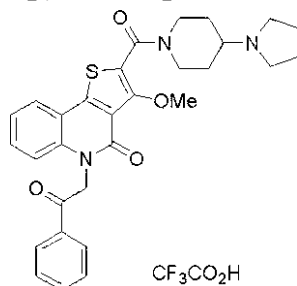
【0795】

実施例 21

3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【0796】

【化 2 1 7】



【0 7 9 7】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 4-ピロリジン-1-イルピペリジンから題記化合物を得た。

LC/MS 530 (M+H).

【0 7 9 8】

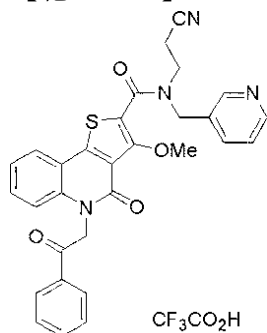
実施例 2 2

N-(2-シアノエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0 7 9 9】

【化 2 1 8】

20



【0 8 0 0】

30

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロパンニトリルから題記化合物を得た。

LC/MS 537 (M+H).

【0 8 0 1】

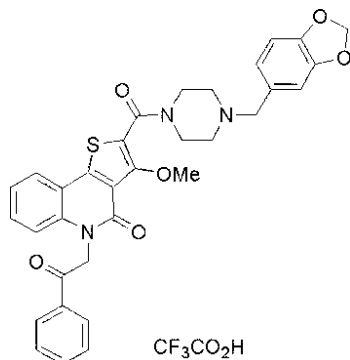
実施例 2 3

2-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【0 8 0 2】

【化 2 1 9】

40



50

【0803】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジンから題記化合物を得た。

LC/MS 596 (M+H).

【0804】

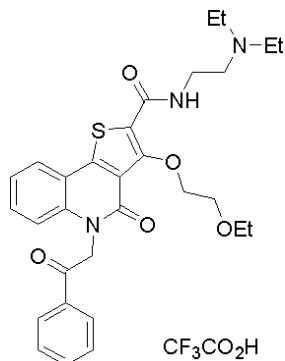
実施例24

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【0805】

10

【化220】



20

【0806】

実施例5と同様の方法で、参考例21の化合物とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから題記化合物を得た。

LC/MS 550 (M+H).

【0807】

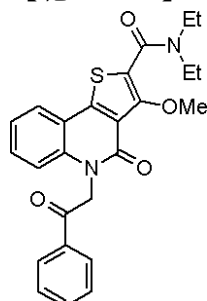
実施例25

N,N-ジエチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0808】

30

【化221】



【0809】

40

参考例7の化合物(130 mg, 0.33 mmol)、ジエチルアミン(36 mg, 0.49 mmol)およびHOBt (67 mg, 0.49 mmol)のDMF (4 mL)溶液に氷冷下WSCD (94 mg, 0.49 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、得られた油状物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶し、題記化合物(104 mg, 70%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.15 (6H, t, J = 7.1 Hz), 3.39-3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, td, J = 8.7, 1.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.9

50

6 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

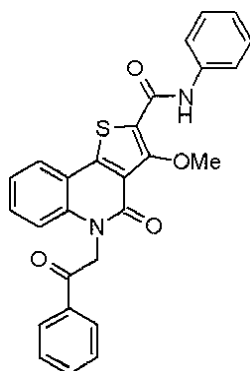
【0810】

実施例 26

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-フェニル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0811】

【化222】



10

【0812】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) およびアニリン (48 μ L, 0.51 mmol) から題記化合物 (163 mg, 63%) を淡橙色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 4.15 (3H, s), 6.02 (2H, s), 7.12-7.21 (1H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.56-7.70 (3H, m), 7.71-7.82 (3H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 8.14-8.24 (2H, m), 9.74 (1H, s).

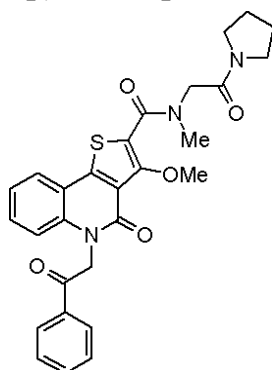
【0813】

実施例 27

3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0814】

【化223】



30

【0815】

実施例 120 の化合物 (400 mg, 0.81 mmol) と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) の THF (10 mL) - エタノール (5 mL) の混合溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 規定塩酸 (10 mL) を加え中和した後、減圧下濃縮した。残渣を飽和食塩水と酢酸エチルで分配し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより、N-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}-N-メチルグリシン (380 mg, 100%) を白色固体として得た。

40

この N-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}-N-メチルグリシン (190 mg, 0.41 mmol) およびピロリジン (44 mg, 0.61 mmol) から実施例 25 と同様の方法により題記化合物 (84 mg, 40%) を白

50

色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.75-2.05 (4H, m), 3.20 (1H, s), 3.27 (2H, s), 3.45-3.56 (4H, m), 4.01 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.23 (0.6H, br s), 4.29 (1.4H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 8.10-8.12 (2H, m).

【0816】

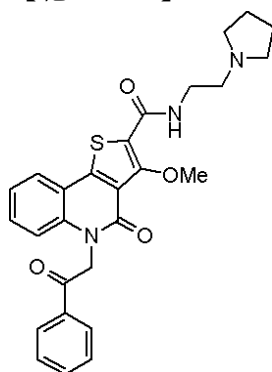
実施例 28

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

10

【0817】

【化224】



20

【0818】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (1.85 g, 4.69 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (642 mg, 5.63 mmol) から題記化合物 (1.54g, 67%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.72 (4H, br s), 2.45-2.60 (4H, br), 2.64 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.01 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.70 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.16-8.19 (3H, m).

30

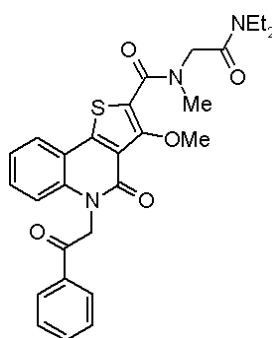
【0819】

実施例 29

N-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0820】

【化225】



40

【0821】

実施例 25 と同様の方法により、実施例 27 で得られた N-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}-N-メチルグリシン (190 mg, 0.41 mmol) と ジエチルアミン (45 mg, 0.61 mmol) から題記化合物 (124 mg, 58%) を白色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.31 (6H, m), 3.18 (1.2H, s), 3.26 (1.8H, s), 3.34-3.47 (4H, m), 4.01 (1.2H, s), 4.10 (1.8H, s), 4.30 (0.8H, s), 4.36 (1.2H, s), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

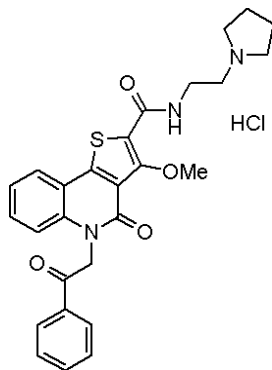
【0822】

実施例30

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0823】

【化226】



【0824】

実施例28の化合物 (200 mg, 0.41 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.11 mL) を加えた。沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (162 mg, 75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.77-2.10 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, br), 3.29-3.40 (2H, m), 3.55-3.75 (4H, m), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.31 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 10.33 (1H, br s).

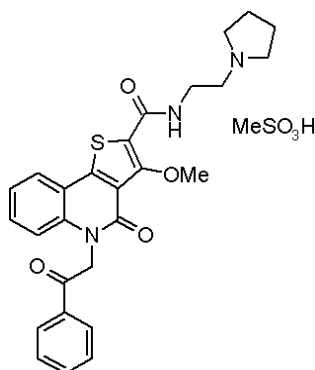
【0825】

実施例31

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩の製造

【0826】

【化227】



【0827】

実施例28の化合物 (200 mg, 0.41 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (39 mg, 0.41 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液を加えた。沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (197 mg, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.65-2.10 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, br), 3.35-3.45 (2H, br), 3.60-3.75 (4H, m), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 9.30-9.45 (1H, br).

【0828】

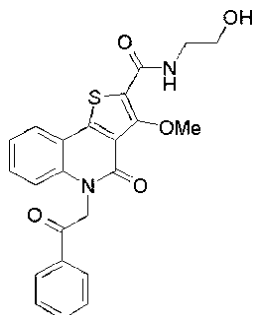
実施例 3 2

N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0829】

10

【化228】



【0830】

20

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (89.0 mg, 0.226 mmol) および 2-アミノエタノール (16.3 μL , 0.271 mmol) から題記化合物 (65.8 mg, 67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.40-3.46 (2H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.87 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.99 (2H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.48-7.67 (4H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.00-8.06 (2H, m), 8.16-8.19 (2H, m).

【0831】

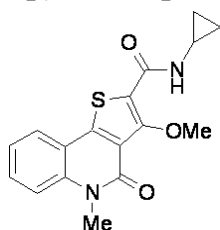
実施例 3 3

N-シクロプロピル-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【0832】

【化229】



【0833】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物とシクロプロパンアミンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 329 (M+H).

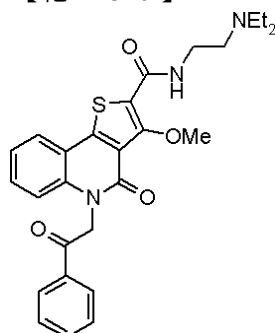
【0834】

実施例 3 4

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0835】

【化 2 3 0】



10

【0 8 3 6】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (500 mg, 1.27 mmol) と N,N-ジエチルエチレンジアミン (220 mg, 1.90 mmol) から題記化合物 (500 mg, 80%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.50-2.62 (6H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.12 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0 8 3 7】

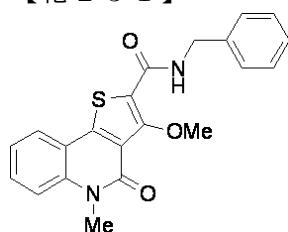
実施例 3 5

20

N-ベンジル-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0 8 3 8】

【化 2 3 1】



30

【0 8 3 9】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 379 (M+H).

【0 8 4 0】

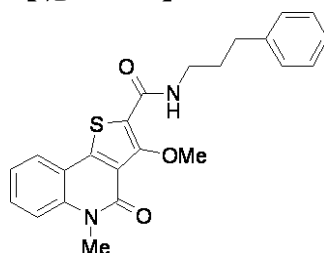
実施例 3 6

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0 8 4 1】

【化 2 3 2】

40



【0 8 4 2】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 3-フェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 407 (M+H).

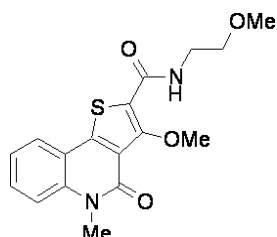
【0843】

実施例 37

3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0844】

【化233】



【0845】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と 2-メトキシエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 347 (M+H).

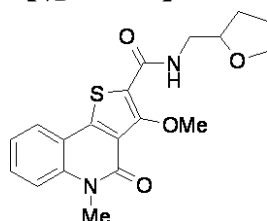
【0846】

実施例 38

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0847】

【化234】



【0848】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 373 (M+H).

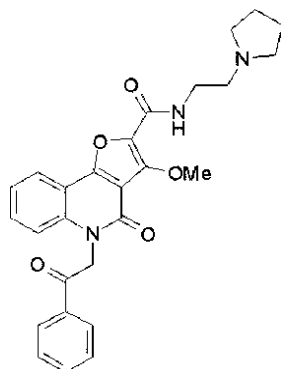
【0849】

実施例 39

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0850】

【化235】



【0851】

10

20

30

40

50

実施例 25 と同様の方法により、参考例 24 の化合物 (150 mg, 0.397 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (65.4 μ L, 0.516 mmol) から題記化合物 (125 mg, 66%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.69-1.73 (4H, m), 2.49-2.51 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.40-3.46 (2H, m), 4.15 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.43 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.06 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.15-8.19 (3H, m).

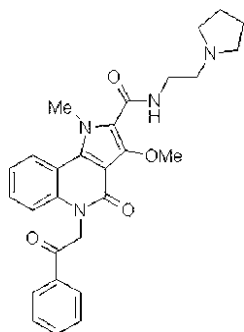
【0852】

実施例 40

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0853】

【化236】



【0854】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (150 mg, 0.384 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (63.3 μ L, 0.499 mmol) から題記化合物 (145 mg, 78%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.65-1.75 (4H, m), 2.48-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.39-3.45 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 8.16-8.18 (3H, m), 8.39 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz).

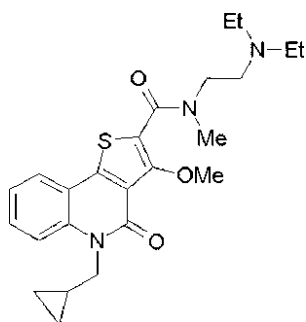
【0855】

実施例 41

5-(シクロプロピルメチル)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0856】

【化237】



【0857】

実施例 121 の化合物 (400 mg, 1.03 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性、45.4 mg, 1.14 mmol) を氷冷下に加え、15 分間攪拌した。得られた混合物にシクロプロピルメチルブロミド (120 μ L, 1.24 mmol) を氷冷下に加え、15 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸

10

20

30

40

50

エチル/ヘキサン=3/7)により精製し、題記化合物(320 mg, 70%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.45-0.50 (4H, m), 0.70-1.05 (6H, br), 1.23-1.31 (1H, m), 2.25-2.70 (6H, br), 3.06 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, br), 3.89 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz).

【0858】

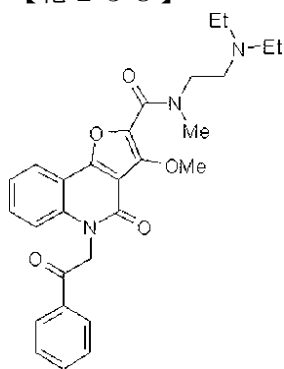
実施例 4 2

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロフロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

10

【0859】

【化238】



20

【0860】

実施例 2 5と同様の方法により、参考例 2 4の化合物 (130 mg, 0.344 mmol) およびN, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン(72.3 μL , 0.477 mmol)から題記化合物(130 mg, 80%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.75-0.90 (3H, br), 0.90-1.05 (3H, br), 2.25-2.40 (2H, br), 2.45-2.70 (4H, br), 2.95-3.30 (3H, br), 3.52 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.04 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

30

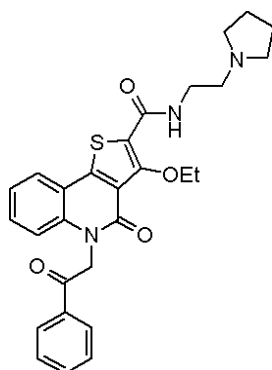
【0861】

実施例 4 3

3-エトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0862】

【化239】



40

【0863】

実施例 2 5と同様の方法により、参考例 9の化合物 (150 mg, 0.37 mmol)および1-(2-アミノエチル)ピロリジン(63 mg, 0.55 mmol)から題記化合物(126 mg, 67%)を白色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.72 (4H, br s), 2.40-2.60 (4H, br), 2.63 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.40-3.47 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.10 (1H, br t), 8.16-8.19 (2H, m).

【0864】

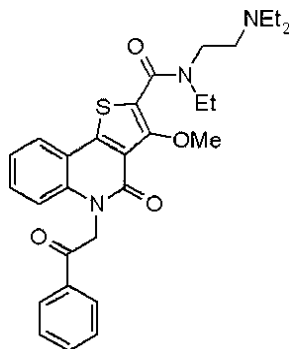
実施例 44

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-エチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0865】

10

【化240】



20

【0866】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) と N,N,N'-トリエチルエチレンジアミン (110 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (150 mg, 56%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.10 (6H, br), 1.14 (3H, br t), 2.20-2.70 (6H, br), 3.40-3.60 (4H, br), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

【0867】

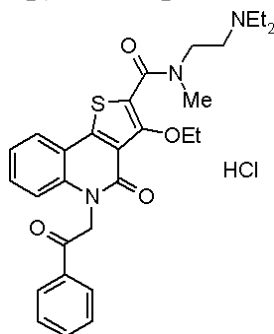
実施例 45

30

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0868】

【化241】



40

【0869】

参考例 9 の化合物 (150 mg, 0.37 mmol)、N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン (72 mg, 0.55 mmol) および HOBt (74 mg, 0.55 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に氷冷下 WSCD (105 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) により精製し、白色非晶性固体 (180mg) を得た。

50

この白色非晶性固体(180mg)の酢酸エチル(5 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(0.1 mL)を加えた。沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(173 mg, 83%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.35 (9H, m), 3.12-3.40 (9H, br), 3.84 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 9.85-10.10 (1H, br).

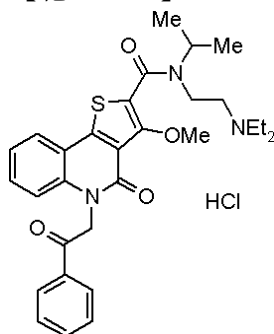
【0870】

実施例 4 6

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-(1-メチルエチル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0871】

【化242】



【0872】

実施例 4 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) と N,N-ジエチル-N'-イソプロピルエチレンジアミン(120 mg, 0.76 mmol) から題記化合物(164 mg, 56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.35 (12H, m), 3.15-3.40 (6H, br), 3.65-3.80 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, br), 5.99 (2H, s), 7.33 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 9.95-10.10 (1H, br).

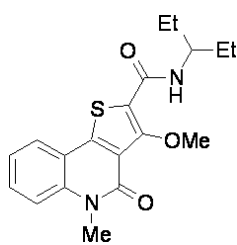
【0873】

実施例 4 7

N-(1-エチルプロピル)-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0874】

【化243】



【0875】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物とペンタン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 359 (M+H).

【0876】

実施例 4 8

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

10

20

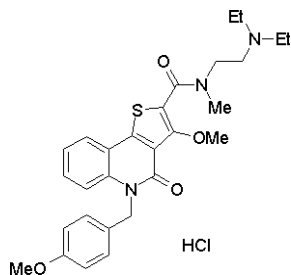
30

40

50

【0877】

【化244】



【0878】

10

実施例25と同様の方法により、参考例13の化合物(4.50 g, 11.4 mmol)およびN,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン(2.40 mL, 14.8 mmol)からN-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド(4.90 g, 85%)を無色油状物として得た。

このN-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド(500 mg, 0.985 mmol)から実施例30と同様の方法により題記化合物(490 mg, 91%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.15-1.35 (6H, br), 3.13 (3H, s), 3.10-3.40 (6H, br), 3.70 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.96 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.55 (1H, s).

20

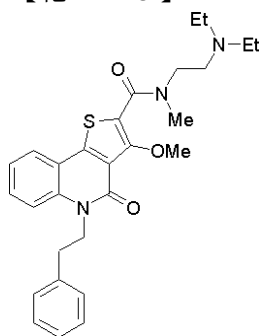
【0879】

実施例49

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0880】

【化245】



30

【0881】

実施例41と同様の方法により、実施例121の化合物(125 mg, 0.323 mmol)および(2-ブロモエチル)ベンゼン(53.5 μL, 0.387 mmol)から題記化合物(45.1 mg, 28%)を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 0.75-1.05 (6H, br), 2.25-2.70 (6H, br), 2.92-2.97 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, br), 3.88 (3H, s), 4.50 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.30-7.36 (5H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz).

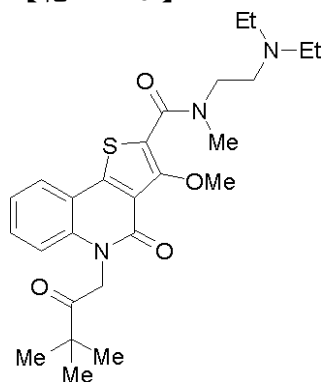
【0882】

実施例50

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0883】

【化 2 4 6】



10

【0 8 8 4】

実施例 4 1 と同様の方法により、実施例 1 2 1 の化合物 (125 mg, 0.323 mmol) および 1-ブロモ-3,3-ジメチルブタン-2-オン (57.9 μ L, 0.441 mmol) から題記化合物 (45.1 mg, 28%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.10 (6H, br), 1.30 (9H, s), 2.20-2.40 (6H, br), 3.06 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, br), 3.87 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz).

【0 8 8 5】

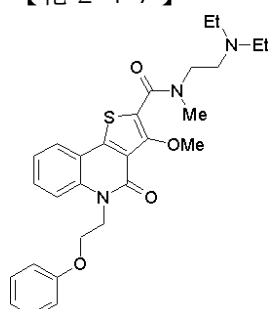
実施例 5 1

20

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-フェノキシエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0 8 8 6】

【化 2 4 7】



30

【0 8 8 7】

実施例 4 1 と同様の方法により、実施例 1 2 1 の化合物 (135 mg, 0.348 mmol) および (2-ブロモエトキシ)ベンゼン (105 mg, 0.522 mmol) から題記化合物 (75.1 mg, 43%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.10 (6H, br), 2.20-2.70 (6H, br), 3.05 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, br), 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.73 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.88-6.93 (3H, m), 7.22-7.36 (3H, m), 7.65 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

40

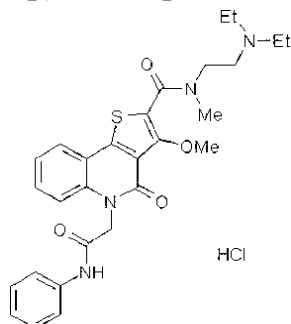
【0 8 8 8】

実施例 5 2

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0 8 8 9】

【化 2 4 8】



10

【0 8 9 0】

実施例 1 2 2 の化合物 (150 mg, 0.336 mmol)、アニリン (39.8 mg, 0.437 mmol) および HOBt (68.2 mg, 0.505 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に氷冷下 WSCD (96.8 mg, 0.505 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) により精製し、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドを無色油状物として得た。

この N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-[2-オキソ-2-(フェニルアミノ)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドから、実施例 3 0 と同様の方法により題記化合物 (65.2 mg, 35%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.35 (6H, br), 3.12 (3H, s), 3.15-3.40 (6H, br), 3.75-3.90 (2H, br), 3.92 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.07 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.53-7.66 (4H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 9.76 (1H, s), 10.51 (1H, s).

【0 8 9 1】

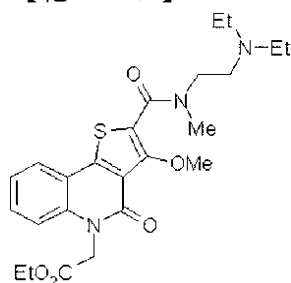
実施例 5 3

[2-{[2-(ジエチルアミノ)エチル](メチル)カルバモイル}-3-メトキシ-4-オキソチエノ[3,2-c]キノリン-5(4H)-イル]酢酸エチルの製造

30

【0 8 9 2】

【化 2 4 9】



40

【0 8 9 3】

実施例 4 1 と同様の方法により、実施例 1 2 1 の化合物 (670 mg, 1.73 mmol) および プロモ酢酸エチル (229 μL , 2.08 mmol) から題記化合物 (680 mg, 83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.10 (6H, br), 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.25-2.70 (6H, m), 3.06 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, br), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

【0 8 9 4】

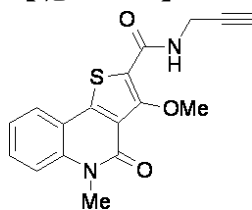
実施例 5 4

50

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-プロパ-2-イン-1-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0895】

【化250】



10

【0896】

実施例1と同様の方法で、参考例84の化合物とプロパ-2-イン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 327 (M+H).

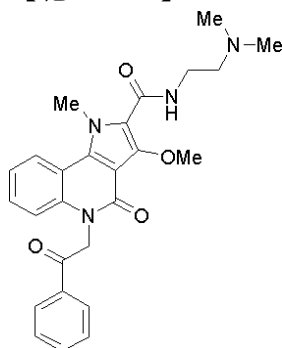
【0897】

実施例55

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0898】

【化251】



20

【0899】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物 (90.0 mg, 0.231 mmol) およびN,N-ジメチルエチレンジアミン (25.2 μL, 0.300 mmol) から題記化合物 (65.0 mg, 61%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.22 (6H, s), 2.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.37-3.43 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.11-8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

【0900】

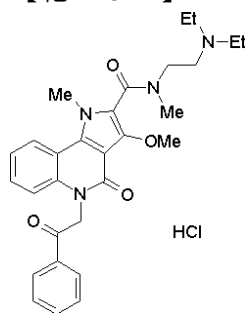
実施例56

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N,1-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0901】

40

【化 2 5 2】



【0 9 0 2】

10

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (90.0 mg, 0.231 mmol) および N, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン (48.6 μ L, 0.300 mmol) から N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N,1-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドを無色油状物として得た。

この N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N,1-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドから、実施例 30 と同様の方法により題記化合物 (75.1 mg, 60%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.15-1.31 (6H, br), 2.95-3.40 (9H, br), 3.80-3.95 (5H, m), 4.03 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.16-8.19 (2H, m), 8.34 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 9.80-10.1

20

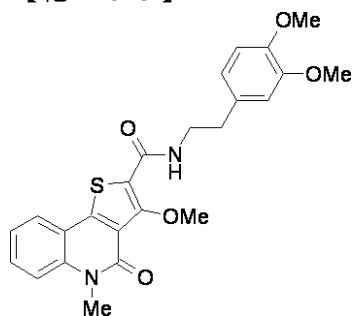
【0 9 0 3】

実施例 57

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0 9 0 4】

【化 2 5 3】



30

【0 9 0 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタニアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 453 ($M+H$).

【0 9 0 6】

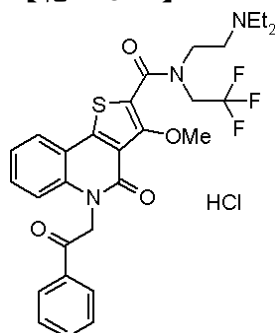
40

実施例 58

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0 9 0 7】

【化 2 5 4】



10

【0 9 0 8】

実施例 4 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (116 mg, 0.29 mmol) と N,N-ジエチル-N'-(2,2,2-トリフルオロエチル)エチレンジアミン (70 mg, 0.35 mmol) から題記化合物 (12 mg, 7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.80-1.10 (6H, br), 2.30-2.70 (6H, br), 3.75 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.02 (3H, s), 4.44 (2H, br d, $J = 7.8$ Hz), 5.86 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, td, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

20

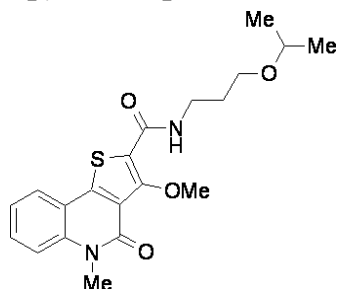
【0 9 0 9】

実施例 5 9

3-メトキシ-5-メチル-N-[3-(1-メチルエトキシ)プロピル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0 9 1 0】

【化 2 5 5】



30

【0 9 1 1】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 3-(1-メチルエトキシ)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 389 (M+H).

【0 9 1 2】

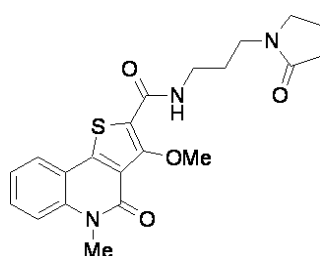
実施例 6 0

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【0 9 1 3】

【化 2 5 6】



50

【0914】

実施例1と同様の方法で、参考例84の化合物と1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 414 (M+H).

【0915】

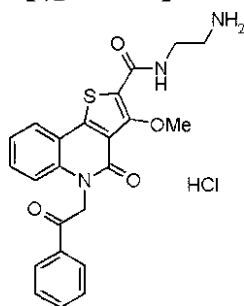
実施例61

N-(2-アミノエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0916】

【化257】

10



【0917】

実施例64の化合物 (90 mg, 0.17 mmol)と4 N塩化水素酢酸エチル溶液(10 mL)との酢酸エチル(20 mL)溶液を室温で5時間攪拌した。沈殿物をろ取り、酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥することで題記化合物(78 mg, 97%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.59 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.94 (3H, br s), 8.06 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.16-8.23 (3H, m).

【0918】

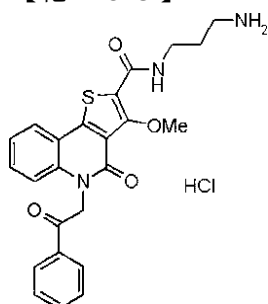
実施例62

N-(3-アミノプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

30

【0919】

【化258】



40

【0920】

実施例61と同様の方法により、実施例65の化合物 (130 mg, 0.24 mmol)から題記化合物(121 mg, 100%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.80-1.90 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.33-3.49 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.75-7.80 (4H, m), 8.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.16-8.23 (3H, m).

【0921】

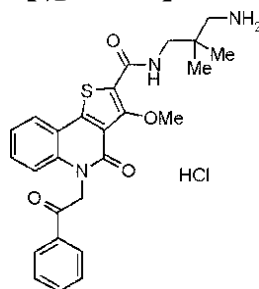
実施例63

50

N-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0922】

【化259】



10

【0923】

実施例61と同様の方法により、実施例66の化合物(150 mg, 0.26 mmol)から題記化合物(123 mg, 92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (6H, s), 2.69 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.90 (3H, br s), 8.06 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.17-8.19 (3H, m).

【0924】

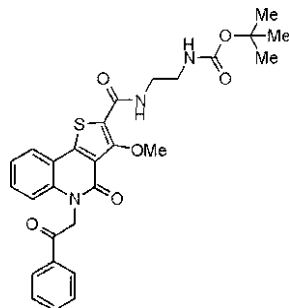
20

実施例64

[2-({[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【0925】

【化260】



30

【0926】

実施例25と同様の方法により、参考例7の化合物(200 mg, 0.51 mmol)およびN-(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(122 mg, 0.76 mmol)から題記化合物(136 mg, 50%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.37 (9H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.99 (1H, br t), 7.35 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.04-8.07 (2H, m), 8.16-8.19 (2H, m).

40

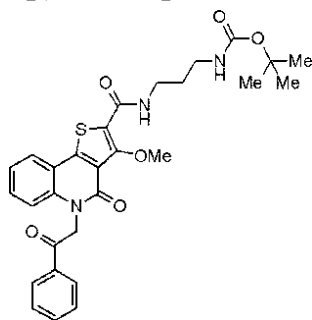
【0927】

実施例65

[3-({[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)プロピル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【0928】

【化 2 6 1】



【0 9 2 9】

10

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (133 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (136 mg, 50%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.91 (1H, br t), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.17-8.19 (3H, m).

【0 9 3 0】

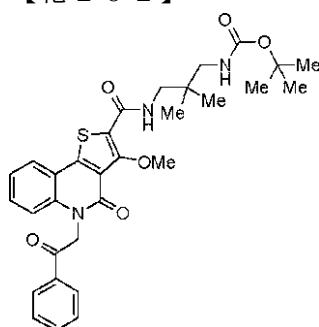
実施例 66

3-({[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2,2-ジメチルプロピル]カルバミン酸 tert-ブチルの製造

20

【0 9 3 1】

【化 2 6 2】



30

【0 9 3 2】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および 1-Boc-アミノ-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (154 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (205 mg, 69%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.42 (9H, s), 2.81 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.13 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.09 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.11 (1H, br t), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.37 (1H, br t).

40

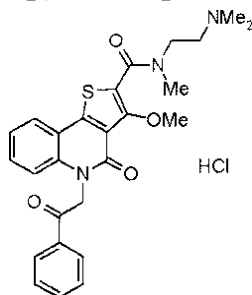
【0 9 3 3】

実施例 67

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0 9 3 4】

【化 2 6 3】



【0 9 3 5】

10

参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol)、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン (78 mg, 0.76 mmol) および HOBt (103 mg, 0.76 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に氷冷下 WSCD (145 mg, 0.76 mmol) を加え、室温で 24 時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=2/1) により精製し、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (180 mg) を無色非晶状物質として得た。

この N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (180 mg, 0.38 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.1 mL) を加え、得られた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより題記化合物 (144 mg, 55%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.39-3.50 (4H, m), 3.87 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.33 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (1H, td, $J = 8.7, 1.2$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

【0 9 3 6】

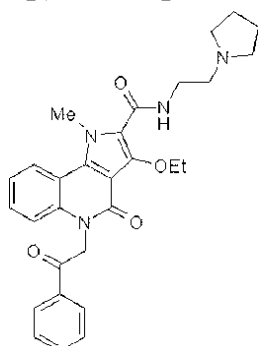
実施例 6 8

3-エトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【0 9 3 7】

【化 2 6 4】



40

【0 9 3 8】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 3 0 の化合物 (200 mg, 0.495 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (82.1 μL , 0.644 mmol) から題記化合物 (44.0 mg, 18%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.65-1.75 (4H, br), 2.40-2.55 (4H, br), 2.62 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.05-3.47 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.39 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.12-8.19 (3H, m), 8.38 (1H,

50

d, $J = 8.4$ Hz).

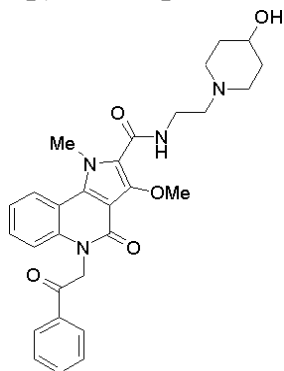
【0939】

実施例 69

N-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0940】

【化265】



10

【0941】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 4-(2-アミノエチル)シクロヘキサノール (96.0 mg, 0.606 mmol) から題記化合物 (210 mg, 79%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.50 (2H, br), 1.70-1.80 (2H, br), 2.00-2.15 (2H, br), 2.45-2.55 (2H, br), 2.70-2.85 (2H, br), 3.35-3.50 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.56 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.12-8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0942】

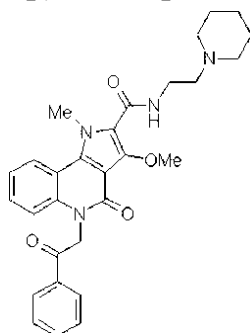
実施例 70

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【0943】

【化266】



40

【0944】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピペリジン (94.9 μL , 0.666 mmol) から題記化合物 (230 mg, 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.65 (6H, br), 2.30-2.60 (6H, br), 3.40-3.45 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.78 (1H, m), 8.11-8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

50

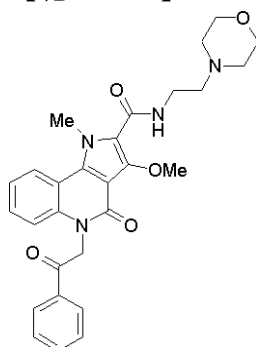
【0945】

実施例 7 1

3-メトキシ-1-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0946】

【化267】



10

【0947】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 1-(2-アミノエチル)モルホリン (87.4 μ L, 0.666 mmol) から題記化合物 (210 mg, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.40-2.55 (6H, br), 3.40-3.50 (2H, br), 3.61 (4H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.12-8.19 (3H, m), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

20

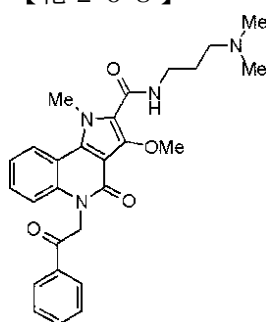
【0948】

実施例 7 2

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0949】

【化268】



30

【0950】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (80.0 μ L, 0.666 mmol) から題記化合物 (163 mg, 67%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.75-1.84 (2H, m), 2.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.34-3.41 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.11-8.19 (3H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

【0951】

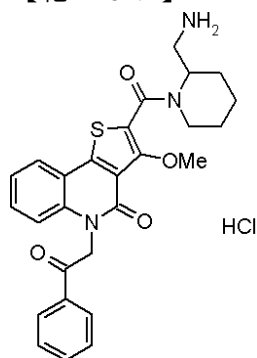
実施例 7 3

2-{[2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン塩酸塩の製造

【0952】

50

【化 2 6 9】



【0 9 5 3】

参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol)、2-(Boc-アミノメチル)ピペリジン (122 mg, 0.58 mmol) および HOBt (77 mg, 0.58 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、氷冷下 WSCD (109 mg, 0.58 mmol) を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=1/1 から 2/1) により精製し、[(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピペリジン-2-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg) を無色油状物として得た。

得られた [(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピペリジン-2-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg) と 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (8 mL) との酢酸エチル (15 mL) 溶液を室温で 18 時間撹拌した。得られた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより題記化合物 (133 mg, 67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.90 (6H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.75-4.90 (1H, br), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.85-8.00 (4H, m), 8.16-8.19 (2H, m).

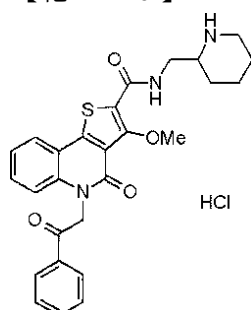
【0 9 5 4】

実施例 7 4

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピペリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0 9 5 5】

【化 2 7 0】



【0 9 5 6】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および 2-アミノメチル-N-Boc-ピペリジン (122 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (95 mg, 53%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.44-1.91 (6H, m), 2.85 (1H, q, $J = 12.0$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.47-3.55 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.06 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)

), 8.27 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.50-8.70 (1H, m), 8.70-8.85 (1H, m).

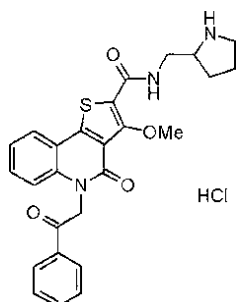
【0957】

実施例 7 5

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピロリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0958】

【化271】



10

【0959】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および 2-アミノメチル-N-Boc-ピロリジン (122 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (126 mg, 65%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.63-1.75 (1H, m), 1.83-2.10 (3H, m), 3.11-3.27 (2H, m), 3.61-3.76 (3H, m), 4.08 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.40 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.80-9.20 (2H, br).

20

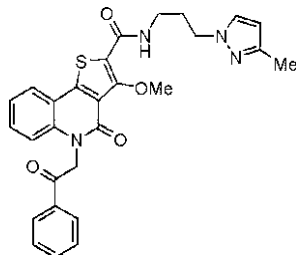
【0960】

実施例 7 6

3-メトキシ-N-[3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0961】

【化272】



30

【0962】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) と (3-メチルピラゾール-1-イル)プロパンアミン (79 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (113 mg, 58%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 2.02 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.15 (3H, s), 3.26-3.35 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.03-8.19 (4H, m).

【0963】

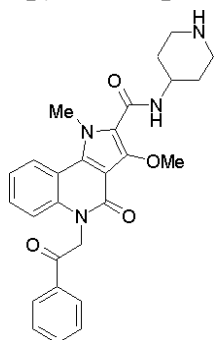
実施例 7 7

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0964】

50

【化 2 7 3】



10

【0 9 6 5】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (404 mg, 1.00 mmol) および 4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (260 mg, 1.33 mmol) から 4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (615 mg) を白色粉末として得た。

このようにして得られた 4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (610 mg) とトリフルオロ酢酸 (5 mL) を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール=20/1) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、題記化合物 (430 mg, 85%) を白色結晶として得た。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.34-1.46 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 1.90-2.20 (1H, br), 2.50-2.60 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, br), 3.80-3.95 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

20

【0 9 6 6】

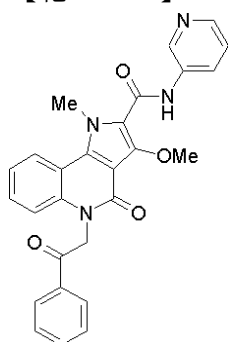
実施例 7 8

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【0 9 6 7】

【化 2 7 4】



40

【0 9 6 8】

参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol)、3-アミノピリジン (60.6 mg, 0.644 mmol)、HATU (245 mg, 0.644 mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (336 μL, 1.93 mmol)、および DMF (5 mL) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を THF から再結晶し、題記化合物 (83.0 mg, 36%) を白色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 4.07 (3H, s), 4.33 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.17-8.22 (3H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.91 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.31 (1H, s).

【0969】

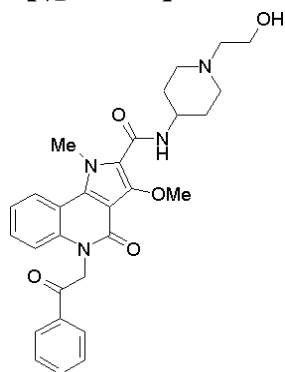
実施例 79

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【0970】

10

【化275】



20

【0971】

1) 実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.399 mmol)、2-ブロモエタノール (42.5 μL , 0.599 mmol)、炭酸カリウム (248 mg, 1.80 mmol)、および DMF (5 mL) の混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、題記化合物 (68.0 mg, 33%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.51-1.62 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, br), 2.18 (2H, t, $J = 10.5$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.70-2.85 (2H, br), 3.47-3.52 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, br), 3.98 (3H, s), 4.32-4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

30

2) この白色粉末をエタノール-水から再結晶し、題記化合物を白色結晶として得た。

融点: 202°C

【0972】

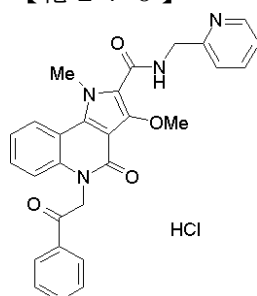
実施例 80

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

40

【0973】

【化276】



50

【0974】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.512 mmol)および2-(アミノメチル)ピリジン(69.6 mg, 0.644 mmol)から3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドを白色粉末として得た。

この3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドから、実施例30と同様の方法により題記化合物(222 mg, 87%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 4.08 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.85 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.30-7.42 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.74-7.85 (3H, m), 8.16-8.19 (2H, m), 8.31-8.40 (2H, m), 8.77-8.84 (2H, m).

10

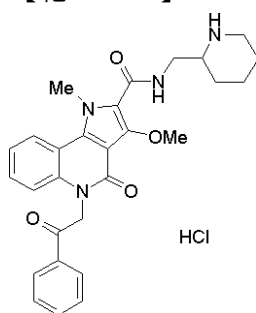
【0975】

実施例81

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピペリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0976】

【化277】



20

【0977】

実施例73と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.512 mmol)および2-(アミノメチル)-1-N-Boc-ピペリジン(138 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(230 mg, 89%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (6H, br), 2.70-2.95 (1H, br), 3.15-3.35 (2H, br), 3.46-3.69 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.36 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.16-8.25 (3H, m), 8.39 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.55-8.75 (1H, br), 8.75-8.90 (1H, br).

30

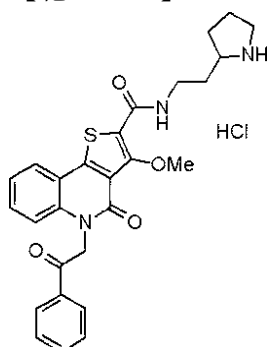
【0978】

実施例82

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イルカルボキサミド塩酸塩の製造

【0979】

【化278】



40

【0980】

50

実施例 73 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および 2-アミノエチル-N-Boc-ピロリジン (122 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (114 mg, 47%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.20 (3H, m), 8.50-9.50 (2H, br).

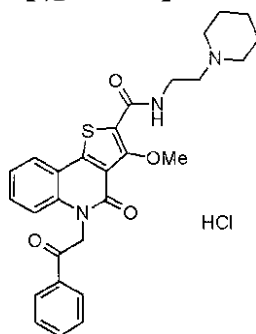
【0981】

実施例 83

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0982】

【化279】



【0983】

実施例 67 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピペリジン (98 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (147 mg, 53%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.50 (1H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.26 (2H, br d, $J = 5.1$ Hz), 3.53 (2H, br d, $J = 11.1$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 9.80-9.90 (1H, br).

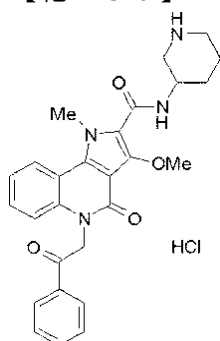
【0984】

実施例 84

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0985】

【化280】



【0986】

実施例 73 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 3-アミノ-1-N-Boc-ピペリジン (129 mg, 0.644 mmol) から題記化合物 (67.1 mg, 27%) を白色

粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55-2.05 (4H, m), 2.75-3.00 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.25-3.40 (1H, br), 3.99 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, br), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz), 8.85-9.05 (2H, br).

【0987】

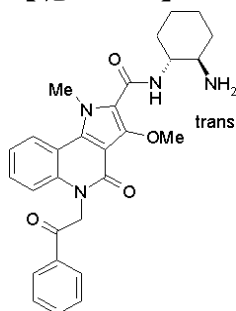
実施例 8 5

N-[trans-2-アミノシクロヘキシル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

10

【0988】

【化281】



20

【0989】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および N-Boc-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン (138 mg, 0.644 mmol) から N-[trans-2-アミノシクロヘキシル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩を得た。

このようにして得られた N-[trans-2-アミノシクロヘキシル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール=20/1) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、題記化合物 (80.0 mg, 33%) を白色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.40 (4H, br), 1.50-1.75 (4H, br), 1.70-1.90 (1H, br), 1.90-2.05 (1H, br), 2.45-2.60 (1H, br), 3.45-3.60 (1H, br), 3.97 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0990】

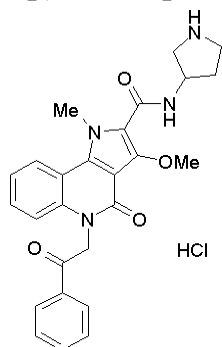
実施例 8 6

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

40

【0991】

【化 2 8 2】



10

【0 9 9 2】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 3-アミノ-1-N-Boc-ピロリジン (120 mg, 0.644 mmol) から題記化合物 (122 mg, 50%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.94-2.05 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 3.17-3.49 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.58-4.69 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.16-8.19 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 9.10-9.30 (2H, br).

【0 9 9 3】

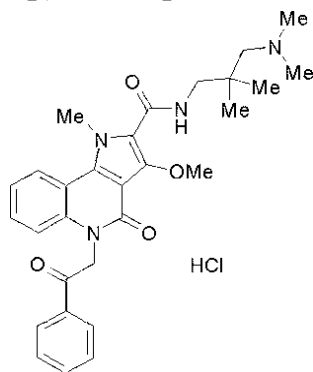
20

実施例 8 7

N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0 9 9 4】

【化 2 8 3】



30

【0 9 9 5】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) から N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドを白色粉末として得た。

40

この N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドから、実施例 30 と同様の方法により題記化合物 (203 mg, 76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.03-3.07 (2H, br), 3.33-3.40 (2H, br), 4.04 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.16-8.21 (3H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 9.50-9.70 (1H, br).

【0 9 9 6】

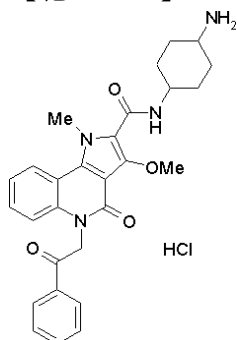
50

実施例 88

N-(4-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【0997】

【化284】



10

【0998】

実施例 73 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および (4-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(138 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(121 mg, 47%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18-1.34 (1H, br), 1.55-1.75 (1H, br), 1.75-1.90 (2H, br), 1.95-2.20 (1H, br), 2.60-2.81 (2H, m), 3.15-3.45 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.74-7.79 (1H, m), 8.16-8.20 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 8.65-8.95 (2H, br).

20

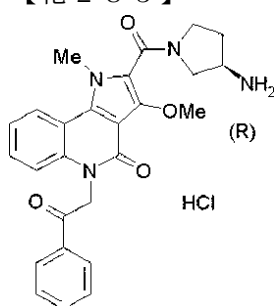
【0999】

実施例 89

2-{[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン 塩酸塩の製造

【1000】

【化285】



30

【1001】

実施例 73 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および (3R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(120 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(190 mg, 78%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.95-2.15 (1H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 3.57-3.92 (8H, m), 4.03-4.10 (3H, br), 5.98 (2H, s), 7.28-7.40 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.30-8.50 (4H, br).

【1002】

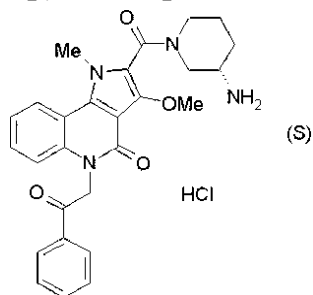
実施例 90

2-{[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン塩酸塩の製造

【1003】

50

【化 2 8 6】



【1 0 0 4】

10

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および (3 S)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(120 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(190 mg, 78%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-2.00 (3H, br), 2.00-2.15 (1H, br), 2.75-3.30 (4H, br), 3.65-3.85 (0.5H, br), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40-4.75 (0.5H, br), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.10-8.20 (5H, br), 8.34 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【1 0 0 5】

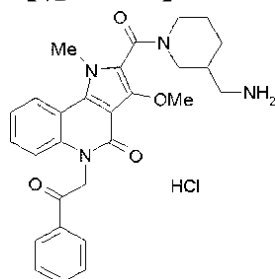
実施例 9 1

2-{{3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン塩酸塩の製造

20

【1 0 0 6】

【化 2 8 7】



30

【1 0 0 7】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および (ピペリジン-3-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチル(143 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(170 mg, 66%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.60 (2H, br), 1.60-2.00 (3H, br), 2.55-3.05 (3H, br), 3.10-3.30 (1H, br), 3.60-3.80 (1H, br), 3.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.25-4.60 (1H, br), 5.98 (2H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.90-8.25 (5H, br), 8.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

40

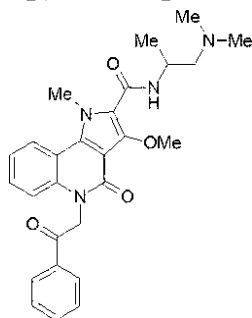
【1 0 0 8】

実施例 9 2

N-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 0 0 9】

【化 2 8 8】



【1 0 1 0】

10

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (440 mg, 1.01 mmol) および 1-(ジメチルアミノ)イソプロピルアミン (68.1 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (67.0 mg, 29%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.20 (6H, s), 2.20-2.27 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.98-4.10 (1H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz).

【1 0 1 1】

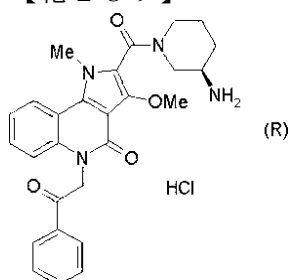
20

実施例 93

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン塩酸塩の製造

【1 0 1 2】

【化 2 8 9】



30

【1 0 1 3】

実施例 73 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および (3R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (133 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (190 mg, 75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-2.00 (3H, br), 2.00-2.15 (1H, br), 2.75-3.30 (4H, br), 3.65-3.85 (0.5H, br), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.40-4.75 (0.5H, br), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.10-8.30 (5H, br), 8.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

40

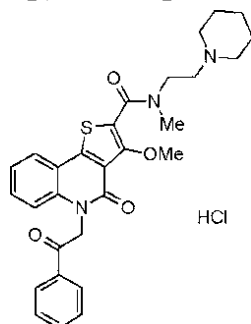
【1 0 1 4】

実施例 94

3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 1 5】

【化 2 9 0】



10

【1 0 1 6】

実施例 6 7 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および 1-(2-N'-メチルアミノエチル)ピペリジン (108 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (154 mg, 73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.45 (1H, m), 1.60-1.90 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, br), 3.11 (3H, s), 3.35-3.40 (2H, m), 3.40-3.65 (2H, br), 3.80-3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (3H, m), 9.75-9.90 (1H, br).

【1 0 1 7】

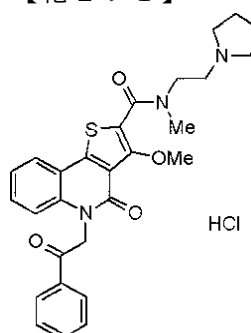
実施例 9 5

20

3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 1 8】

【化 2 9 1】



30

【1 0 1 9】

実施例 6 7 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および 1-(2-N'-メチルアミノエチル)ピロリジン (98 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (153 mg, 74%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.75-2.10 (4H, m), 2.90-3.15 (5H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, br), 3.83-3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 10.35-10.65 (1H, br).

40

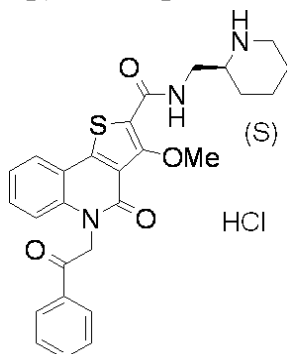
【1 0 2 0】

実施例 9 6

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[(2S)-ピペリジン-2-イルメチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 2 1】

【化 2 9 2】



10

【1 0 2 2】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (107 mg, 0.27 mmol) および (S)-2-(Boc-アミノメチル)ピペリジン (58 mg, 0.27 mmol) から題記化合物 (80 mg, 57%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.90 (6H, m), 3.00-3.40 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, br), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.95-8.19 (6H, m).

【1 0 2 3】

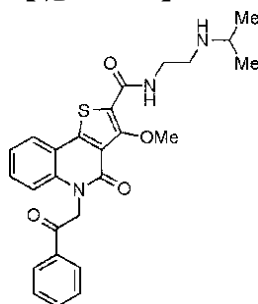
実施例 9 7

3-メトキシ-N-{2-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【1 0 2 4】

【化 2 9 3】



30

【1 0 2 5】

実施例 6 1 の化合物 (150 mg, 0.32 mmol) とアセトン (0.2 mL) のメタノール (5 mL)-DMF (5 mL) 混合溶液に水素化シアノほう素ナトリウム (20 mg, 0.32 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、得られた白色固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (69 mg, 45%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83-2.89 (3H, m), 3.57 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.16 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 8.10-8.13 (3H, m).

40

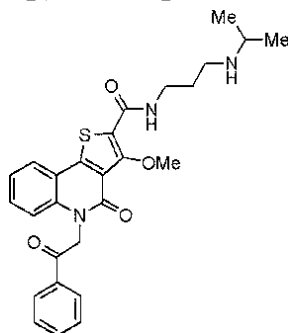
【1 0 2 6】

実施例 9 8

3-メトキシ-N-{3-[(1-メチルエチル)アミノ]プロピル}-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 0 2 7】

【化 2 9 4】



10

【1 0 2 8】

実施例 9 7 と同様の方法により、実施例 6 2 の化合物 (190 mg, 0.38 mmol) から題記化合物 (9 mg, 5%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.75-1.88 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.76-2.85 (1H, m), 3.58 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.14 (3H, s), 5.87 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 7.80 (1H, br t), 7.91 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

【1 0 2 9】

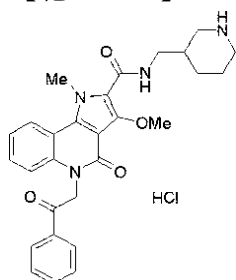
実施例 9 9

20

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピペリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 3 0】

【化 2 9 5】



30

【1 0 3 1】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 3-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (143 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (190 mg, 75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.35 (1H, br), 1.50-1.90 (3H, br), 1.95-2.15 (1H, br), 2.64 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.78 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.15-3.45 (4H, br), 4.01 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.16-8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.55-8.85 (2H, br).

40

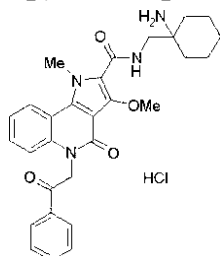
【1 0 3 2】

実施例 1 0 0

N-[(1-アミノシクロヘキシル)メチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 3 3】

【化 2 9 6】



【1 0 3 4】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および [1- (アミノメチル)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル(147 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(80.0 mg, 30%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.70 (10H, br), 3.61 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.34 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.31-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.80-8.00 (3H, br), 8.16-8.22 (3H, m), 8.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

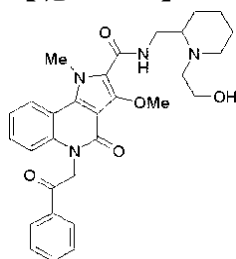
【1 0 3 5】

実施例 1 0 1

N-{[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-イル]メチル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキ

【1 0 3 6】

【化 2 9 7】



【1 0 3 7】

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 8 1 の化合物 (200 mg, 0.399 mmol) および2-プロモエタノール(24.2 μL , 0.341 mmol)から題記化合物(47.1 mg, 39%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.75 (6H, br), 2.20-3.10 (5H, br), 3.40-3.65 (4H, br), 3.98-4.05 (3H, br), 4.15-4.50 (4H, br), 5.98 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.00-8.20 (3H, m), 8.39 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【1 0 3 8】

実施例 1 0 2

N-{[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル]メチル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキ

【1 0 3 9】

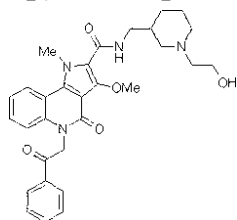
10

20

30

40

【化 2 9 8】



【1 0 4 0】

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 9 9 の化合物 (160 mg, 0.306 mmol) および 2-
ブromoエタノール(65.0 μ L, 0.918 mmol)から題記化合物(85.2 mg, 50%)を白色粉末とし

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90-1.10 (1H, br), 1.35-1.55 (1H, br), 1.55-1.90 (4H, br), 1.96 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 2.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.15-3.30 (2H, br), 3.45-3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.30-4.34 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.02 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【1 0 4 1】

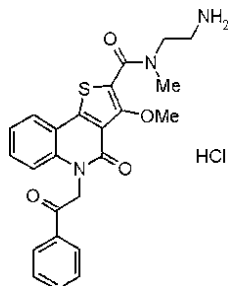
実施例 1 0 3

N-(2-アミノエチル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,
5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

20

【1 0 4 2】

【化 2 9 9】



30

【1 0 4 3】

参考例 7 の化合物(300 mg, 0.760 mmol)、1-Boc-アミノ-2-メチルアミノエタン塩酸塩
(321 mg, 1.52 mmol)、トリエチルアミン(154 mg, 1.52 mmol)およびHOBt (206 mg, 1.52
mmol)のDMF (10 mL)溶液に氷冷下WSCD (290 mg, 1.52 mmol)を加え、室温で18時間攪拌
した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロ
マトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=2/1)により精製し、{2-[{3-メトキシ
-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル
]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブチル(230 mg)を無色油状物と

40

得られた{2-[{3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチ
エノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]エチル}カルバミン酸tert-ブ
チル (230 mg) と4規定塩化水素酢酸エチル溶液(8 mL)の酢酸エチル(15 mL)溶液を室温で
2時間攪拌した。得られた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥するこ
とにより題記化合物(178 mg, 48%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.00-3.10 (5H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s),
5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (1H, d,
 $J=7.2$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.80-7.98 (4H, m),
8.17 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

50

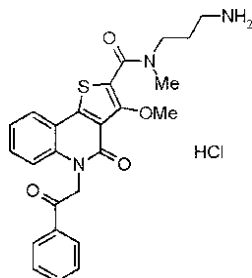
【1044】

実施例104

N-(3-アミノプロピル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1045】

【化300】



10

【1046】

参考例7の化合物(300 mg, 0.760 mmol)、1-Boc-アミノ-3-メチルアミノプロパン(286 mg, 1.52 mmol)およびHOBt (206 mg, 1.52 mmol)のDMF (10 mL)溶液に氷冷下WSCD (290 mg, 1.52 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=2/1)により精製し、{3-[[[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロピル}カルバミン酸tert-ブチル(230 mg)を白色非晶性固体として得た。

20

得られた{3-[[[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]プロピル}カルバミン酸tert-ブチル (230 mg) と4規定塩化水素酢酸エチル溶液(8 mL)の酢酸エチル(15 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。得られた沈殿をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより題記化合物(216 mg, 54%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, br), 3.06 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.48-7.67 (4H, m), 7.75-7.79 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17-8.19 (2H, m).

30

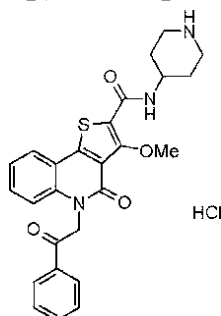
【1047】

実施例105

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1048】

【化301】



40

【1049】

実施例73と同様の方法により、参考例7の化合物 (300 mg, 0.760 mmol)および4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (305 mg, 1.52 mmol)から題記化合物(222 mg, 57%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.70-1.95 (2H, m), 2.05 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.04

50

(2H, t, J = 11.1 Hz), 3.29 (2H, d, J = 14.7 Hz), 4.03-4.12 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.70-8.85 (2H, br).

【1050】

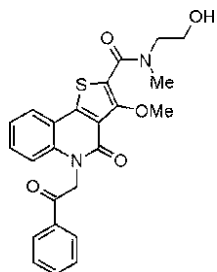
実施例106

N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1051】

【化302】

10



【1052】

実施例25と同様の方法により、参考例7の化合物 (1.50 g, 3.80 mmol) およびN-メチル-2-アミノエタノール (428 mg, 5.70 mmol) から題記化合物 (1.16 g, 68%) を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 3.00-3.10 (1H, br), 3.21 (3H, s), 3.65-3.80 (2H, br), 3.80-4.00 (2H, br), 4.04 (3H, s), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 9.0, 1.2 Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

【1053】

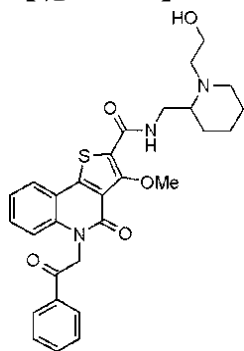
実施例107

N-{[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-イル]メチル}-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1054】

【化303】

30



【1055】

実施例101と同様の方法により、実施例74の化合物 (100 mg, 0.19 mmol) から題記化合物 (29 mg, 29%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.20-1.50 (3H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 2.27 (1H, t, J = 9.5 Hz), 2.35-2.60 (3H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 2.95 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.45-3.60 (4H, m), 4.44 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.10 (1H, t, J = 4.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.2 Hz).

【1056】

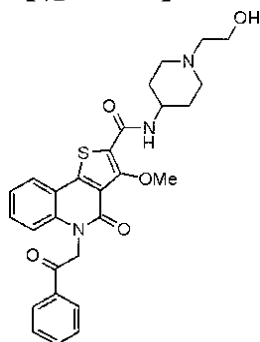
50

実施例 108

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1057】

【化304】



10

【1058】

実施例 101 と同様の方法により、実施例 105 の化合物 (150 mg, 0.29 mmol) から題記化合物 (41 mg, 27%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.55-1.75 (2H, m), 1.84 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.18 (2H, t, J = 10.2 Hz), 2.37-2.44 (2H, m), 2.77 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.46-3.52 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.38 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.71-7.80 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 8.16-8.19 (2H, m).

20

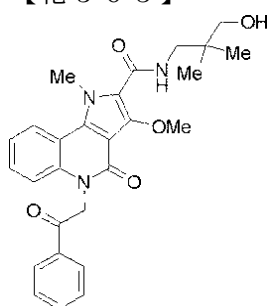
【1059】

実施例 109

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1060】

【化305】



30

【1061】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール (66.4 mg, 0.644 mmol) から題記化合物 (190 mg, 62%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 0.88 (6H, s), 3.22-3.24 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.78 (1H, t, J = 8.3 Hz), 5.98 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.10-8.19 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

【1062】

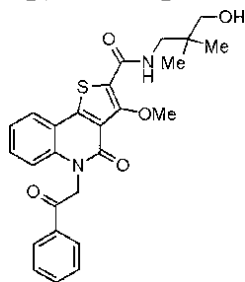
実施例 110

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1063】

50

【化 3 0 6】



【1 0 6 4】

10

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (300 mg, 0.76 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール (118 mg, 1.14 mmol) から題記化合物 (251 mg, 69%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (6H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.99 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.29 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

【1 0 6 5】

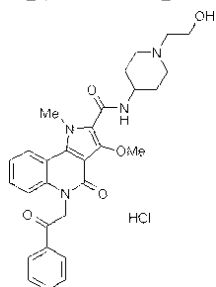
実施例 11 1

20

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 6 6】

【化 3 0 7】



30

【1 0 6 7】

実施例 79 の化合物 (150 mg, 0.290 mmol) の酢酸エチル (4 mL) / エタノール (6 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (80.0 μL) を加えた。沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (72 mg, 45%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.88-2.20 (4H, br), 3.05-3.65 (6H, br), 3.74-3.82 (2H, br), 3.90-4.15 (4H, br), 4.28 (3H, s), 5.30-5.45 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.09-8.19 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.75-10.10 (1H, br).

40

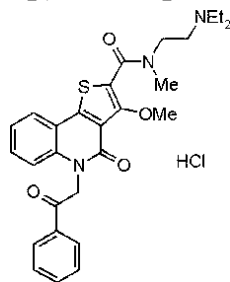
【1 0 6 8】

実施例 11 2

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 6 9】

【化 3 0 8】



【1 0 7 0】

10

実施例 30 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (330 mg, 0.65 mmol) および N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン (149 mg, 1.14 mmol) から題記化合物 (289 mg, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.40 (6H, br), 3.10-3.40 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.84-3.90 (5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 10.35-10.60 (1H, br).

【1 0 7 1】

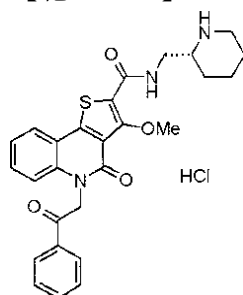
実施例 1 1 3

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[(2R)-ピペリジン-2-イルメチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

20

【1 0 7 2】

【化 3 0 9】



30

【1 0 7 3】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および (R)-2-アミノメチル-1-N-Boc-ピペリジン (163 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (166 mg, 60%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.95 (6H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.25 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.49-3.57 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 4.07 (3H, s), 6.01 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.27 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.70-8.90 (2H, m).

40

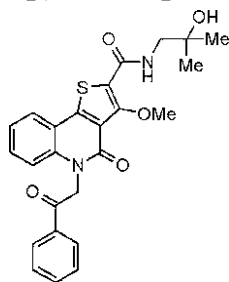
【1 0 7 4】

実施例 1 1 4

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 0 7 5】

【化 3 1 0】



【1 0 7 6】

10

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および 1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール (68 mg, 0.76 mmol) から題記化合物 (108 mg, 47%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (6H, s), 3.31 (2H, s), 4.06 (3H, s), 4.77 (1H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【1 0 7 7】

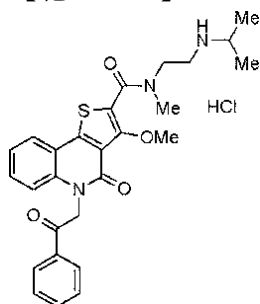
実施例 1 1 5

3-メトキシ-N-メチル-N-{2-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

20

【1 0 7 8】

【化 3 1 1】



30

【1 0 7 9】

実施例 1 0 3 の化合物 (130 mg, 0.27 mmol)、アセトン (155 mg, 2.67 mmol) および酢酸 (0.1 mL) の THF (5 mL) 溶液にトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (113 mg, 0.54 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、無色油状物 (0.09 g) を得た。得られた無色油状物の酢酸エチル (5 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.1 mL) を加えた。沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (73.0 mg, 52%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.35 (6H, br), 3.05-3.25 (5H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.76 (2H, br t, $J = 6.6$ Hz), 3.90 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.50-8.80 (2H, br).

【1 0 8 0】

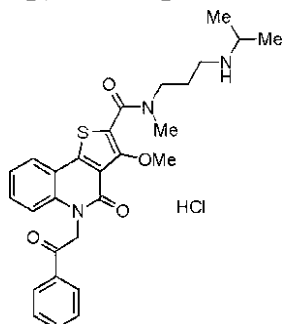
実施例 1 1 6

3-メトキシ-N-メチル-N-{3-[(1-メチルエチル)アミノ]プロピル}-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 8 1】

50

【化 3 1 2】



10

【1 0 8 2】

実施例 1 1 5 と同様の方法により、実施例 1 0 4 の化合物 (150 mg, 0.30 mmol) から題記化合物 (118 mg, 73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.35 (6H, br), 1.85-2.05 (2H, br), 2.70-3.00 (2H, br), 3.07 (3H, s), 3.20-3.40 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.65-8.80 (2H, br).

【1 0 8 3】

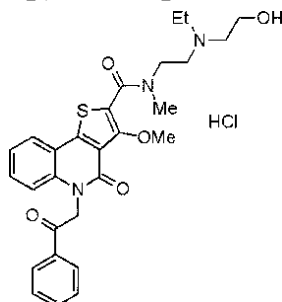
実施例 1 1 7

20

N-{2-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【1 0 8 4】

【化 3 1 3】



30

【1 0 8 5】

実施例 1 0 6 の化合物 (1.0 g, 2.21 mmol) とトリエチルアミン (269 mg, 2.66 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に氷冷下、塩化メタンスルホニル (279 mg, 2.44 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し N-(2-クロロエチル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (1.01 g) を白色非晶性固体として得た。

40

得られた N-(2-クロロエチル)-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (200 mg, 0.43 mmol)、N-エチルアミノエタノール (228 mg, 2.55 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (330 mg, 2.55 mmol) およびよう化ナトリウム (64 mg, 0.43 mmol) の 1-ブタノール (5 mL) 溶液を 110 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール = 20/1) により精製し、N-{2-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (0.08 g) を白色非晶性固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.00-1.15 (0.75H, br), 1.20-1.35 (2.25H, m), 2.20-2.90 (4H, m), 3.16 (0.75H, s), 3.20 (2.25H, s), 3.50-3.95 (6H, m), 4.02-4.04 (3H, m), 5.85 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.55 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m), 8.09-8.12 (2H, m).

得られた白色非晶性固体の酢酸エチル(5 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(0.1 mL)を加えた。沈殿物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物(7 mg, 5%)を白色粉末として得た。

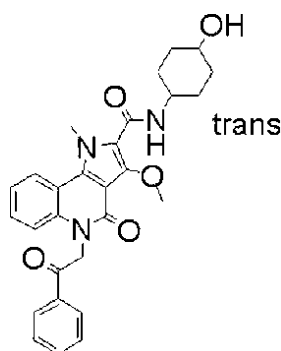
【1086】

実施例118

N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1087】

【化314】



【1088】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.512 mmol)およびtrans-4-アミノシクロヘキサノール(74.2 mg, 0.644 mmol)から題記化合物(230 mg, 95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22-1.44 (4H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 3.40-3.55 (1H, br), 3.68-3.85 (1H, br), 3.96 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.57 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.96 (2H, s), 7.28-7.38 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 8.15-8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

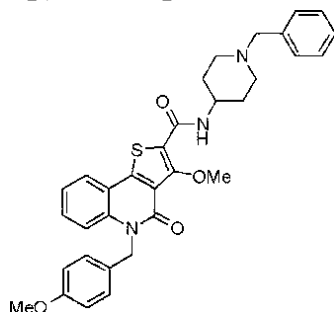
【1089】

実施例119

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1090】

【化315】



【1091】

実施例25と同様の方法により、参考例13の化合物(1.0 g, 2.52 mmol)および4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(720 mg, 3.78 mmol)から題記化合物(1.17 g, 82%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, br d), 2.17 (2H,

10

20

30

40

50

t, J = 10.2 Hz), 2.65-2.80 (2H, br d), 3.50 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, br), 4.08 (3H, s), 5.53 (2H, br s), 6.85-6.88 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25-7.34 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz).

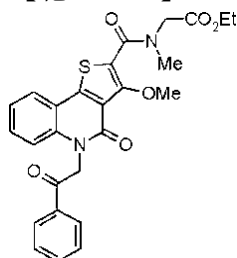
【1092】

実施例120

N-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}-N-メチルグリシンエチルエステルの製造

【1093】

【化316】



【1094】

実施例25と同様の方法で、実施例7の化合物 (350 mg, 0.89 mmol) およびサルコシンエチルエステル塩酸塩 (204 mg, 1.33 mmol) から題記化合物 (400 mg, 91%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1.24-1.35 (3H, m), 3.19 (1.2H, br s), 3.24 (1.8H, s), 3.98 (1.2H, br s), 4.08 (1.8H, s), 4.15-4.30 (4H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

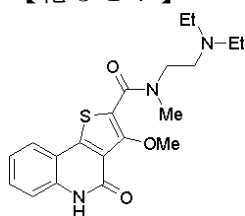
【1095】

実施例121

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1096】

【化317】



【1097】

実施例48の化合物 (4.10 g, 8.08 mol)、トリフルオロ酢酸 (34 mL) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (6.6 mL) の混合物を室温で5時間、80℃で2.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルと1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) により精製し、題記化合物 (1.50 g, 48%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 0.70-1.10 (6H, br), 2.20-2.70 (6H, br), 3.05 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, br), 3.91 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 11.75 (1H, s).

【1098】

実施例122

[2-{[2-(ジエチルアミノ)エチル](メチル)カルバモイル}-3-メトキシ-4-オキソチエノ[3,

10

20

30

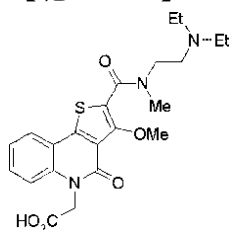
40

50

2-c]キノリン-5(4H)-イル]酢酸の製造

【1099】

【化318】



【1100】

10

実施例53の化合物(670 mg, 1.41 mmol)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL)のエタノール(7.0 mL)溶液を室温で15時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で中和し、減圧下濃縮した。残渣にTHFを加え、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮し、題記化合物(580 mg, 92%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.35 (6H, br), 2.70-3.30 (9H, m), 3.70-3.85 (2H, br), 3.91 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

【1101】

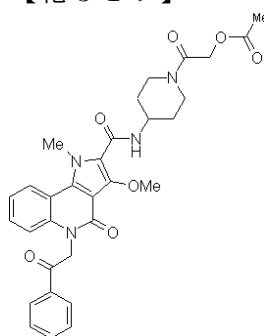
実施例123

酢酸 2-[4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

20

【1102】

【化319】



30

【1103】

実施例77の化合物 (200 mg, 0.423 mmol)、トリエチルアミン (122 μL , 0.880 mmol)およびTHF(10 mL)の混合物中に塩化アセトキシアセチル(47.3 μL , 0.440 mmol)を0°Cで加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、得られた固体を酢酸エチル-THFから再結晶し、題記化合物(171 mg, 75%)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80-3.00 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.80 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

【1104】

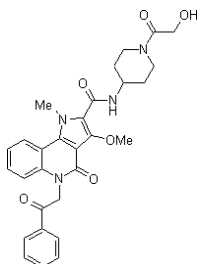
実施例124

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【1105】

【化320】



【1106】

10

1) 実施例123の化合物 (125 mg, 0.218 mmol)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)のTHF(2 mL)-エタノール(7 mL)混合溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、6規定塩酸(1.5 mL)で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、得られた固体を酢酸エチル-THFから再結晶し、題記化合物(59.2 mg, 51%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.30 (4H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

20

2) この白色粉末をエタノール-水から再結晶し、題記化合物を白色結晶として得た。
融点: 224 °C

【1107】

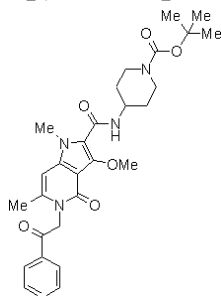
実施例125

4-({[3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【1108】

【化321】

30



【1109】

実施例25と同様の方法により、参考例35の化合物 (290 mg, 0.818 mmol)および4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(212 mg, 1.06 mmol)から題記化合物(315 mg, 72%)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.51 (11H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86-3.05 (2H, m), 3.77-3.90 (5H, m), 3.92-4.04 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55-7.66 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

【1110】

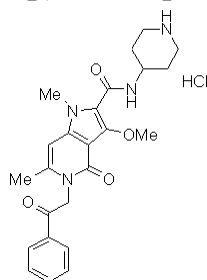
実施例126

3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩の製造

【1111】

50

【化 3 2 2】



【1 1 1 2】

10

実施例 1 2 5 の化合物 (300 mg, 0.559 mmol) および酢酸エチル (4 mL) の混合物中に、4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。析出固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄することで題記化合物 (240 mg, 91%) を白色粉末として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.61-1.84 (2H, m), 1.95-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.92-3.12 (2H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.94-4.15 (4H, m), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68-7.81 (2H, m), 8.04-8.19 (2H, m), 8.64 (1H, br s), 8.87 (1H, br s).

【1 1 1 3】

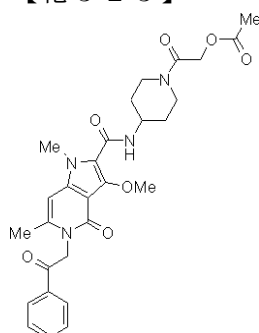
実施例 1 2 7

酢酸 2-[4-({[3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

20

【1 1 1 4】

【化 3 2 3】



30

【1 1 1 5】

実施例 1 2 3 と同様の方法により、実施例 1 2 6 の化合物 (225 mg, 0.476 mmol) および塩化アセトキシアセチル (61.4 μL , 0.571 mmol) から題記化合物 (210 mg, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26-1.64 (2H, m), 1.78-1.97 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.79-2.97 (1H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.58-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.95-4.20 (5H, m), 4.79 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55-7.68 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.06-8.15 (2H, m).

40

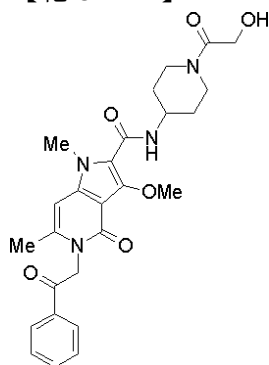
【1 1 1 6】

実施例 1 2 8

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1 1 1 7】

【化 3 2 4】



10

【 1 1 1 8】

実施例 1 2 4 と同様の方法により、実施例 1 2 7 の化合物 (200 mg, 0.373 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)、THF (2.5 mL) およびエタノール (5 mL) から題記化合物 (156 mg, 85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32-1.61 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.82-2.98 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.57-3.71 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.96-4.25 (7H, m), 4.50 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55-7.67 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m).

【 1 1 1 9】

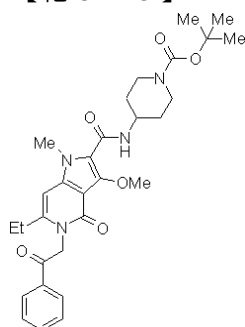
20

実施例 1 2 9

4-({[6-エチル-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【 1 1 2 0】

【化 3 2 5】



30

【 1 1 2 1】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 4 2 の化合物 (100 mg, 0.271 mmol) および 4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (70.7 mg, 0.353 mmol) から題記化合物 (126 mg, 84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32-1.51 (11H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.85-3.04 (2H, m), 3.77-3.91 (5H, m), 3.91-4.05 (4H, m), 5.59 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.55-7.67 (3H, m), 7.69-7.79 (1H, m), 8.06-8.16 (2H, m).

40

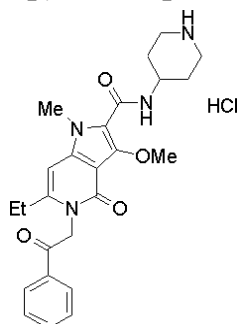
【 1 1 2 2】

実施例 1 3 0

6-エチル-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【 1 1 2 3】

【化 3 2 6】



10

【1 1 2 4】

実施例 1 2 9 の化合物 (115 mg, 0.209 mmol) と 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4 mL) の酢酸エチル (4 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。析出固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し、題記化合物を得た。

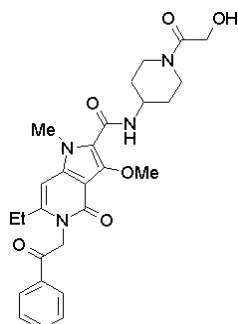
【1 1 2 5】

実施例 1 3 1

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1 1 2 6】

【化 3 2 7】



30

【1 1 2 7】

実施例 1 3 0 の化合物 (90.0 mg, 0.185 mmol)、トリエチルアミン (76.9 μ L, 0.555 mmol) および THF (5 mL) の混合物中に塩化アセトキシアセチル (23.8 μ L, 0.221 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を THF (1.2 mL)-エタノール (2.5 mL) に溶解後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 μ L) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、6 規定塩酸 (0.5 mL) で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール=10/0~9/1) により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物 (61.2 mg, 65%) を白色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.23 (3H, m), 1.31-1.59 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.58 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.83-2.99 (1H, m), 3.04-3.21 (1H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97-4.26 (7H, m), 4.49 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.59 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.56-7.67 (3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.06-8.15 (2H, m).

【1 1 2 8】

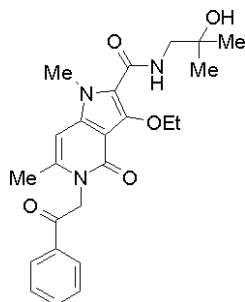
実施例 1 3 2

3-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

50

【 1 1 2 9 】

【化 3 2 8】



10

【 1 1 3 0 】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 4 4 の化合物 (100 mg, 0.271 mmol) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (31.5 mg, 0.353 mmol) から題記化合物 (65.8 mg, 67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.13 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.66 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.61 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.79 (1H, m), 7.93 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.06-8.15 (2H, m).

【 1 1 3 1 】

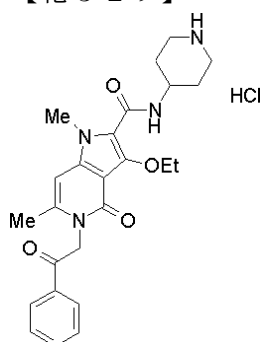
実施例 1 3 3

20

3-エトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩の製造

【 1 1 3 2 】

【化 3 2 9】



30

【 1 1 3 3 】

実施例 7 3 と同様の方法により、参考例 4 4 の化合物 (250 mg, 0.679 mmol) および 4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (177 mg, 0.882 mmol) から題記化合物 (303 mg, 95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.61-1.81 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.94-3.10 (2H, m), 3.21-3.32 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.97-4.14 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.61 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 8.04-8.17 (2H, m), 8.85 (2H, br s).

40

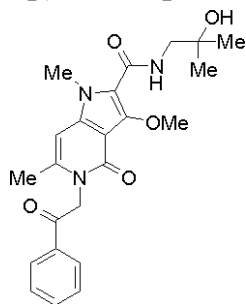
【 1 1 3 4 】

実施例 1 3 4

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 3 5 】

【化 3 3 0】



【 1 1 3 6】

10

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 3 5 の化合物 (200 mg, 0.564 mmol) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (65.4 mg, 0.734 mmol) から題記化合物 (201 mg, 84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.13 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.24 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.65 (1H, s), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 7.85 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.06-8.15 (2H, m).

【 1 1 3 7】

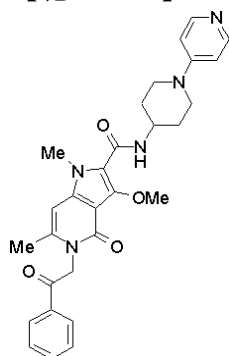
実施例 1 3 5

3-メトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

20

【 1 1 3 8】

【化 3 3 1】



30

【 1 1 3 9】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 3 5 の化合物 (500 mg, 1.41 mmol) および 1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-アミン (388 mg, 1.55 mmol) から題記化合物 (656 mg, 91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.48-1.65 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.98-3.14 (2H, m), 3.77-3.90 (5H, m), 3.98 (3H, s), 4.01-4.15 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.56-7.68 (3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.05-8.20 (4H, m).

40

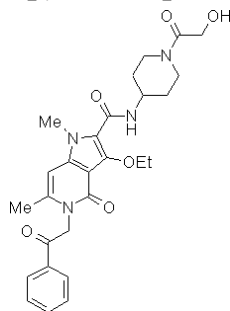
【 1 1 4 0】

実施例 1 3 6

3-エトキシ-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 4 1】

【化 3 3 2】



【 1 1 4 2】

実施例 1 3 3 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol)、トリエチルアミン (122 μ L, 0.880 mmol) および THF (10 mL) の混合物中に塩化アセトキシアセチル (47.3 μ L, 0.440 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 15 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール (7 mL) および THF (2 mL) に溶解後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈後、6 規定塩酸 (1.5 mL) で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (102 mg, 65%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31-1.57 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-2.95 (1H, m), 3.03-3.19 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.95-4.13 (3H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.61 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.55-7.78 (4H, m), 8.06-8.14 (2H, m).

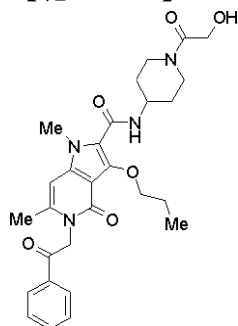
【 1 1 4 3】

実施例 1 3 7

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 4 4】

【化 3 3 3】



【 1 1 4 5】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 4 6 の化合物 (100 mg, 0.262 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩 (61.1 mg, 0.314 mmol) およびトリエチルアミン (43.5 μ L, 0.314 mmol) から題記化合物 (45.2 mg, 33%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.53 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.77-2.92 (1H, m), 3.00-3.17 (1H, m), 3.60-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.95-4.13 (3H, m), 4.25 (3H, t, J = 6.7 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.62 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.55-7.67 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.05-8.16 (2H, m).

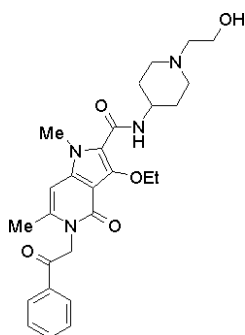
【 1 1 4 6 】

実施例 1 3 8

3-エトキシ-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 4 7 】

【化 3 3 4】



10

【 1 1 4 8 】

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 1 3 3 の化合物 (135 mg, 0.277 mmol) および 2-ブロモエタノール (58.9 μ L, 0.832 mmol) から題記化合物 (78.5 mg, 57%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.57 (2H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.67-2.81 (2H, m), 3.48 (2H, q, $J = 6.2$ Hz), 3.70-3.83 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.29-4.41 (3H, m), 5.61 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.56-7.68 (3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.06-8.15 (2H, m).

【 1 1 4 9 】

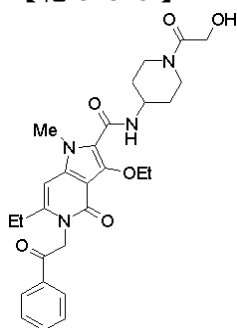
実施例 1 3 9

3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

30

【 1 1 5 0 】

【化 3 3 5】



40

【 1 1 5 1 】

1) 参考例 4 8 の化合物 (74.0 mg, 0.194 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩 (49.1 mg, 0.252 mmol)、HOBt (39.2 mg, 0.290 mmol) および トリエチルアミン (34.9 μ L, 0.252 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、氷冷下 WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物 (61.2 mg, 60%) を白色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.13-1.29 (6H, m), 1.32-1.56 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.59-3.72 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.56-7.65 (2H, m), 7.66-7.77 (2H, m), 8.07-8.14 (2H, m).

2) この白色結晶をエタノール-水から再結晶し、題記化合物を白色結晶として得た。

融点: 204 °C

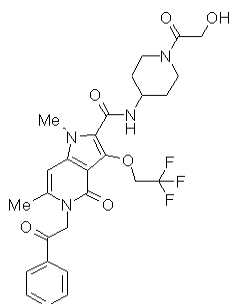
【1152】

実施例140

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1153】

【化336】



【1154】

1) 参考例50の化合物 (70.0 mg, 0.166 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩 (42.0 mg, 0.216 mmol)、HOBt (33.6 mg, 0.249 mmol) およびトリエチルアミン (29.9 μL , 0.216 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、氷冷下WSCD (55.6 mg, 0.290 mmol) を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物 (51.3 mg, 55%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.22-1.50 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74-2.91 (1H, m), 3.01-3.16 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.95-4.13 (3H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 4.53 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.06 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 7.70-7.79 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

2) この白色粉末をエタノール-水から再結晶し、題記化合物を白色結晶として得た。

融点: 132 °C

【1155】

実施例141

3-エトキシ-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-6-プロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1156】

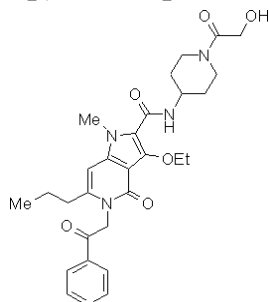
10

20

30

40

【化 3 3 7】



【1 1 5 7】

10

参考例 5 7 の化合物 (200 mg, 0.504 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩(128 mg, 0.656 mmol)、HOBt (102 mg, 0.757 mmol)およびトリエチルアミン(90.8 μ L, 0.656 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下WSCD (145 mg, 0.757 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)により精製し、得られた固体をTHF-酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(224 mg, 83%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.31-1.66 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.04-3.18 (1H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.96-4.14 (3H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 5.55 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.56-7.77 (4H, m), 8.08-8.14 (2H, m).

20

【1 1 5 8】

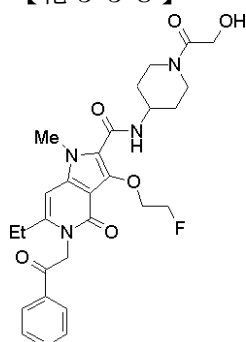
実施例 1 4 2

6-エチル-3-(2-フルオロエトキシ)-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1 1 5 9】

【化 3 3 8】

30



【1 1 6 0】

40

参考例 5 9 の化合物 (202 mg, 0.504 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩(128 mg, 0.656 mmol)、HOBt (102 mg, 0.757 mmol)およびトリエチルアミン(90.8 μ L, 0.656 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、氷冷下WSCD (145 mg, 0.757 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル)により精製し、得られた固体をTHF-酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(219 mg, 80%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26-1.48 (2H, m), 1.87 (2H, s), 2.59 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.76-2.91 (1H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 3.57-3.

50

73 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.97-4.13 (3H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.45-4.81 (5H, m), 5.59 (2H, s), 6.49-6.56 (1H, m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.06-8.16 (2H, m).

【1161】

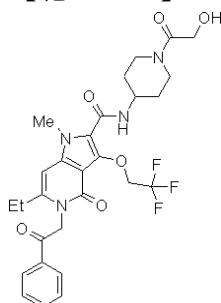
実施例 143

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【1162】

【化339】

10



【1163】

1) 参考例 61 の化合物 (230 mg, 0.527 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩 (133 mg, 0.685 mmol)、HOBt (107 mg, 0.791 mmol) およびトリエチルアミン (95.0 μ L, 0.685 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、氷冷下 WSCD (152 mg, 0.791 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/3 ~ 1/0) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (146 mg, 48%) を白色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13-1.49 (5H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.76-2.88 (1H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.96-4.16 (3H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.53 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.05 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.63 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 8.08-8.14 (2H, m).

30

2) この白色結晶をエタノール-水から再結晶し、題記化合物を白色結晶として得た。

融点: 159 $^{\circ}\text{C}$

【1164】

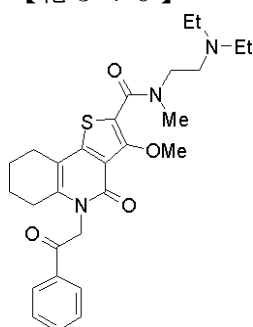
実施例 144

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1165】

【化340】

40



【1166】

50

実施例 25 と同様の方法により、参考例 66 の化合物 (150 mg, 0.377 mmol) および N, N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミン (79.3 μ L, 0.490 mmol) から題記化合物 (54.0 mg, 28%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.74-1.05 (6H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.19-2.65 (10H, m), 3.03 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.70-7.78 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m).

【1167】

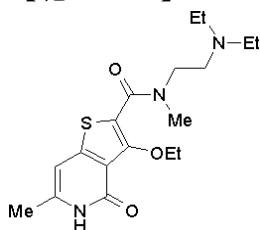
実施例 145

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

10

【1168】

【化341】



【1169】

参考例 70 の化合物 (2.50 g, 6.51 mmol)、6規定塩酸 (15 mL) および DMF (15 mL) の混合物を還流条件下で 15 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水 (20 mL) を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、題記化合物 (568 mg, 24%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.05 (6H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.25-2.65 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, s), 11.41 (1H, s).

【1170】

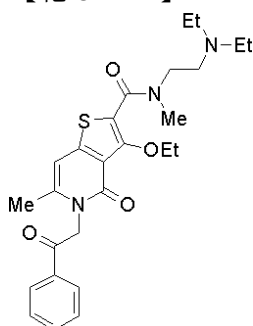
実施例 146

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

30

【1171】

【化342】



40

【1172】

実施例 145 の化合物 (300 mg, 0.821 mmol)、臭化フェナシル (196 mg, 0.985 mmol)、炭酸カリウム (272 mg, 1.97 mmol)、および DMF (5 mL) の混合物を 60°C で 15 時間攪拌した。冷却後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/9 から 10/0)により精製し、題記化合物 (51.2 mg, 13%) を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.70-1.05 (6H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 2.25-2.65 (9H, m), 3.02 (3H, br s), 3.40-3.55 (2H, m), 4.05 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.66 (2H, s), 6.80-6.81 (1H, m), 7.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m).

【 1 1 7 3 】

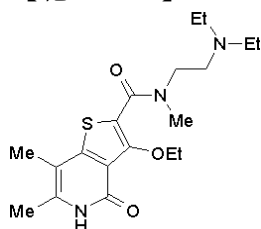
実施例 1 4 7

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6,7-トリメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 7 4 】

【化 3 4 3】

10



【 1 1 7 5 】

実施例 1 4 5 と同様の方法により、参考例 7 4 の化合物 (220 mg, 0.55 mmol) から題記化合物 (60 mg, 29%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.80-1.10 (6H, m), 1.37 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.48-2.73 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.61 (2H, br s), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 12.31 (1H, br s).

20

【 1 1 7 6 】

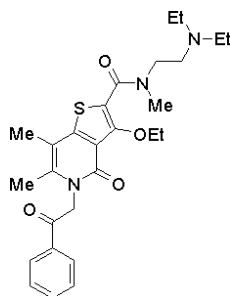
実施例 1 4 8

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6,7-トリメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 7 7 】

【化 3 4 4】

30



【 1 1 7 8 】

実施例 1 4 6 と同様の方法で、実施例 1 4 7 の化合物 (60 mg, 0.16 mmol) および臭化フェナシル (196 mg, 0.985 mmol) から題記化合物 (10 mg, 12%) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.80-1.15 (6H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.21-2.80 (12H, m), 3.16 (3H, s), 3.62 (2H, br s), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.67 (2H, s), 7.54 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.08 (2H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz).

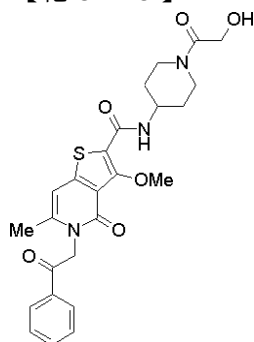
【 1 1 7 9 】

実施例 1 4 9

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 8 0 】

【化 3 4 5】



10

【 1 1 8 1】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 8 の化合物 (200 mg, 0.560 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩(142 mg, 0.727 mmol)およびトリエチルアミン(101 μ L, 0.727 mmol)から題記化合物(224 mg, 80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.38-1.66 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.26-2.35 (3H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.58-3.71 (1H, m), 3.94-4.14 (6H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.51 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.68 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.56-7.69 (3H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 8.07-8.16 (2H, m).

【 1 1 8 2】

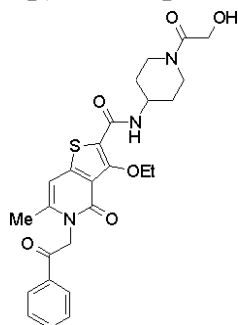
20

実施例 1 5 0

3-エトキシ-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-6-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 8 3】

【化 3 4 6】



30

【 1 1 8 4】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 9 の化合物 (200 mg, 0.538 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩(142 mg, 0.727 mmol)およびトリエチルアミン(101 μ L, 0.727 mmol)から題記化合物(178 mg, 65%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.37-1.61 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.76-2.91 (1H, m), 3.02-3.18 (1H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.95-4.13 (3H, m), 4.21-4.33 (3H, m), 4.51 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.68 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.57-7.70 (3H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.07-8.17 (2H, m).

40

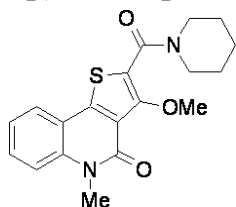
【 1 1 8 5】

実施例 1 5 1

3-メトキシ-5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【 1 1 8 6】

【化 3 4 7】



【 1 1 8 7】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 357 (M+H) .

10

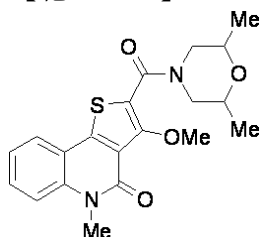
【 1 1 8 8】

実施例 1 5 2

2-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【 1 1 8 9】

【化 3 4 8】



20

【 1 1 9 0】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と2,6-ジメチルモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 387 (M+H) .

【 1 1 9 1】

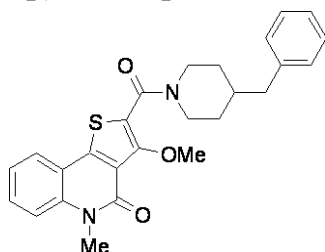
実施例 1 5 3

2-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

30

【 1 1 9 2】

【化 3 4 9】



【 1 1 9 3】

40

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と4-ベンジルピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 447 (M+H) .

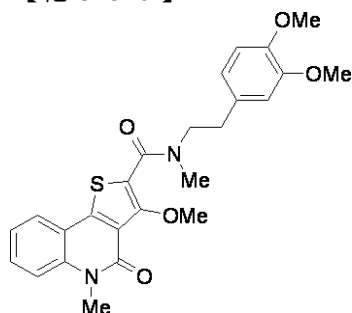
【 1 1 9 4】

実施例 1 5 4

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 1 9 5】

【化 3 5 0】



【1 1 9 6】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 467 (M+H).

【1 1 9 7】

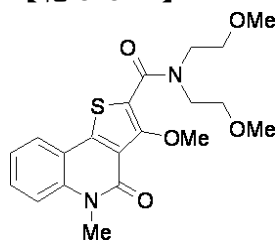
実施例 1 5 5

3-メトキシ-N,N-ビス(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 1 9 8】

【化 3 5 1】

20



【1 1 9 9】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)エタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 405 (M+H).

【1 2 0 0】

30

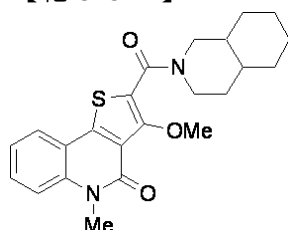
実施例 1 5 6

3-メトキシ-5-メチル-2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1 2 0 1】

【化 3 5 2】

40



【1 2 0 2】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物とデカヒドロイソキノリンから表題化合物を得た。

LC/MS 411 (M+H).

【1 2 0 3】

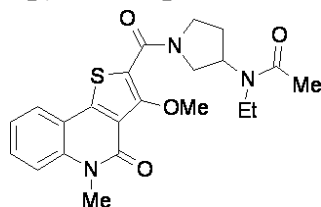
実施例 1 5 7

N-エチル-N-{1-[(3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}アセトアミドの製造

【1 2 0 4】

50

【化 3 5 3】



【1 2 0 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と N-エチル-N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

10

LC/MS 428 (M+H).

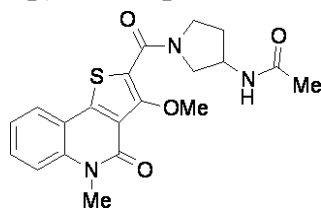
【1 2 0 6】

実施例 1 5 8

N-{1-[(3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}アセトアミドの製造

【1 2 0 7】

【化 3 5 4】



20

【1 2 0 8】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 400 (M+H).

【1 2 0 9】

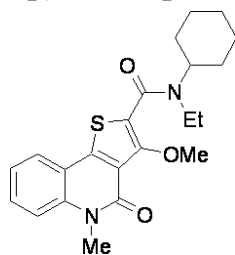
実施例 1 5 9

N-シクロヘキシル-N-エチル-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【1 2 1 0】

【化 3 5 5】



40

【1 2 1 1】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と N-エチルシクロヘキサミンから表題化合物を得た。

LC/MS 399 (M+H).

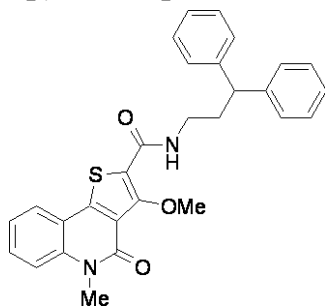
【1 2 1 2】

実施例 1 6 0

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 1 3】

【化 3 5 6】



【 1 2 1 4 】

10

参考例 8 4 の化合物の DMF (0.10 M, 0.601 mL, 60 μ mol) 溶液を DMF (0.200 mL) に希釈し、3,3-ジフェニルプロパン-1-アミンの DMF (1.0 M, 0.062 mL, 62 μ mol) 溶液および HOBt と WSCD の 1:1 混合物の DMF (0.50 M, 0.134 mL, 67 μ mol) 溶液を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間振とうした。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および水 (1 mL) を加え 2.5 時間振とう後に炭酸水素ナトリウム (7 mg) を加え振盪した。有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製して表題化合物 (21.9 mg, 76%) を得た。

LC/MS 483 (M+H).

【 1 2 1 5 】

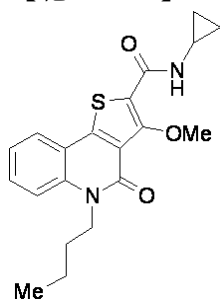
20

実施例 1 6 1

5-ブチル-N-シクロプロピル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 2 1 6 】

【化 3 5 7】



30

【 1 2 1 7 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とシクロプロパンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 371 (M+H).

【 1 2 1 8 】

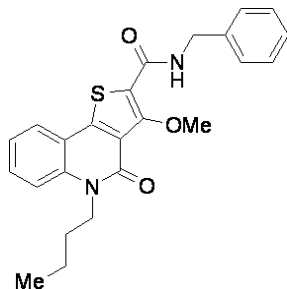
実施例 1 6 2

N-ベンジル-5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【 1 2 1 9 】

【化 3 5 8】



50

【1 2 2 0】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 421 (M+H).

【1 2 2 1】

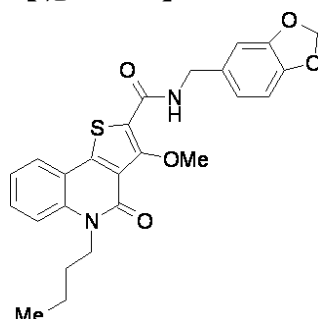
実施例 1 6 3

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 2 2】

【化 3 5 9】

10



【1 2 2 3】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 465 (M+H).

【1 2 2 4】

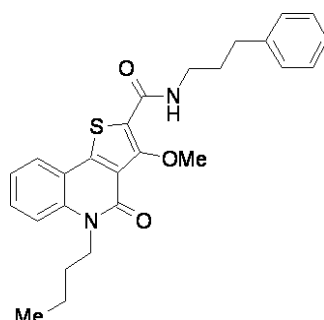
実施例 1 6 4

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 2 5】

【化 3 6 0】

30



【1 2 2 6】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 3-フェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 449 (M+H).

40

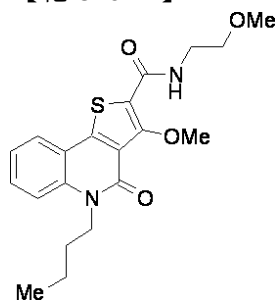
【1 2 2 7】

実施例 1 6 5

5-ブチル-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 2 8】

【化 3 6 1】



【 1 2 2 9】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 2-メトキシエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 389 (M+H).

【 1 2 3 0】

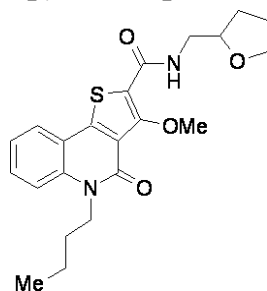
実施例 1 6 6

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 2 3 1】

【化 3 6 2】

20



【 1 2 3 2】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 415 (M+H).

【 1 2 3 3】

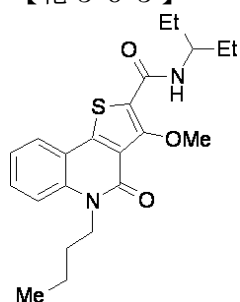
実施例 1 6 7

5-ブチル-N-(1-エチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 2 3 4】

【化 3 6 3】

40



【 1 2 3 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とペンタン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 401 (M+H).

【 1 2 3 6】

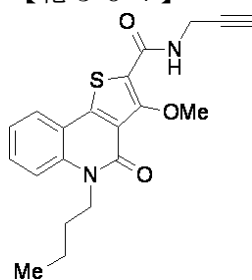
50

実施例 1 6 8

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-プロパ-2-イン-1-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 3 7】

【化 3 6 4】



10

【1 2 3 8】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とプロパ-2-イン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 369 (M+H).

【1 2 3 9】

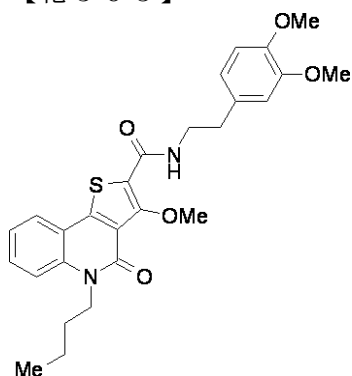
実施例 1 6 9

5-ブチル-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【1 2 4 0】

【化 3 6 5】



30

【1 2 4 1】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタナミンから表題化合物を得た。

LC/MS 495 (M+H).

【1 2 4 2】

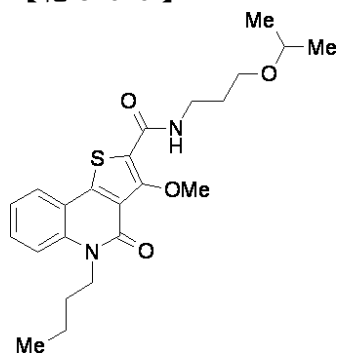
実施例 1 7 0

5-ブチル-3-メトキシ-N-[3-(1-メチルエトキシ)プロピル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【1 2 4 3】

【化 3 6 6】



10

【 1 2 4 4】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 3-(1-メチルエトキシ)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 431 (M+H).

【 1 2 4 5】

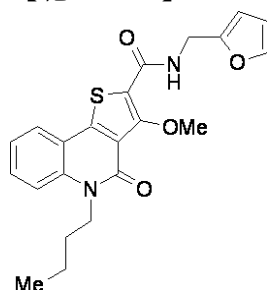
実施例 1 7 1

5-ブチル-N-(フラン-2-イルメチル)-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 2 4 6】

【化 3 6 7】

20



【 1 2 4 7】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 411 (M+H).

【 1 2 4 8】

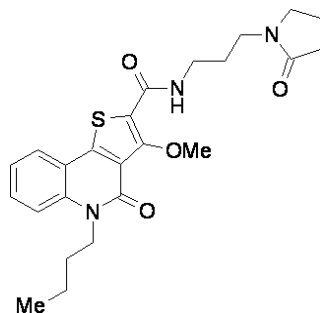
実施例 1 7 2

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 2 4 9】

【化 3 6 8】

40



【 1 2 5 0】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 456 (M+H).

50

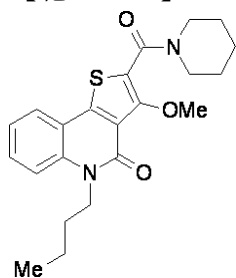
【 1 2 5 1 】

実施例 1 7 3

5-ブチル-3-メトキシ-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-
オンの製造

【 1 2 5 2 】

【化 3 6 9】



10

【 1 2 5 3 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。
LC/MS 399 (M+H).

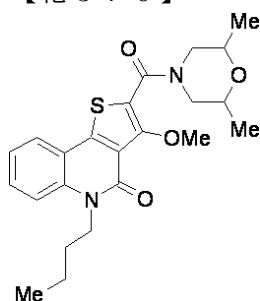
【 1 2 5 4 】

実施例 1 7 4

5-ブチル-2-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-3-メトキシチエノ[3,2-c]キノ
リン-4(5H)-オンの製造

【 1 2 5 5 】

【化 3 7 0】



30

【 1 2 5 6 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と2,6-ジメチルモルホリンから表題化
合物を得た。

LC/MS 429 (M+H).

【 1 2 5 7 】

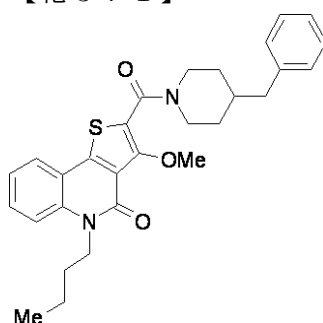
実施例 1 7 5

2-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]-5-ブチル-3-メトキシチエノ[3,2-c]キノ
リン-4(5H)-オンの製造

【 1 2 5 8 】

【化 3 7 1】

40



【 1 2 5 9 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と4-ベンジルピペリジンから表題化合

50

物を得た。

LC/MS 489 (M+H).

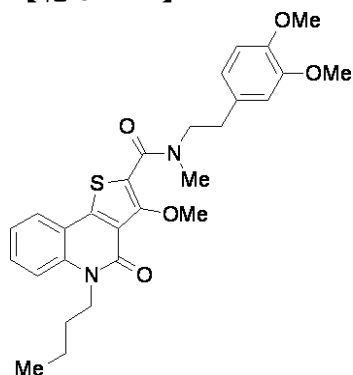
【1260】

実施例176

5-ブチル-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1261】

【化372】



10

【1262】

実施例1と同様の方法で、参考例103の化合物と2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 509 (M+H).

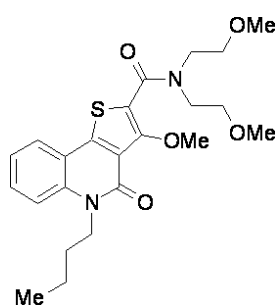
【1263】

実施例177

5-ブチル-3-メトキシ-N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1264】

【化373】



30

【1265】

実施例1と同様の方法で、参考例103の化合物と2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)エタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 447 (M+H).

40

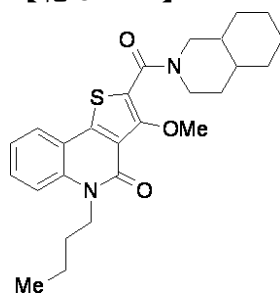
【1266】

実施例178

5-ブチル-3-メトキシ-2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1267】

【化 3 7 4】



【1 2 6 8】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とデカヒドロイソキノリンから表題化合物を得た。

LC/MS 453 (M+H).

【1 2 6 9】

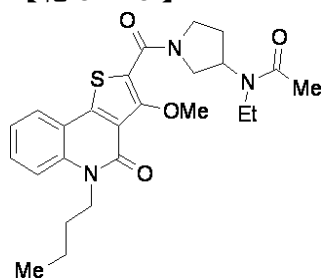
実施例 1 7 9

N-{1-[(5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}-N-エチルアセトアミドの製造

【1 2 7 0】

【化 3 7 5】

20



【1 2 7 1】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とN-エチル-N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 470 (M+H).

30

【1 2 7 2】

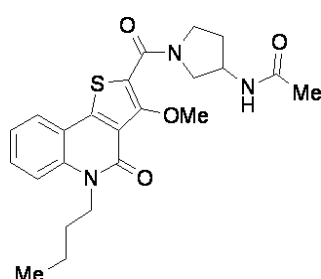
実施例 1 8 0

N-{1-[(5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]ピロリジン-3-イル}アセトアミドの製造

【1 2 7 3】

【化 3 7 6】

40



【1 2 7 4】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物とN-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 442 (M+H).

【1 2 7 5】

実施例 1 8 1

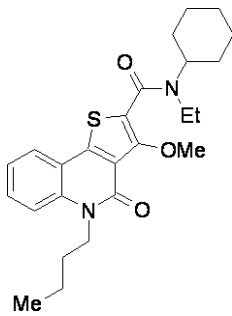
5-ブチル-N-シクロヘキシル-N-エチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]

50

キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 7 6】

【化 3 7 7】



10

【1 2 7 7】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と N-エチルシクロヘキサンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 441 (M+H).

【1 2 7 8】

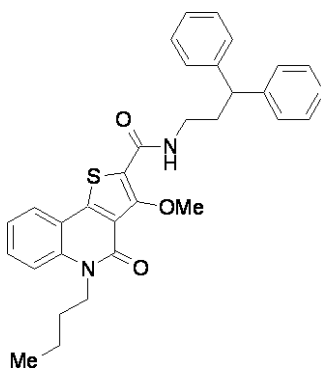
実施例 1 8 2

5-ブチル-N-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 2 7 9】

20

【化 3 7 8】



30

【1 2 8 0】

実施例 1 6 0 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 3,3-ジフェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 525 (M+H).

【1 2 8 1】

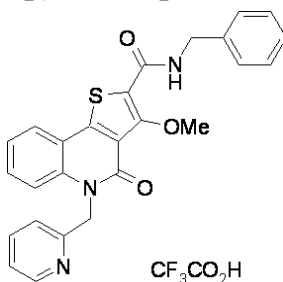
実施例 1 8 3

N-ベンジル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 2 8 2】

40

【化 3 7 9】



【1 2 8 3】

50

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 456 (M+H).

【1284】

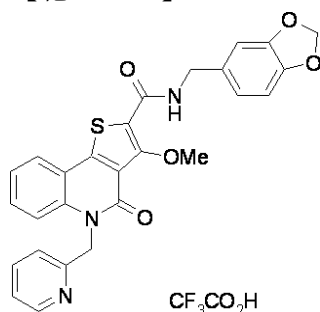
実施例 184

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1285】

【化380】

10



【1286】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 500 (M+H).

【1287】

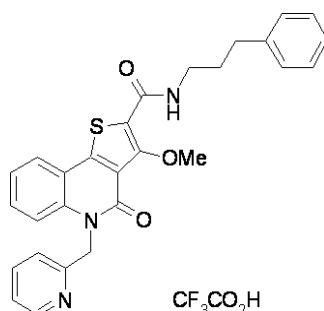
実施例 185

3-メトキシ-4-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1288】

【化381】

30



【1289】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 3-フェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 484 (M+H).

40

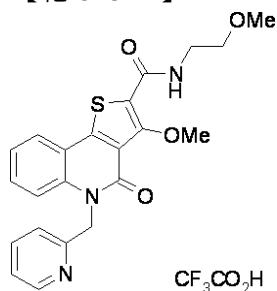
【1290】

実施例 186

3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1291】

【化 3 8 2】



【1 2 9 2】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 2-メトキシエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 424 (M+H).

【1 2 9 3】

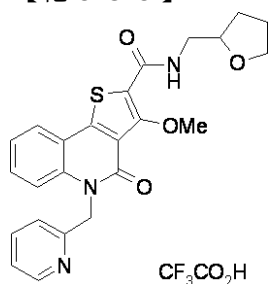
実施例 1 8 7

3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 2 9 4】

【化 3 8 3】

20



【1 2 9 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 450 (M+H).

【1 2 9 6】

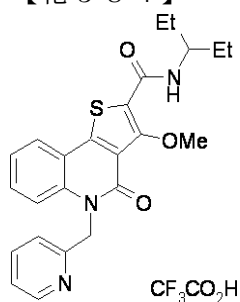
実施例 1 8 8

N-(1-エチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 2 9 7】

【化 3 8 4】

40



【1 2 9 8】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物とペンタン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 436 (M+H).

【1 2 9 9】

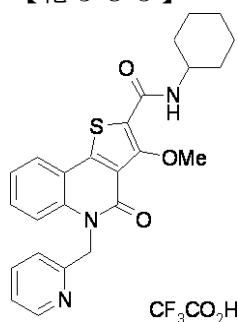
50

実施例 189

N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1300】

【化385】



【1301】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物とシクロヘキサミンから表題化合物を得た。

LC/MS 448 (M+H).

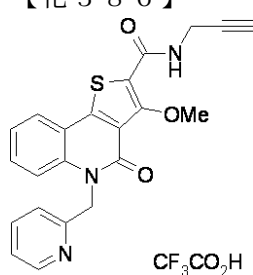
【1302】

実施例 190

3-メトキシ-4-オキソ-N-プロパ-2-イン-1-イル-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1303】

【化386】



【1304】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物とプロパ-2-イン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 404 (M+H).

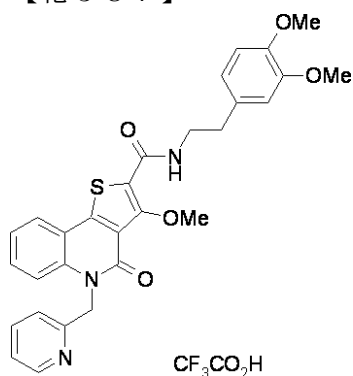
【1305】

実施例 191

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1306】

【化387】

CF₃CO₂H

10

20

30

40

50

【1307】

実施例1と同様の方法で、参考例19の化合物と2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタナミンから表題化合物を得た。

LC/MS 530 (M+H).

【1308】

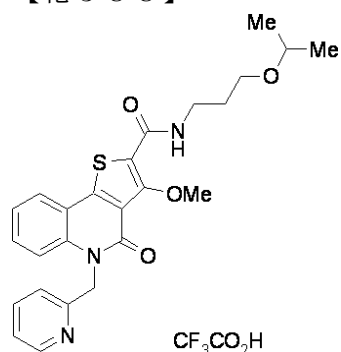
実施例192

3-メトキシ-N-[3-(1-メチルエトキシ)プロピル]-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1309】

【化388】

10



【1310】

20

実施例1と同様の方法で、参考例19の化合物と3-(1-メチルエトキシ)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 466 (M+H).

【1311】

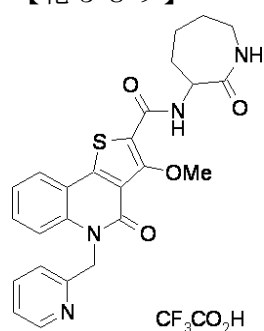
実施例193

3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1312】

【化389】

30



【1313】

実施例1と同様の方法で、参考例19の化合物と3-アミノアゼパン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

【1314】

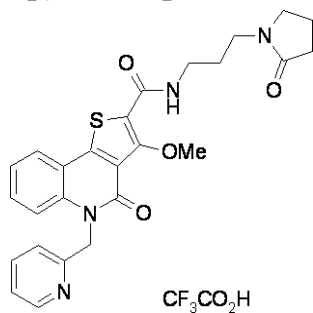
実施例194

3-メトキシ-4-オキソ-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1315】

40

【化 3 9 0】



【1 3 1 6】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 491 (M+H).

【1 3 1 7】

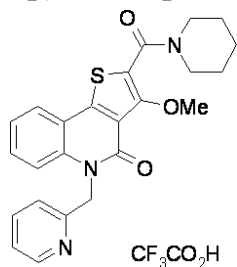
実施例 1 9 5

3-メトキシ-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 3 1 8】

【化 3 9 1】

20



【1 3 1 9】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 434 (M+H).

【1 3 2 0】

30

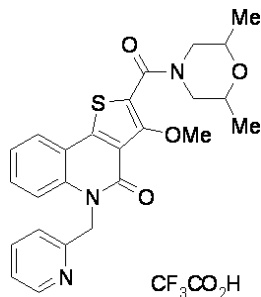
実施例 1 9 6

2-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 3 2 1】

【化 3 9 2】

40



【1 3 2 2】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 2,6-ジメチルモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 464 (M+H).

【1 3 2 3】

実施例 1 9 7

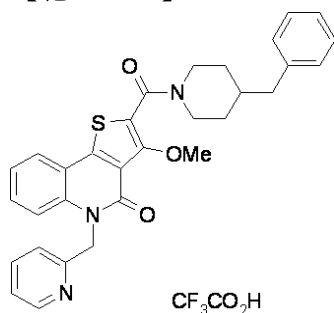
2-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)

50

チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1324】

【化393】



10

【1325】

実施例1と同様の方法で、参考例19の化合物と4-ベンジルピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 524 (M+H).

【1326】

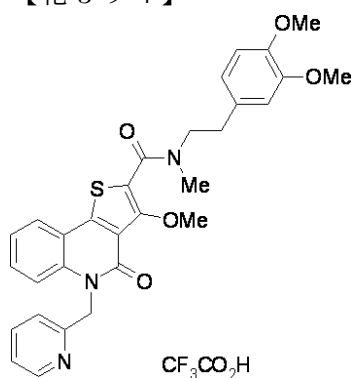
実施例198

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1327】

【化394】



30

【1328】

実施例1と同様の方法で、参考例19の化合物と2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 544 (M+H).

【1329】

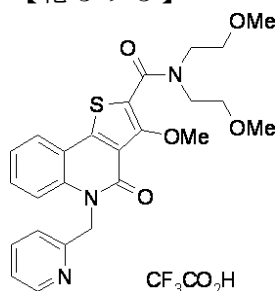
実施例199

3-メトキシ-N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【1330】

【化395】



50

【 1 3 3 1 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)エタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 482 (M+H)⁺.

【 1 3 3 2 】

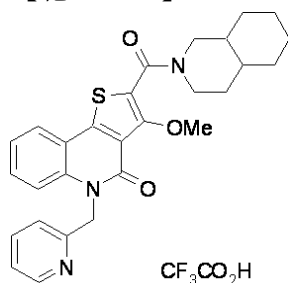
实施例 200

3-メトキシ-2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 3 3 3 】

【化 3 9 6】

10



【 1 3 3 4 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物とデカヒドロイソキノリンから表題化合物を得た。

LC/MS 488 (M+H) .

【 1 3 3 5 】

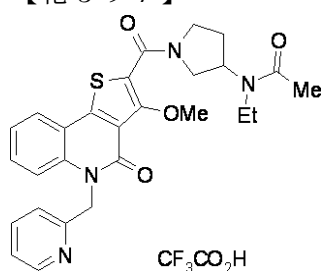
实施例 201

N-エチル-N-(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 3 3 6 】

【化 3 9 7】

30



【 1 3 3 7 】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と N-エチル-N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 505 (M+H)⁺.

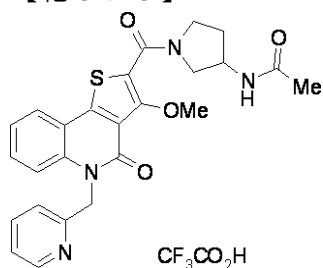
【 1 3 3 8 】

实施例 202

N-(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 3 3 9 】

【化 3 9 8】



【1 3 4 0】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

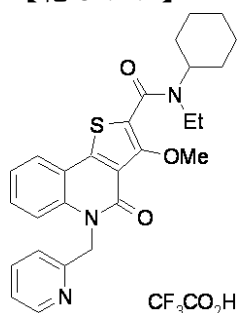
【1 3 4 1】

実施例 2 0 3

N-シクロヘキシル-N-エチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 3 4 2】

【化 3 9 9】



【1 3 4 3】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と N-エチルシクロヘキサンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 476 (M+H).

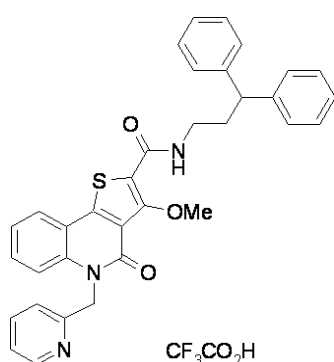
【1 3 4 4】

実施例 2 0 4

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 3 4 5】

【化 4 0 0】



【1 3 4 6】

実施例 1 6 0 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 3,3-ジフェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 560 (M+H).

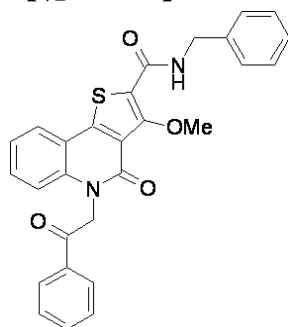
【1 3 4 7】

実施例 205

N-ベンジル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1348】

【化401】



10

【1349】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 483 (M+H).

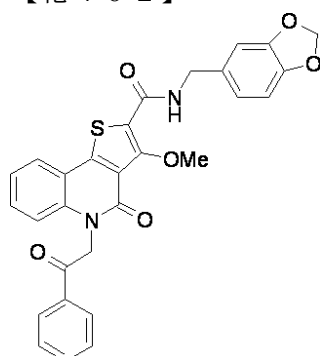
【1350】

実施例 206

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1351】

【化402】



30

【1352】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 527 (M+H).

【1353】

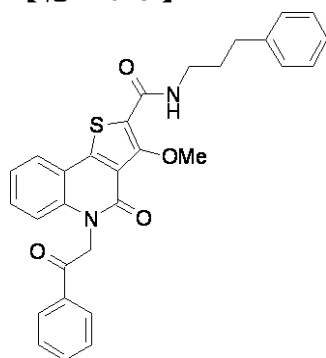
実施例 207

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(3-フェニルプロピル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1354】

40

【化 4 0 3】



10

【 1 3 5 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-フェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 511 (M+H).

【 1 3 5 6】

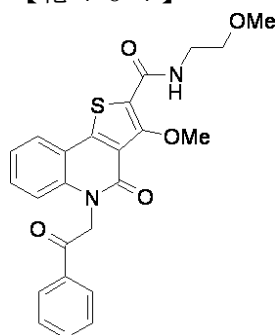
実施例 2 0 8

3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 5 7】

【化 4 0 4】

20



【 1 3 5 8】

30

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 2-メトキシエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 451 (M+H).

【 1 3 5 9】

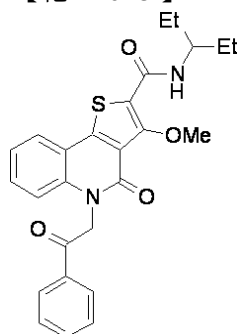
実施例 2 0 9

N-(1-エチルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 6 0】

【化 4 0 5】

40



【 1 3 6 1】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物とペンタン-3-アミンから表題化合物を得

50

た。

LC/MS 463 (M+H).

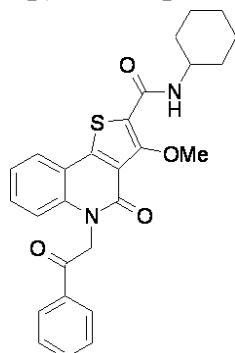
【1362】

実施例 210

N-シクロヘキシル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1363】

【化406】



10

【1364】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物とシクロヘキサミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 475 (M+H).

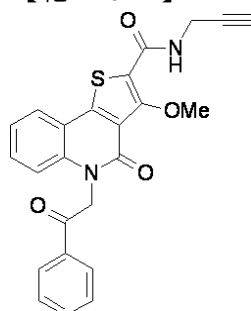
【1365】

実施例 211

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-プロパ-2-イン-1-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1366】

【化407】



30

【1367】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物とプロパ-2-イン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 431 (M+H).

【1368】

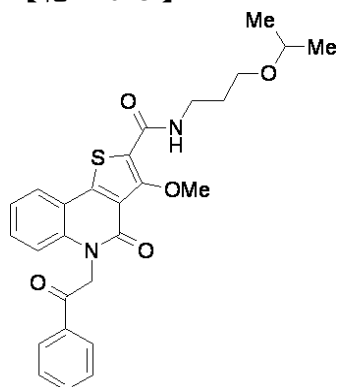
40

実施例 212

3-メトキシ-N-[3-(1-メチルエトキシ)プロピル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1369】

【化 4 0 8】



10

【 1 3 7 0】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-(1-メチルエトキシ)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H).

【 1 3 7 1】

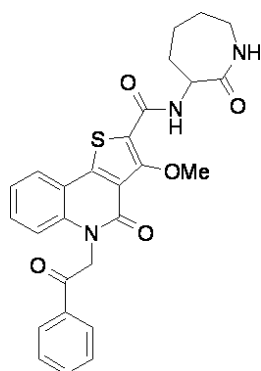
実施例 2 1 3

3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-オキソアゼパン-3-イル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 7 2】

20

【化 4 0 9】



30

【 1 3 7 3】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3-アミノアゼパン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 504 (M+H).

【 1 3 7 4】

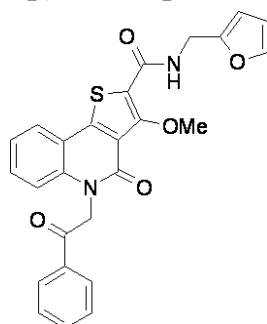
実施例 2 1 4

N-(フラン-2-イルメチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 7 5】

40

【化 4 1 0】



50

【1376】

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物と1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 473 (M+H).

【1377】

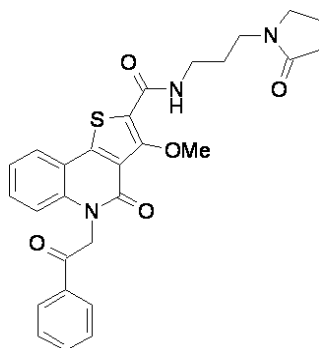
実施例215

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1378】

【化411】

10



【1379】

20

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物と1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オンから表題化合物を得た。

LC/MS 518 (M+H).

【1380】

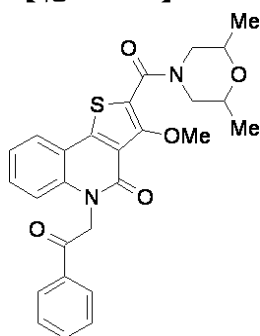
実施例216

2-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1381】

【化412】

30



【1382】

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物と2,6-ジメチルモルホリンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 491 (M+H).

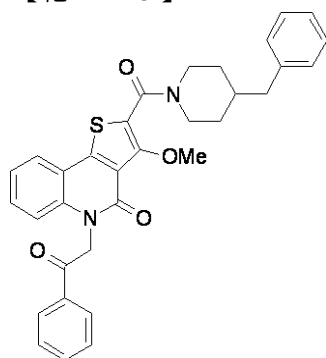
【1383】

実施例217

2-[(4-ベンジルペリジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1384】

【化 4 1 3】



10

【 1 3 8 5】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 4-ベンジルピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 551 (M+H).

【 1 3 8 6】

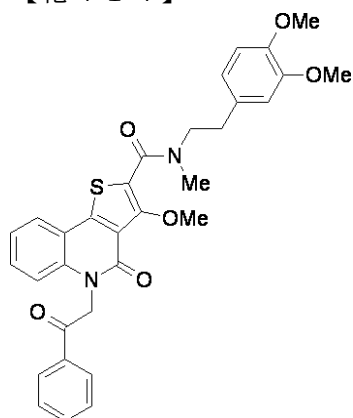
実施例 2 1 8

N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 8 7】

【化 4 1 4】

20



30

【 1 3 8 8】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 571 (M+H).

【 1 3 8 9】

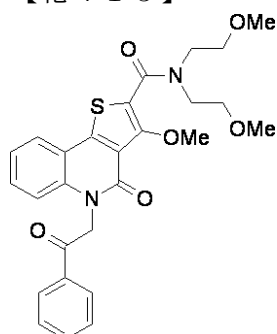
実施例 2 1 9

3-メトキシ-N,N-ビス(2-メトキシエチル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 3 9 0】

40

【化 4 1 5】



50

【1391】

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物と2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)エタ
ンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 509 (M+H).

【1392】

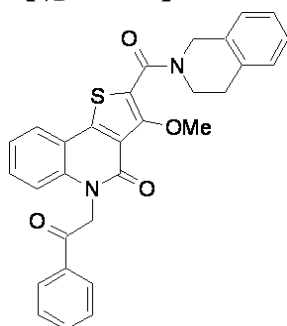
実施例220

2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェ
ニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1393】

【化416】

10



【1394】

20

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物と1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから
表題化合物を得た。

LC/MS 509 (M+H).

【1395】

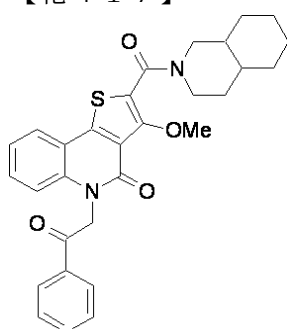
実施例221

3-メトキシ-2-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-(2-オキソ-2-フェ
ニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1396】

【化417】

30



【1397】

実施例1と同様の方法で、参考例7の化合物とデカヒドロイソキノリンから表題化合物
を得た。

40

LC/MS 515 (M+H).

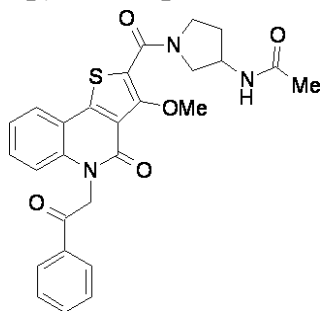
【1398】

実施例222

N-(1-{[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-
c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)アセトアミドの製造

【1399】

【化 4 1 8】



【1 4 0 0】

10

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と N-ピロリジン-3-イルアセトアミドから表題化合物を得た。

LC/MS 504 (M+H).

【1 4 0 1】

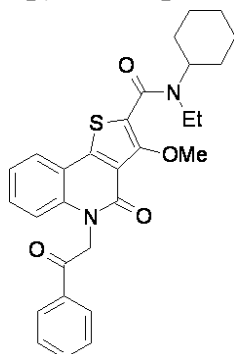
実施例 2 2 3

N-シクロヘキシル-N-エチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 4 0 2】

【化 4 1 9】

20



【1 4 0 3】

実施例 1 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と N-エチルシクロヘキサンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 503 (M+H).

【1 4 0 4】

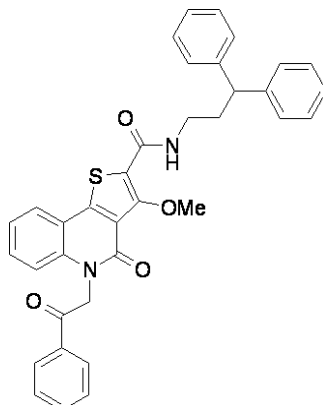
実施例 2 2 4

N-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 4 0 5】

【化 4 2 0】

40



【1 4 0 6】

50

実施例 160 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 3,3-ジフェニルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 587 (M+H).

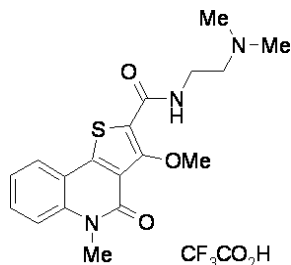
【1407】

実施例 225

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1408】

【化421】



10

【1409】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 360 (M+H).

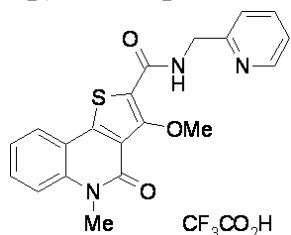
【1410】

実施例 226

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1411】

【化422】



30

【1412】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と 1-ピリジン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 380 (M+H).

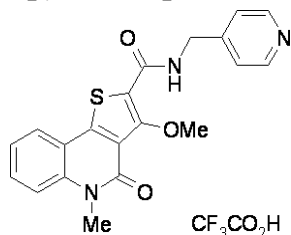
【1413】

実施例 227

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1414】

【化423】



40

【1415】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 84 の化合物と 1-ピリジン-4-イルメタンアミンから

50

表題化合物を得た。

LC/MS 380 (M+H).

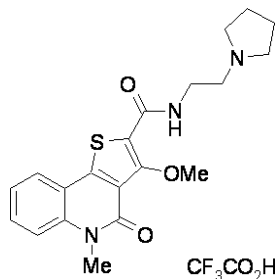
【1416】

実施例228

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1417】

【化424】



10

【1418】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と2-ピロリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 386 (M+H).

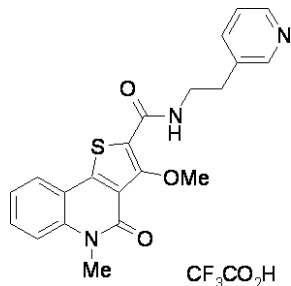
【1419】

実施例229

3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1420】

【化425】



30

【1421】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と2-ピリジン-3-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 394 (M+H).

【1422】

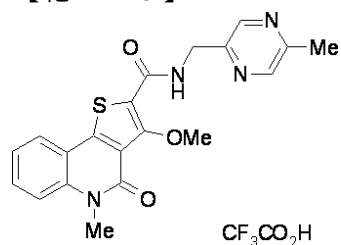
実施例230

3-メトキシ-5-メチル-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1423】

40

【化 4 2 6】



【 1 4 2 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-(5-メチルピラジン-2-イル)メタン

10

アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 395 (M+H).

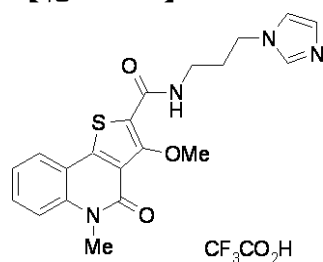
【 1 4 2 5】

実施例 2 3 1

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ
チエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 2 6】

【化 4 2 7】



20

【 1 4 2 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン
-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 397 (M+H).

【 1 4 2 8】

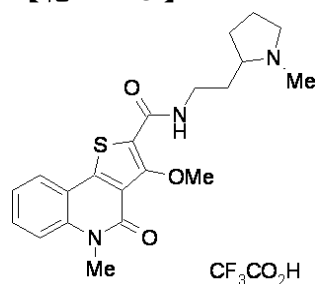
30

実施例 2 3 2

3-メトキシ-5-メチル-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-4,5-ジヒド
ロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 2 9】

【化 4 2 8】



40

【 1 4 3 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタ
ンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 400 (M+H).

【 1 4 3 1】

実施例 2 3 3

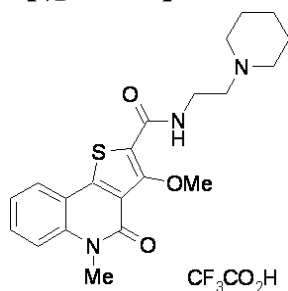
3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,

50

2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1432】

【化429】



10

【1433】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と2-ピペリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 400 (M+H).

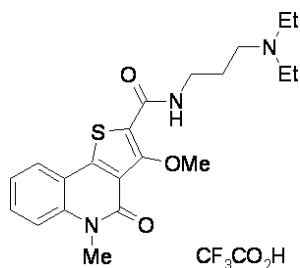
【1434】

実施例234

N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1435】

【化430】



【1436】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物とN,N-ジエチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 402 (M+H).

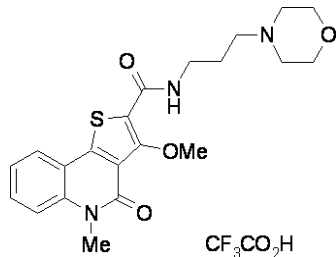
【1437】

実施例235

3-メトキシ-5-メチル-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1438】

【化431】



40

【1439】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と3-モルホリン-4-イルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 416 (M+H).

【1440】

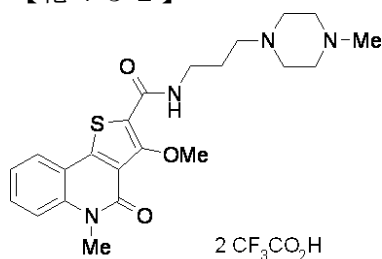
50

実施例 2 3 6

3-メトキシ-5-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 4 1】

【化 4 3 2】



10

【1 4 4 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 429 (M+H).

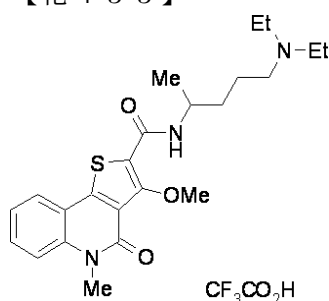
【1 4 4 3】

実施例 2 3 7

N-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 4 4】

【化 4 3 3】



30

【1 4 4 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と N¹,N¹-ジエチルペンタン-1,4-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 430 (M+H).

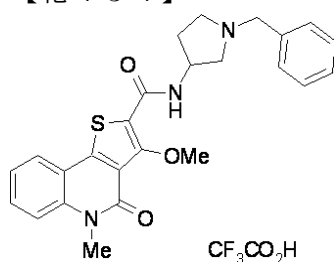
【1 4 4 6】

実施例 2 3 8

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 4 7】

【化 4 3 4】



40

【1 4 4 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-ベンジルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 448 (M+H).

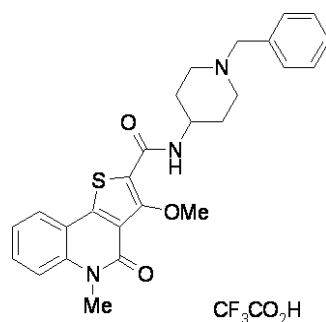
【1449】

実施例239

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1450】

【化435】



10

【1451】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と1-ベンジルピペリジン-4-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 462 (M+H).

【1452】

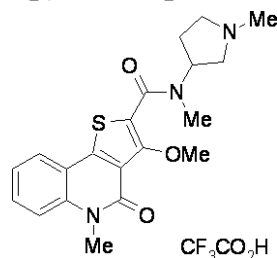
20

実施例240

3-メトキシ-N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1453】

【化436】



30

【1454】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物とN,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 386 (M+H).

【1455】

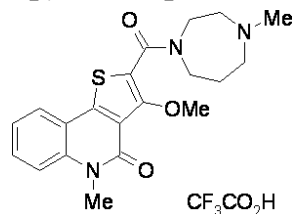
実施例241

3-メトキシ-5-メチル-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【1456】

【化437】



【1457】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と1-メチル-1,4-ジアゼパンから表題化

50

化合物を得た。

LC/MS 386 (M+H) .

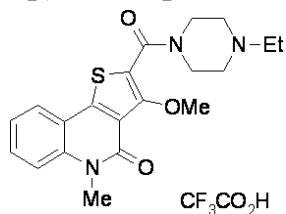
【 1 4 5 8 】

実施例 2 4 2

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 5 9 】

【化 4 3 8】



10

【 1 4 6 0 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-エチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 386 (M+H) .

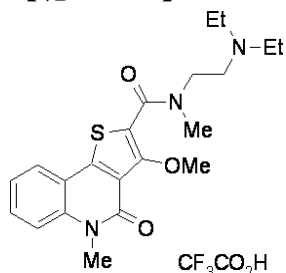
【 1 4 6 1 】

実施例 2 4 3

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 6 2 】

【化 4 3 9】



30

【 1 4 6 3 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 402 (M+H) .

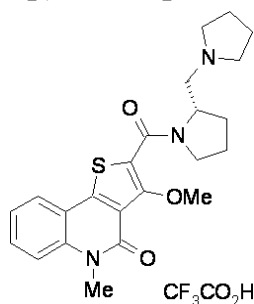
【 1 4 6 4 】

実施例 2 4 4

3-メトキシ-5-メチル-2-{[(2S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 6 5 】

【化 4 4 0】



【 1 4 6 6 】

50

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 426 (M+H).

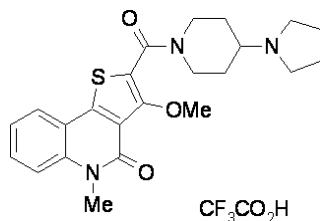
【1 4 6 7】

実施例 2 4 5

3-メトキシ-5-メチル-2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 6 8】

【化 4 4 1】



10

【1 4 6 9】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 4-ピロリジン-1-イルピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 426 (M+H).

【1 4 7 0】

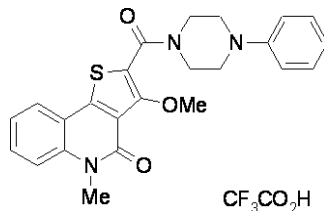
20

実施例 2 4 6

3-メトキシ-5-メチル-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 7 1】

【化 4 4 2】



30

【1 4 7 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 1-フェニルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 434 (M+H).

【1 4 7 3】

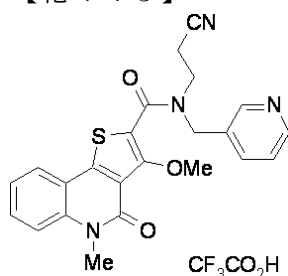
実施例 2 4 7

N-(2-シアノエチル)-3-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 4 7 4】

40

【化 4 4 3】



【1 4 7 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 8 4 の化合物と 3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]

50

プロパンニトリルから表題化合物を得た。

LC/MS 433 (M+H).

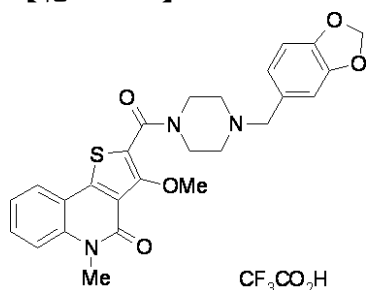
【1476】

実施例248

2- {[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-3-メトキシ-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1477】

【化444】



10

【1478】

実施例5と同様の方法で、参考例84の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 492 (M+H).

20

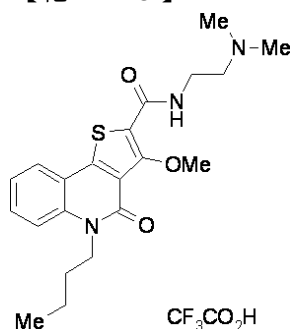
【1479】

実施例249

5-ブチル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1480】

【化445】



30

【1481】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物とN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 402 (M+H).

【1482】

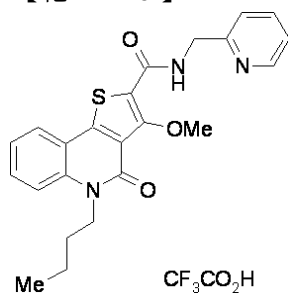
40

実施例250

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1483】

【化 4 4 6】



【 1 4 8 4】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-ピリジン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 422 (M+H).

【 1 4 8 5】

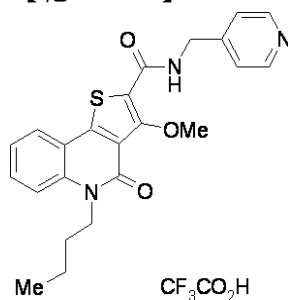
実施例 2 5 1

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 8 6】

【化 4 4 7】

20



【 1 4 8 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-ピリジン-4-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 422 (M+H).

【 1 4 8 8】

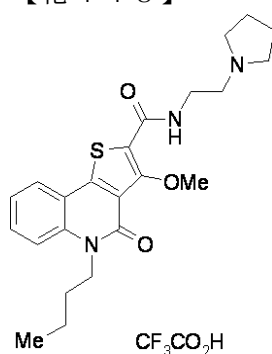
実施例 2 5 2

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 4 8 9】

【化 4 4 8】

40



【 1 4 9 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 2-ピロリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 428 (M+H).

50

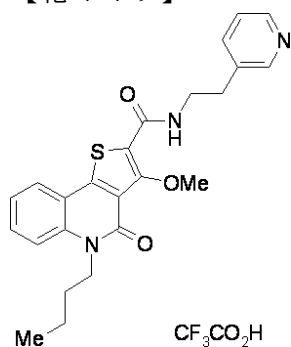
【1491】

実施例253

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1492】

【化449】



10

【1493】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と2-ピリジン-3-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 436 (M+H).

【1494】

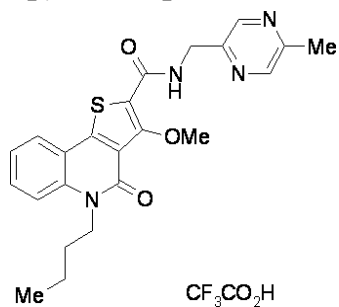
20

実施例254

5-ブチル-3-メトキシ-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1495】

【化450】



30

【1496】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と1-(5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 437 (M+H).

【1497】

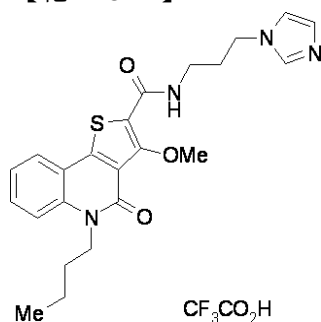
実施例255

5-ブチル-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【1498】

【化 4 5 1】



【 1 4 9 9 】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 439 (M+H).

【 1 5 0 0 】

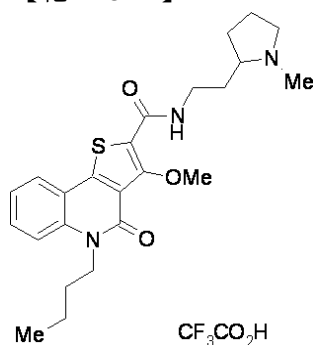
実施例 2 5 6

5-ブチル-3-メトキシ-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 5 0 1 】

【化 4 5 2】

20



【 1 5 0 2 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 442 (M+H).

【 1 5 0 3 】

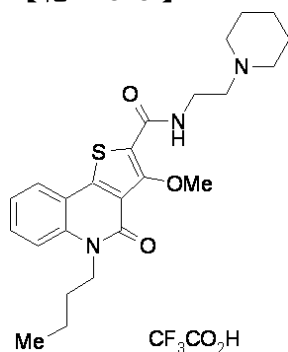
実施例 2 5 7

5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 5 0 4 】

【化 4 5 3】

40



【 1 5 0 5 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 2-ピペリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 442 (M+H).

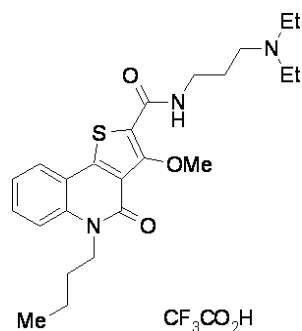
【1506】

実施例 258

5-ブチル-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1507】

【化454】



10

【1508】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 103 の化合物と N,N-ジエチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

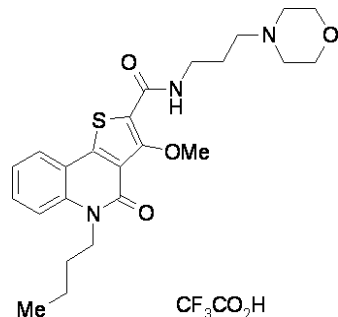
【1509】

実施例 259

5-ブチル-3-メトキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1510】

【化455】



30

【1511】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 103 の化合物と 3-モルホリン-4-イルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 458 (M+H).

【1512】

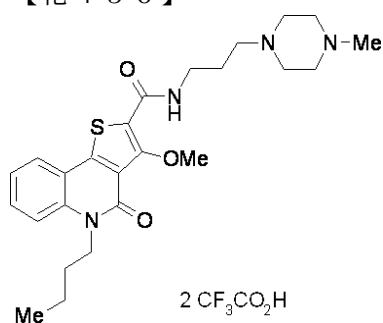
実施例 260

5-ブチル-3-メトキシ-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1513】

40

【化 4 5 6】



【1 5 1 4】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 471 (M+H).

【1 5 1 5】

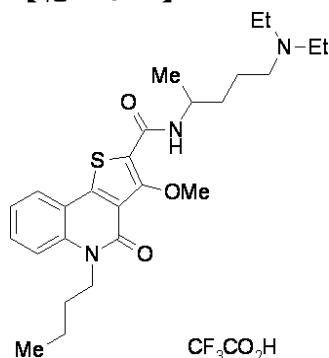
実施例 2 6 1

5-ブチル-N-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 1 6】

【化 4 5 7】

20



【1 5 1 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と N¹,N¹-ジエチルペンタン-1,4-ジアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 472 (M+H).

【1 5 1 8】

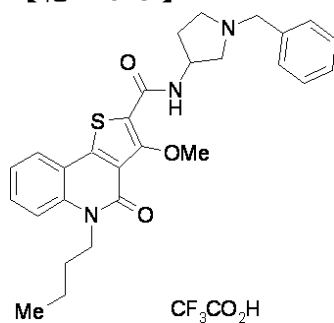
実施例 2 6 2

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 1 9】

【化 4 5 8】

40



【1 5 2 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-ベンジルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 490 (M+H).

50

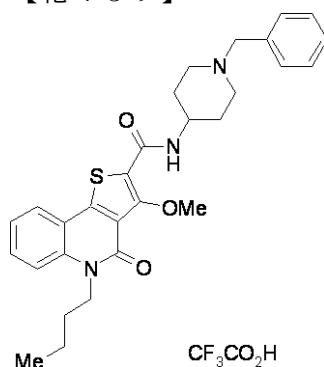
【1521】

実施例263

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-ブチル-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1522】

【化459】



10

【1523】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と1-ベンジルピペリジン-4-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 504 (M+H).

20

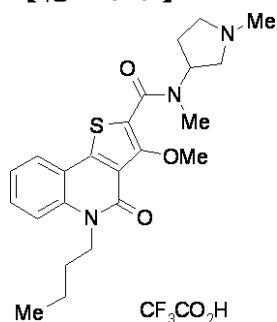
【1524】

実施例264

5-ブチル-3-メトキシ-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1525】

【化460】



30

【1526】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物とN,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 428 (M+H).

【1527】

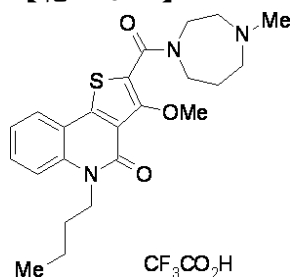
実施例265

5-ブチル-3-メトキシ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1528】

40

【化 4 6 1】



【1 5 2 9】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-メチル-1,4-ジアゼパンから表題化合物を得た。

LC/MS 428 (M+H).

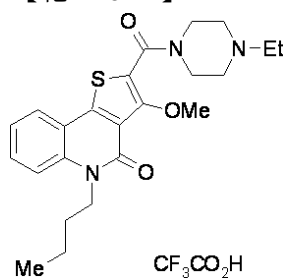
【1 5 3 0】

実施例 2 6 6

5-ブチル-2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 3 1】

【化 4 6 2】



【1 5 3 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と 1-エチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 428 (M+H).

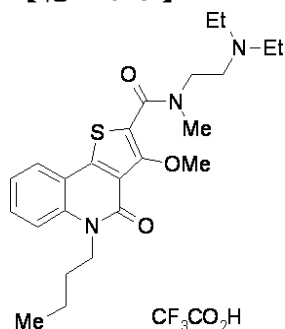
【1 5 3 3】

実施例 2 6 7

5-ブチル-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 3 4】

【化 4 6 3】



【1 5 3 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 3 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

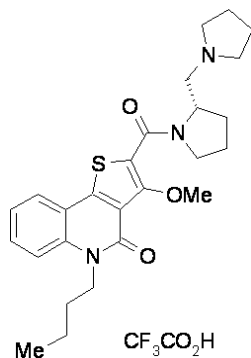
【1 5 3 6】

実施例 2 6 8

5-ブチル-3-メトキシ-2-[[(2S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1537】

【化464】



【1538】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 468 (M+H).

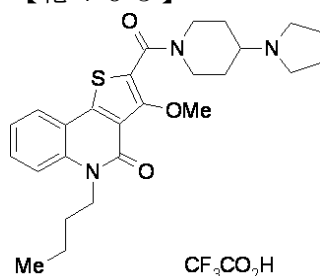
【1539】

実施例269

5-ブチル-3-メトキシ-2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1540】

【化465】



【1541】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と4-ピロリジン-1-イルピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 468 (M+H).

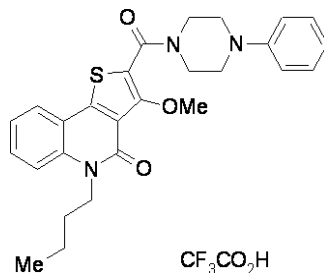
【1542】

実施例270

5-ブチル-3-メトキシ-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1543】

【化466】



【1544】

実施例5と同様の方法で、参考例103の化合物と1-フェニルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 476 (M+H).

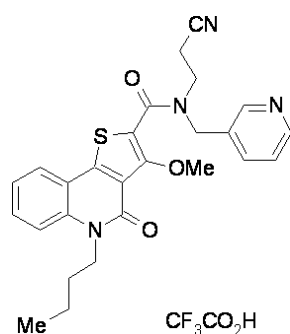
【1545】

実施例 271

5-ブチル-N-(2-シアノエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1546】

【化467】



10

【1547】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 103 の化合物と 3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロパンニトリルから表題化合物を得た。

LC/MS 475 (M+H).

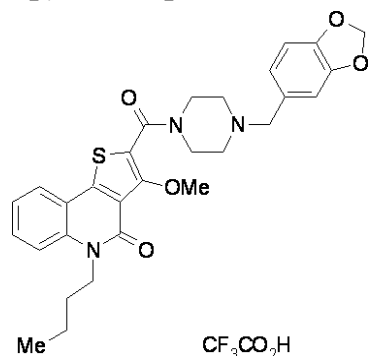
【1548】

実施例 272

2-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-ブチル-3-メトキシチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1549】

【化468】



30

【1550】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 103 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 534 (M+H).

【1551】

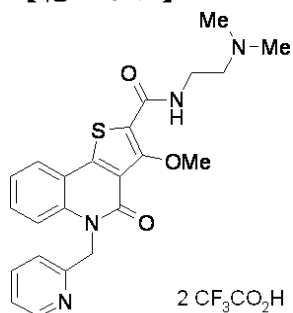
実施例 273

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1552】

40

【化 4 6 9】



【1 5 5 3】

10

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 437 (M+H).

【1 5 5 4】

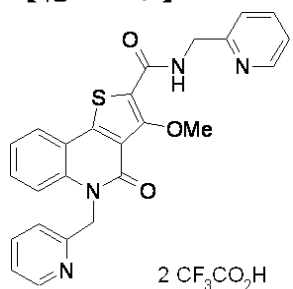
実施例 2 7 4

3-メトキシ-4-オキソ-N,5-ビス(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 5 5】

【化 4 7 0】

20



【1 5 5 6】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-ピリジン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 457 (M+H).

【1 5 5 7】

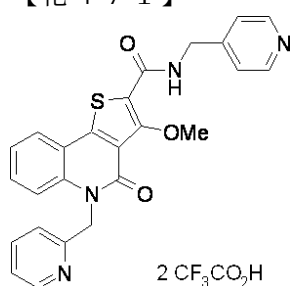
実施例 2 7 5

3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 5 8】

【化 4 7 1】

40



【1 5 5 9】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-ピリジン-4-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 457 (M+H).

【1 5 6 0】

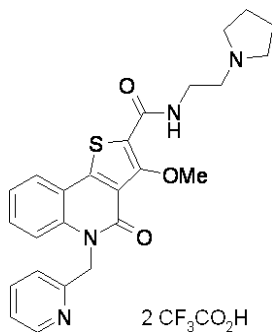
50

実施例 276

3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1561】

【化472】



10

【1562】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 2-ピロリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 463 (M+H).

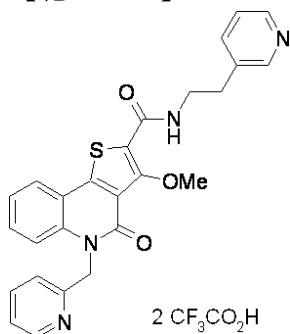
【1563】

実施例 277

3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1564】

【化473】



30

【1565】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 2-ピリジン-3-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 471 (M+H).

【1566】

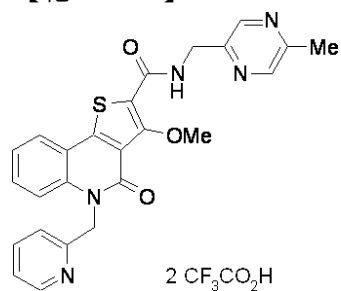
実施例 278

3-メトキシ-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1567】

40

【化 4 7 4】



【1 5 6 8】

10

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 1-(5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 472 (M+H).

【1 5 6 9】

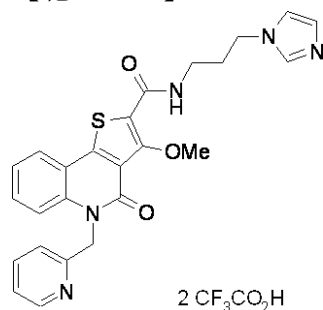
実施例 2 7 9

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 7 0】

【化 4 7 5】

20



【1 5 7 1】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 474 (M+H).

【1 5 7 2】

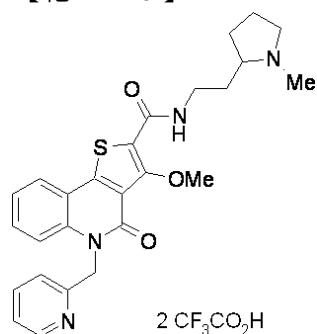
実施例 2 8 0

3-メトキシ-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 7 3】

【化 4 7 6】

40



【1 5 7 4】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタ

50

ンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

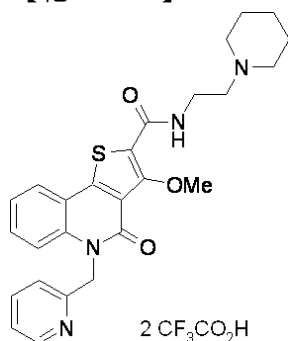
【1575】

実施例281

3-メトキシ-4-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1576】

【化477】



10

【1577】

実施例3と同様の方法で、参考例19の化合物と2-ピペリジン-1-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

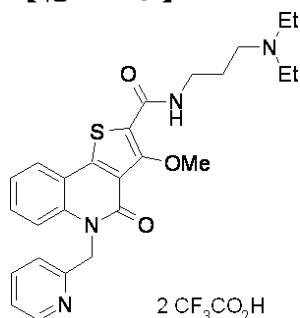
【1578】

実施例282

N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1579】

【化478】



30

【1580】

実施例3と同様の方法で、参考例19の化合物とN,N-ジエチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 479 (M+H).

【1581】

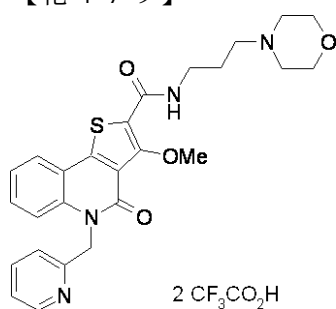
実施例283

3-メトキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1582】

40

【化 4 7 9】



【1 5 8 3】

10

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 3-モルホリン-4-イルプロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H).

【1 5 8 4】

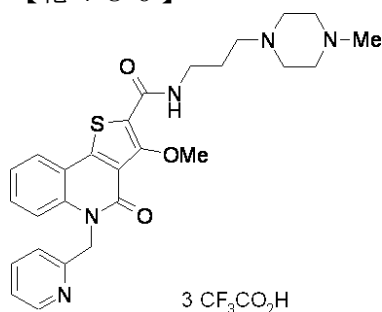
実施例 2 8 4

3-メトキシ-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド 三トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 8 5】

【化 4 8 0】

20



【1 5 8 6】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

30

【1 5 8 7】

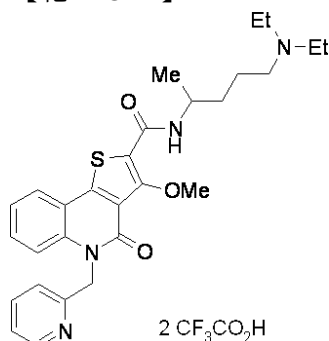
実施例 2 8 5

N-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 5 8 8】

【化 4 8 1】

40



【1 5 8 9】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と N¹,N¹-ジエチルペンタン-1,4-ジアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 507 (M+H).

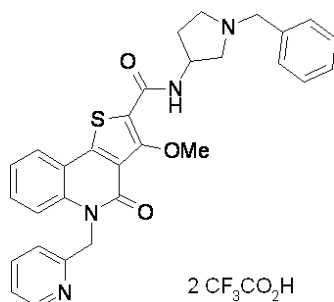
【1590】

実施例 286

N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1591】

【化482】



10

【1592】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-ベンジルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 525 (M+H).

【1593】

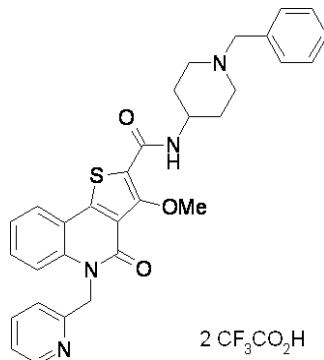
20

実施例 287

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1594】

【化483】



30

【1595】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-ベンジルピペリジン-4-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 539 (M+H).

【1596】

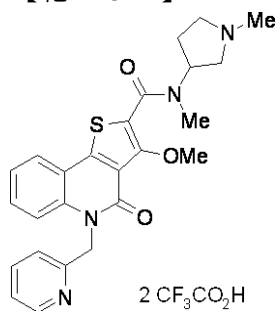
40

実施例 288

3-メトキシ-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1597】

【化 4 8 4】



【1 5 9 8】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

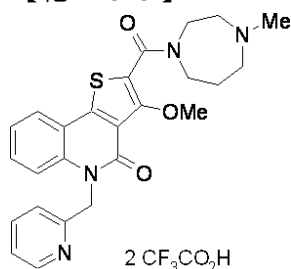
【1 5 9 9】

実施例 2 8 9

3-メトキシ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 0 0】

【化 4 8 5】



【1 6 0 1】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-メチル-1,4-ジアゼパンから表題化合物を得た。

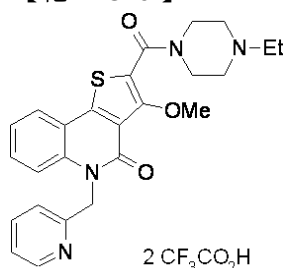
【1 6 0 2】

実施例 2 9 0

2-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 0 3】

【化 4 8 6】



【1 6 0 4】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 1-エチルピペラジンから表題化合物を得た。

【1 6 0 5】

実施例 2 9 1

3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-2-[(2S)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 0 6】

10

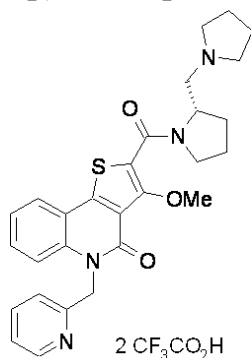
20

30

40

50

【化 4 8 7】



10

【1 6 0 7】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 1-[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 503 (M+H).

【1 6 0 8】

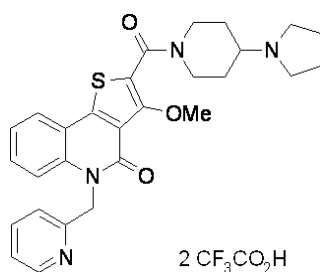
実施例 2 9 2

3-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-2-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 0 9】

20

【化 4 8 8】



【1 6 1 0】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 4-ピロリジン-1-イルピペリジンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 503 (M+H).

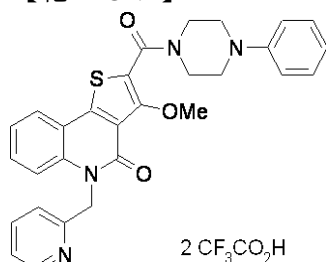
【1 6 1 1】

実施例 2 9 3

3-メトキシ-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-(ピリジン-2-イルメチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 1 2】

【化 4 8 9】



40

【1 6 1 3】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 1 9 の化合物と 1-フェニルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 511 (M+H).

【1 6 1 4】

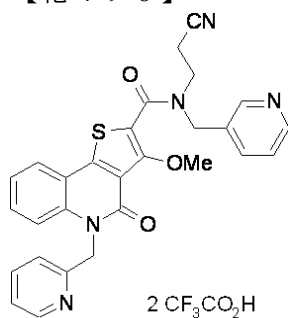
50

実施例 294

N-(2-シアノエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド 二トリフルオロ酢酸塩の製造

【1615】

【化490】



10

【1616】

実施例 3 と同様の方法で、参考例 19 の化合物と 3-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]プロパンニトリルから表題化合物を得た。

LC/MS 510 (M+H).

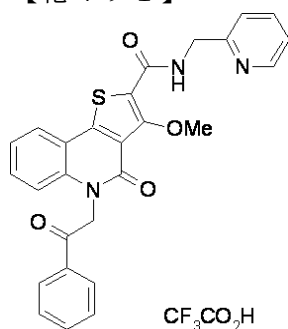
【1617】

実施例 295

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1618】

【化491】



30

【1619】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-ピリジン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 484 (M+H).

【1620】

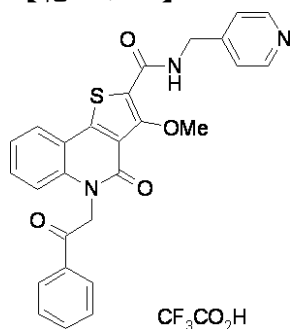
実施例 296

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1621】

40

【化 4 9 2】



10

【1 6 2 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 1-ピリジン-4-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 484 (M+H).

【1 6 2 3】

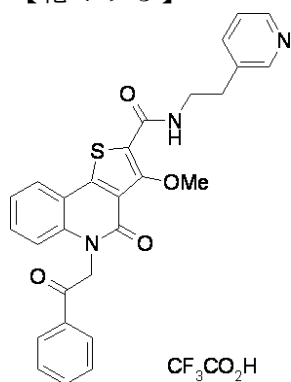
実施例 2 9 7

3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 2 4】

【化 4 9 3】

20



30

【1 6 2 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 7 の化合物と 2-ピリジン-3-イルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 498 (M+H).

【1 6 2 6】

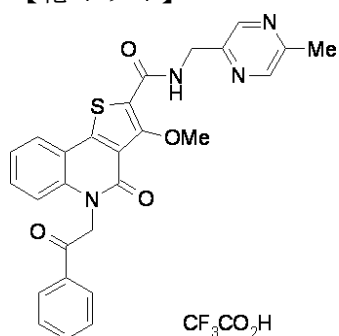
実施例 2 9 8

3-メトキシ-N-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 2 7】

40

【化 4 9 4】



50

【1628】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と1-(5-メチルピラジン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 499 (M+H).

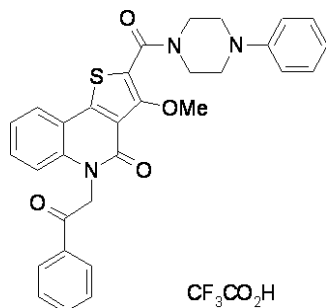
【1629】

実施例299

3-メトキシ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1630】

【化495】



10

【1631】

実施例5と同様の方法で、参考例7の化合物と1-フェニルピペラジンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 538 (M+H).

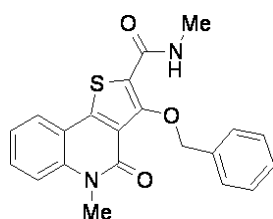
【1632】

実施例300

3-(ベンジルオキシ)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1633】

【化496】



30

【1634】

参考例91の化合物のDMF溶液 (0.15 M, 0.40 mL, 60 μmol) にメタンアミン (2.0 M THF溶液) のDMF溶液 (0.66 M, 0.10 mL, 66 μmol) およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol) を加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して表題化合物 (12.4 mg, 55%) を得た。

40

LC/MS 379 (M+H).

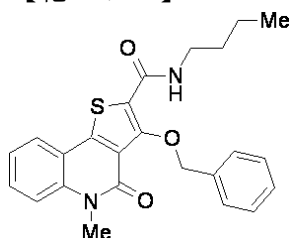
【1635】

実施例301

3-(ベンジルオキシ)-N-ブチル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1636】

【化 4 9 7】



【1 6 3 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

10

LC/MS 421 (M+H).

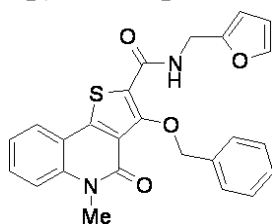
【1 6 3 8】

実施例 3 0 2

3-(ベンジルオキシ)-N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 3 9】

【化 4 9 8】



20

【1 6 4 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 445 (M+H).

【1 6 4 1】

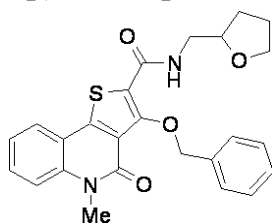
実施例 3 0 3

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【1 6 4 2】

【化 4 9 9】



【1 6 4 3】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 449 (M+H).

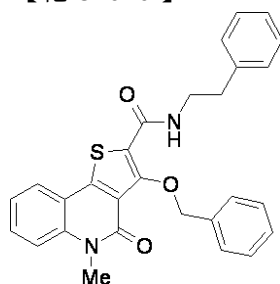
【1 6 4 4】

実施例 3 0 4

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 4 5】

【化 5 0 0】



【1 6 4 6】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 469 (M+H).

【1 6 4 7】

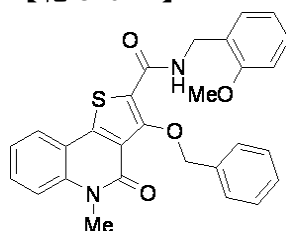
実施例 3 0 5

3-(ベンジルオキシ)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 4 8】

【化 5 0 1】

20



【1 6 4 9】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 485 (M+H).

【1 6 5 0】

30

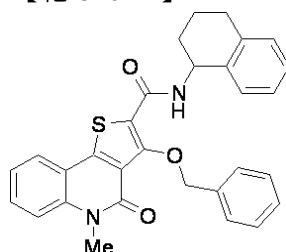
実施例 3 0 6

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 5 1】

【化 5 0 2】

40



【1 6 5 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 495 (M+H).

【1 6 5 3】

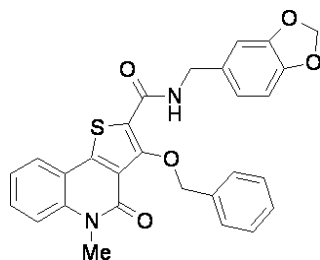
実施例 3 0 7

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【1654】

【化503】



【1655】

10

実施例5と同様の方法で、参考例91の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 499 (M+H).

【1656】

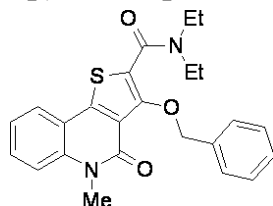
実施例308

3-(ベンジルオキシ)-N,N-ジエチル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1657】

【化504】

20



【1658】

実施例5と同様の方法で、参考例91の化合物とN-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 421 (M+H).

【1659】

30

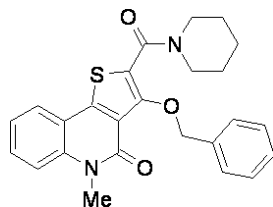
実施例309

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1660】

【化505】

40



【1661】

実施例5と同様の方法で、参考例91の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 433 (M+H).

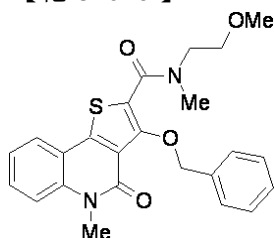
【1662】

実施例310

3-(ベンジルオキシ)-N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1663】

【化 5 0 6】



【1 6 6 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

10

LC/MS 437 (M+H).

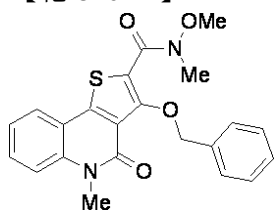
【1 6 6 5】

実施例 3 1 1

3-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 6 6】

【化 5 0 7】



20

【1 6 6 7】

実施例 3 3 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 409 (M+H).

【1 6 6 8】

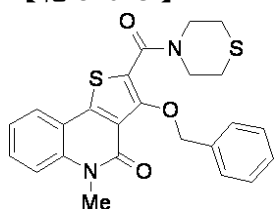
実施例 3 1 2

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

30

【1 6 6 9】

【化 5 0 8】



【1 6 7 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 451 (M+H).

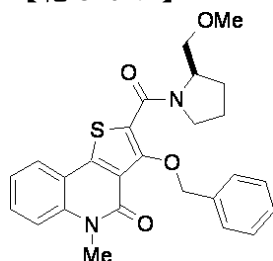
【1 6 7 1】

実施例 3 1 3

3-(ベンジルオキシ)-2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1 6 7 2】

【化 5 0 9】



【1 6 7 3】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と (2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン から表題化合物を得た。

LC/MS 463 (M+H).

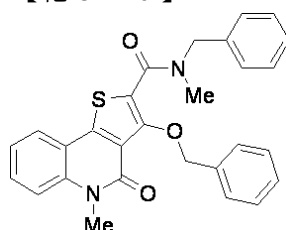
【1 6 7 4】

実施例 3 1 4

N-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 7 5】

【化 5 1 0】



【1 6 7 6】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N-メチル-1-フェニルメタンアミン から表題化合物を得た。

LC/MS 469 (M+H).

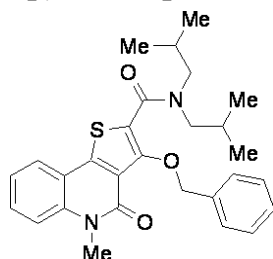
【1 6 7 7】

実施例 3 1 5

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 6 7 8】

【化 5 1 1】



【1 6 7 9】

実施例 3 3 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

【1 6 8 0】

実施例 3 1 6

3-(ベンジルオキシ)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 8 1】

10

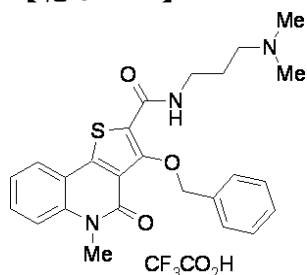
20

30

40

50

【化 5 1 2】



【1 6 8 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 450 (M+H).

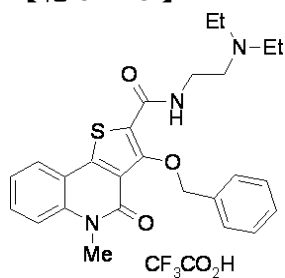
【1 6 8 3】

実施例 3 1 7

3-(ベンジルオキシ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 8 4】

【化 5 1 3】



【1 6 8 5】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 464 (M+H).

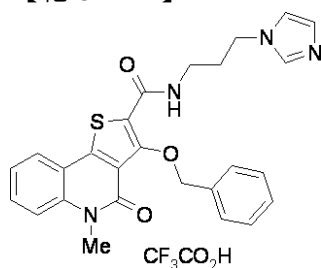
【1 6 8 6】

実施例 3 1 8

3-(ベンジルオキシ)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 6 8 7】

【化 5 1 4】



【1 6 8 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 473 (M+H).

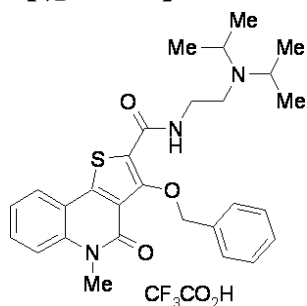
【1 6 8 9】

実施例 3 1 9

3-(ベンジルオキシ)-N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 6 9 0 】

【化 5 1 5】



10

【 1 6 9 1 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 492 (M+H).

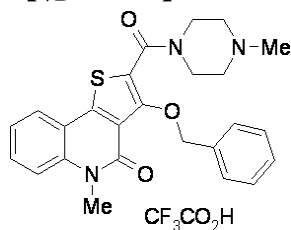
【 1 6 9 2 】

実施例 3 2 0

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 6 9 3 】

【化 5 1 6】



20

【 1 6 9 4 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 448 (M+H).

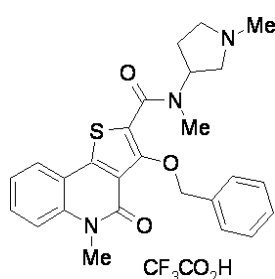
【 1 6 9 5 】

実施例 3 2 1

3-(ベンジルオキシ)-N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 6 9 6 】

【化 5 1 7】



40

【 1 6 9 7 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 1 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 462 (M+H).

【 1 6 9 8 】

実施例 3 2 2

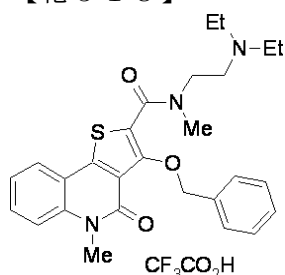
3-(ベンジルオキシ)-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒド

50

ロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1699】

【化518】



10

【1700】

実施例5と同様の方法で、参考例91の化合物とN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 478 (M+H).

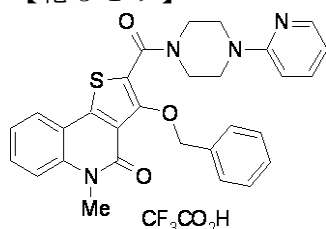
【1701】

実施例323

3-(ベンジルオキシ)-5-メチル-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1702】

【化519】



20

【1703】

実施例5と同様の方法で、参考例91の化合物と1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 511 (M+H).

30

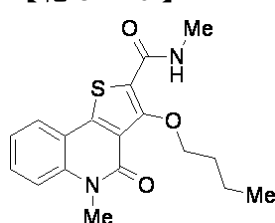
【1704】

実施例324

3-ブトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1705】

【化520】



40

【1706】

実施例300と同様の方法で、参考例92の化合物とメタンアミン(2.0 M THF溶液)から表題化合物を得た。

LC/MS 345 (M+H).

【1707】

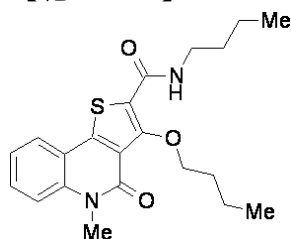
実施例325

3-ブトキシ-N-ブチル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【1708】

【化521】



【1709】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 387 (M+H).

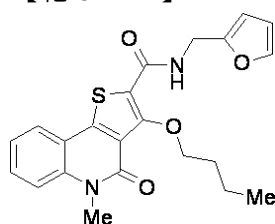
【1710】

実施例326

3-ブトキシ-N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1711】

【化522】



【1712】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物と1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 411 (M+H).

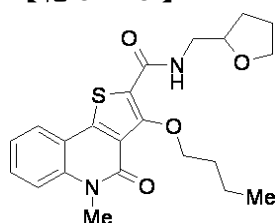
【1713】

実施例327

3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1714】

【化523】



【1715】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物と1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 415 (M+H).

【1716】

実施例328

3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1717】

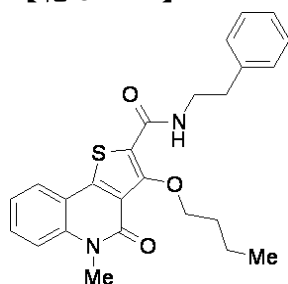
10

20

30

40

【化 5 2 4】



【1 7 1 8】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 435 (M+H).

【1 7 1 9】

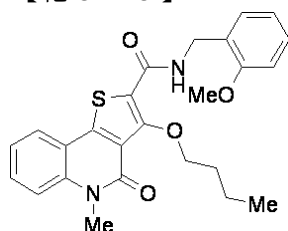
実施例 3 2 9

3-ブトキシ-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 7 2 0】

【化 5 2 5】

20



【1 7 2 1】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 451 (M+H).

【1 7 2 2】

30

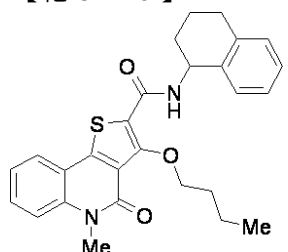
実施例 3 3 0

3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 7 2 3】

【化 5 2 6】

40



【1 7 2 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 461 (M+H).

【1 7 2 5】

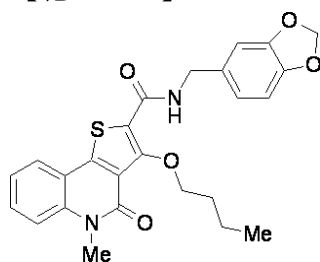
実施例 3 3 1

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【 1 7 2 6 】

【化 5 2 7】



【 1 7 2 7 】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 465 (M+H).

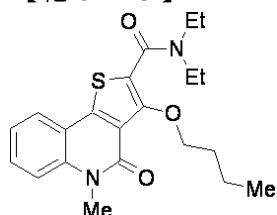
【 1 7 2 8 】

実施例 3 3 2

3-ブトキシ-N,N-ジエチル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 7 2 9 】

【化 5 2 8】



20

【 1 7 3 0 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と N-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 387 (M+H).

【 1 7 3 1 】

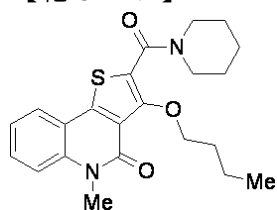
30

実施例 3 3 3

3-ブトキシ-5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【 1 7 3 2 】

【化 5 2 9】



40

【 1 7 3 3 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 399 (M+H).

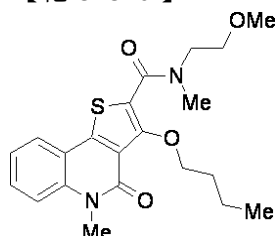
【 1 7 3 4 】

実施例 3 3 4

3-ブトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 7 3 5 】

【化 5 3 0】



【1 7 3 6】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 403 (M+H).

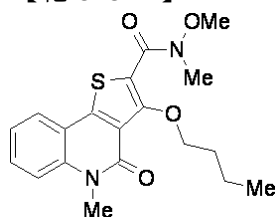
【1 7 3 7】

実施例 3 3 5

3-ブトキシ-N-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1 7 3 8】

【化 5 3 1】



【1 7 3 9】

参考例 9 2 の化合物の DMF 溶液 (0.15 M, 0.40 mL, 60 μmol) に、N-メトキシメタンアミン塩酸塩の DMF 懸濁液 (0.66 M, 0.111 mL, 73 μmol) にトリエチルアミン (10.9 μL, 78 μmol) を加えた混合物、および HOBt と WSCD の 1:1 混合物の DMF 溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol) をそれぞれ加えた。得られた混合物を室温で 14 時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテフロン (登録商標) 製フィルターでろ過して水層と分離、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分

取 HPLC で精製して表題化合物 (16.6 mg, 74%) を得た。

LC/MS 375 (M+H).

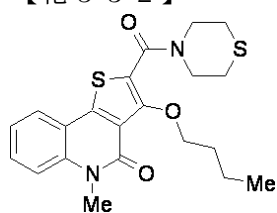
【1 7 4 0】

実施例 3 3 6

3-ブトキシ-5-メチル-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1 7 4 1】

【化 5 3 2】



【1 7 4 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 417 (M+H).

【1 7 4 3】

実施例 3 3 7

10

20

30

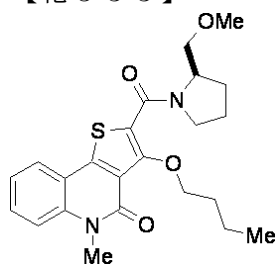
40

50

3-ブトキシ-2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1744】

【化533】



10

【1745】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物と(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 429 (M+H).

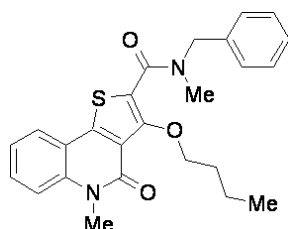
【1746】

実施例338

N-ベンジル-3-ブトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1747】

【化534】



【1748】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物とN-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 435 (M+H).

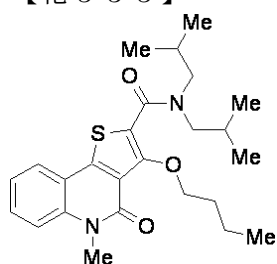
【1749】

実施例339

3-ブトキシ-5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1750】

【化535】



【1751】

実施例335と同様の方法で、参考例92の化合物と2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 443 (M+H).

【1752】

実施例340

30

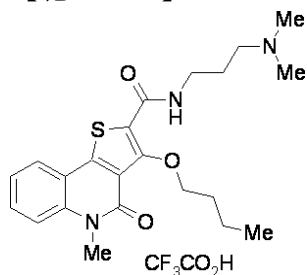
40

50

3-ブトキシ-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1753】

【化536】



10

【1754】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物とN,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 416 (M+H).

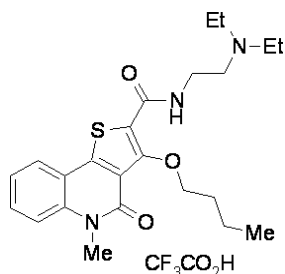
【1755】

実施例341

3-ブトキシ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1756】

【化537】



【1757】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 430 (M+H).

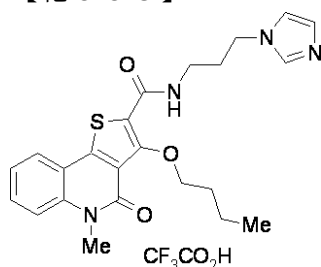
【1758】

実施例342

3-ブトキシ-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1759】

【化538】



【1760】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物と3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 439 (M+H).

【1761】

40

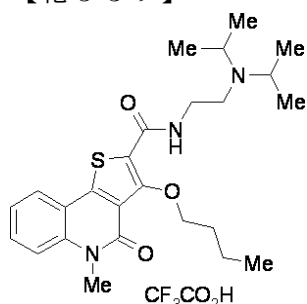
50

実施例 3 4 3

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-3-ブトキシ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1762】

【化539】



10

【1763】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と N,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 458 (M+H).

【1764】

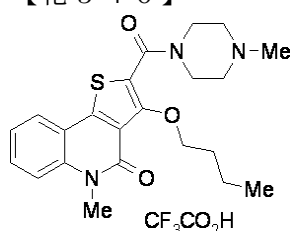
実施例 3 4 4

3-ブトキシ-5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1765】

【化540】



【1766】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 414 (M+H).

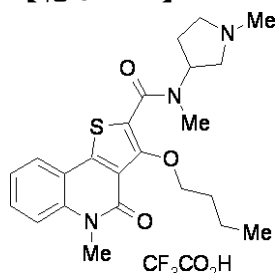
【1767】

実施例 3 4 5

3-ブトキシ-N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1768】

【化541】



40

【1769】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 2 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 428 (M+H).

50

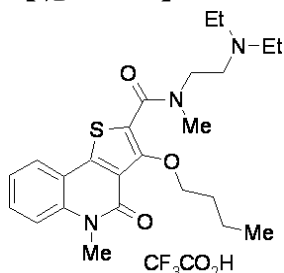
【1770】

実施例346

3-ブトキシ-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1771】

【化542】



10

【1772】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物とN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

【1773】

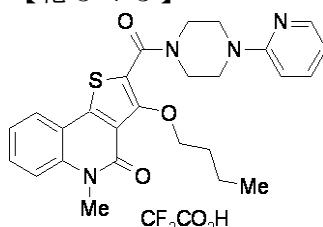
実施例347

3-ブトキシ-5-メチル-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1774】

【化543】



30

【1775】

実施例5と同様の方法で、参考例92の化合物と1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

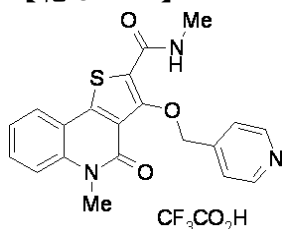
【1776】

実施例348

N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1777】

【化544】



40

【1778】

参考例93の化合物のDMF溶液 (0.10 M, 0.40 mL, 40 μmol) にメタンアミン (2.0 M THF溶液) のDMF溶液 (0.66 M, 0.10 mL, 66 μmol) およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol) を加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え

50

、有機層をテフロン（登録商標）製フィルターでろ過して水層と分離、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して表題化合物（13.2 mg, 67%）を得た。

LC/MS 380 (M+H) .

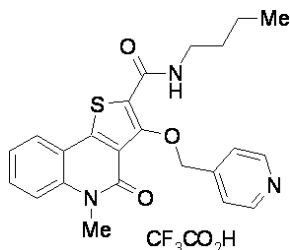
【1779】

実施例349

N-ブチル-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1780】

【化545】



10

【1781】

参考例93の化合物のDMF溶液（0.10 M, 0.40 mL, 40 μ mol）にブタン-1-アミンのDMF溶液（0.66 M, 0.10 mL, 66 μ mol）およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液（0.39 M, 0.20 mL, 78 μ mol）を加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン（2 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）を加え、有機層をテフロン（登録商標）製フィルターでろ過して水層と分離、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して表題化合物（13.5 mg, 63%）を得た。

20

LC/MS 422 (M+H) .

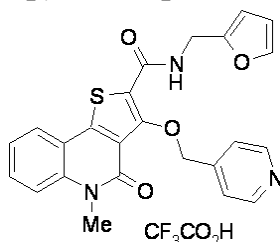
【1782】

実施例350

N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1783】

【化546】



30

【1784】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物と1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 446 (M+H) .

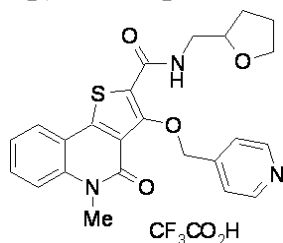
【1785】

実施例351

5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1786】

【化 5 4 7】



【 1 7 8 7】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

10

LC/MS 450 (M+H).

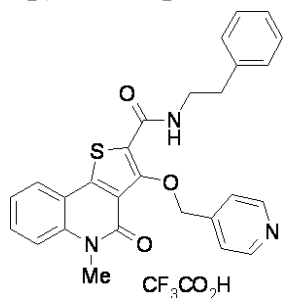
【 1 7 8 8】

実施例 3 5 2

5-メチル-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 7 8 9】

【化 5 4 8】



20

【 1 7 9 0】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と 2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 470 (M+H).

30

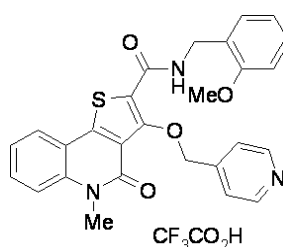
【 1 7 9 1】

実施例 3 5 3

N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 7 9 2】

【化 5 4 9】



40

【 1 7 9 3】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と 1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 486 (M+H).

【 1 7 9 4】

実施例 3 5 4

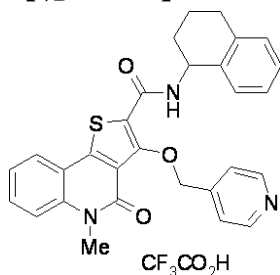
5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-

50

1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1795】

【化550】



10

【1796】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 496 (M+H).

【1797】

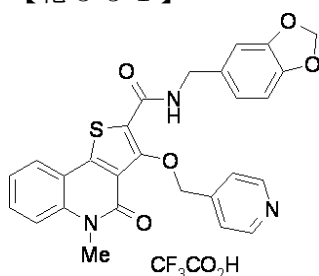
実施例355

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1798】

【化551】



【1799】

30

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 500 (M+H).

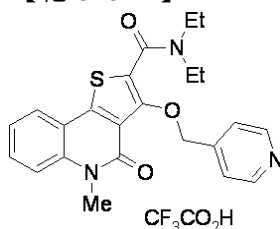
【1800】

実施例356

N,N-ジエチル-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1801】

【化552】



40

【1802】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物とN-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 422 (M+H).

【1803】

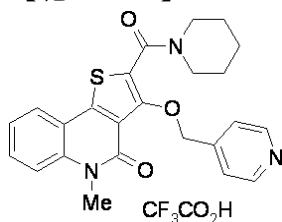
50

実施例 3 5 7

5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1804】

【化553】



10

【1805】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 434 (M+H).

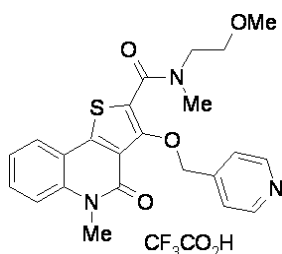
【1806】

実施例 3 5 8

N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1807】

【化554】



20

【1808】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 438 (M+H).

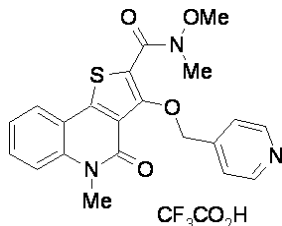
【1809】

実施例 3 5 9

N-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1810】

【化555】



40

【1811】

参考例 9 3 の化合物のDMF溶液 (0.10 M, 0.40 mL, 40 μmol) に、N-メトキシメタンアミン塩酸塩のDMF懸濁液 (0.66 M, 0.111 mL, 73 μmol) にトリエチルアミン (10.9 μL, 78 μmol) を加えた混合物、およびHOBtとWSCDの1:1混合物のDMF溶液 (0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol) をそれぞれ加えた。得られた混合物を室温で14時間振盪した。反応混合物にジクロロメタン (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、有機層をテ

50

フロン（登録商標）製フィルターでろ過して水層と分離、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して表題化合物（12.3 mg, 59%）を得た。

LC/MS 410 (M+H) .

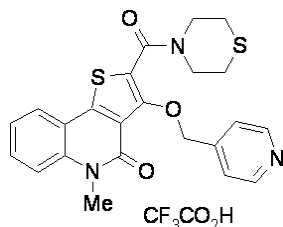
【1812】

実施例360

5-メチル-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1813】

【化556】



10

【1814】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 452 (M+H) .

【1815】

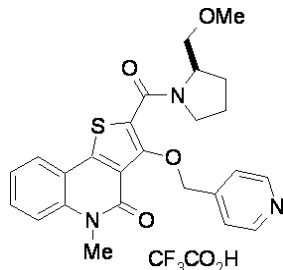
20

実施例361

2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチル-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1816】

【化557】



30

【1817】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物と(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 464 (M+H) .

【1818】

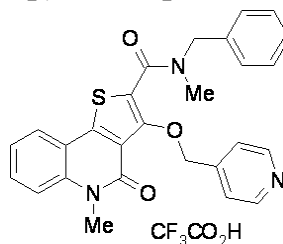
実施例362

N-ベンジル-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【1819】

【化558】



【1820】

50

実施例 349 と同様の方法で、参考例 93 の化合物と N-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 470 (M+H).

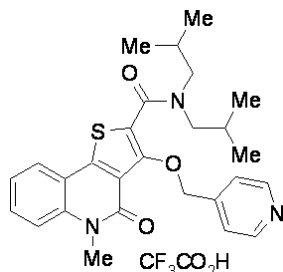
【1821】

実施例 363

5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1822】

【化559】



10

【1823】

実施例 359 と同様の方法で、参考例 93 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 478 (M+H).

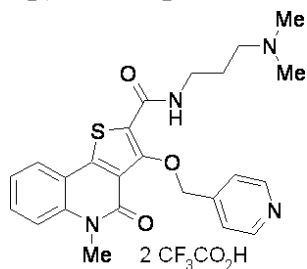
【1824】

実施例 364

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1825】

【化560】



30

【1826】

実施例 349 と同様の方法で、参考例 93 の化合物と N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 451 (M+H).

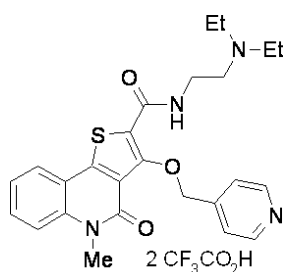
【1827】

実施例 365

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1828】

【化561】



50

【1829】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 465 (M+H).

【1830】

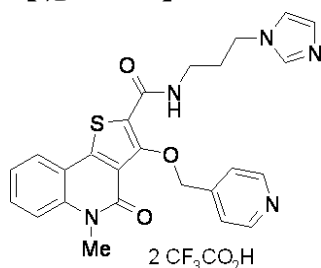
実施例366

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1831】

10

【化562】



【1832】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物と3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 474 (M+H).

【1833】

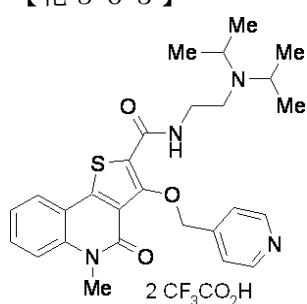
実施例367

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-5-メチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1834】

【化563】

30



【1835】

実施例349と同様の方法で、参考例93の化合物とN,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

40

LC/MS 493 (M+H).

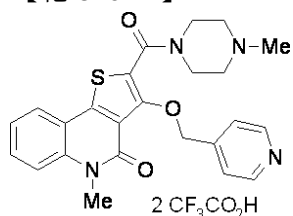
【1836】

実施例368

5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1837】

【化 5 6 4】



【1 8 3 8】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

10

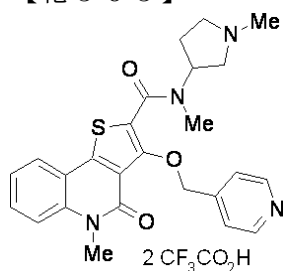
【1 8 3 9】

実施例 3 6 9

N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 4 0】

【化 5 6 5】



20

【1 8 4 1】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

【1 8 4 2】

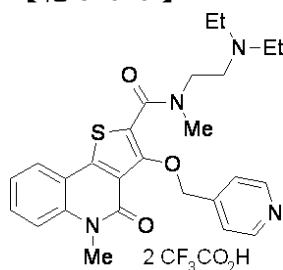
実施例 3 7 0

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

30

【1 8 4 3】

【化 5 6 6】



【1 8 4 4】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

40

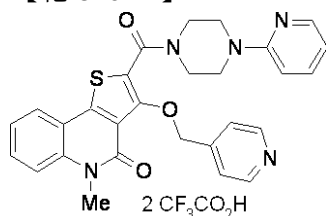
【1 8 4 5】

実施例 3 7 1

5-メチル-3-(ピリジン-4-イルメトキシ)-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 4 6】

【化 5 6 7】



【 1 8 4 7】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 3 の化合物と 1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 512 (M+H).

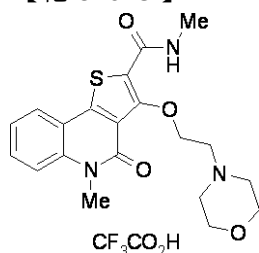
【 1 8 4 8】

実施例 3 7 2

N,5-ジメチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 8 4 9】

【化 5 6 8】



【 1 8 5 0】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物とメタンアミン (2.0 M THF溶液) から表題化合物を得た。

LC/MS 402 (M+H).

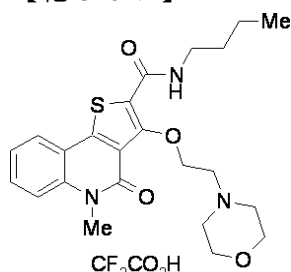
【 1 8 5 1】

実施例 3 7 3

N-ブチル-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 8 5 2】

【化 5 6 9】



【 1 8 5 3】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

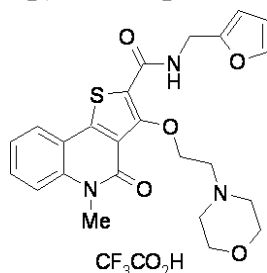
【 1 8 5 4】

実施例 3 7 4

N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 8 5 5】

【化 5 7 0】



【1 8 5 6】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と 1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

10

LC/MS 468 (M+H).

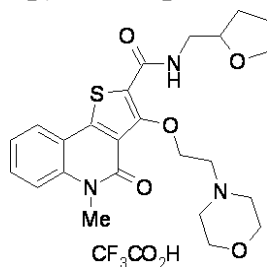
【1 8 5 7】

実施例 3 7 5

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 5 8】

【化 5 7 1】



20

【1 8 5 9】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 472 (M+H).

30

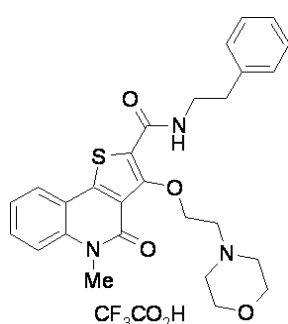
【1 8 6 0】

実施例 3 7 6

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 6 1】

【化 5 7 2】



40

【1 8 6 2】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と 2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 492 (M+H).

【1 8 6 3】

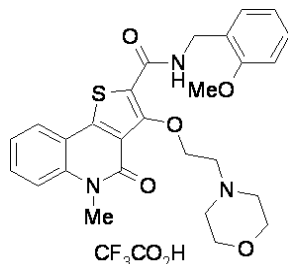
実施例 3 7 7

50

N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1864】

【化573】



10

【1865】

実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物と1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 508 (M+H).

【1866】

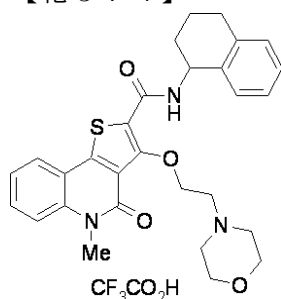
実施例378

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1867】

【化574】



30

【1868】

実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 518 (M+H).

【1869】

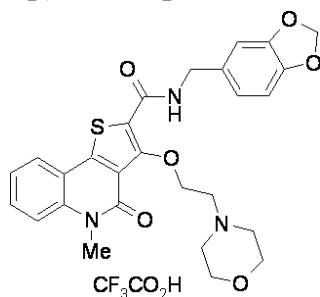
実施例379

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1870】

40

【化575】



【1871】

50

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 522 (M+H).

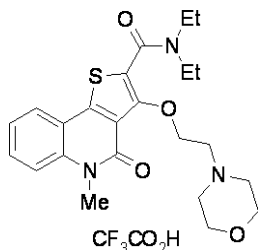
【1872】

実施例 380

N,N-ジエチル-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1873】

【化576】



10

【1874】

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と N-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

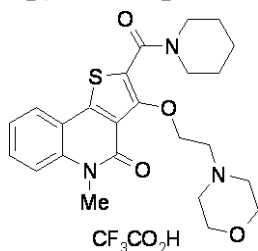
【1875】

実施例 381

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1876】

【化577】



30

【1877】

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と ピペリジン から表題化合物を得た。

LC/MS 456 (M+H).

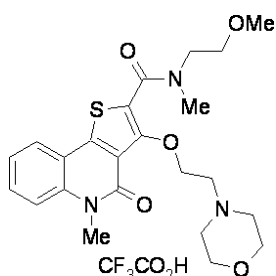
【1878】

実施例 382

N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1879】

【化578】



50

【1880】

実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物と2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 460 (M+H).

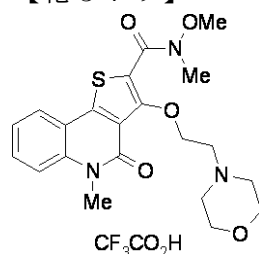
【1881】

実施例383

N-メトキシ-N,5-ジメチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1882】

【化579】



10

【1883】

実施例359と同様の方法で、参考例94の化合物とN-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 432 (M+H).

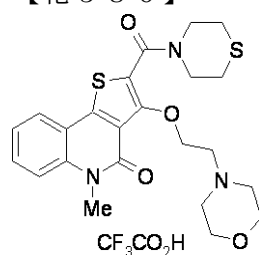
【1884】

実施例384

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1885】

【化580】



30

【1886】

実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 474 (M+H).

【1887】

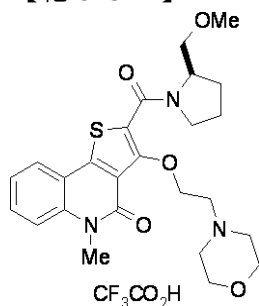
実施例385

2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1888】

40

【化 5 8 1】



【1 8 8 9】

10

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と (2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 486 (M+H).

【1 8 9 0】

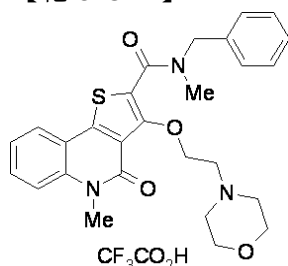
実施例 3 8 6

N-ベンジル-N,5-ジメチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 9 1】

【化 5 8 2】

20



【1 8 9 2】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と N-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 492 (M+H).

30

【1 8 9 3】

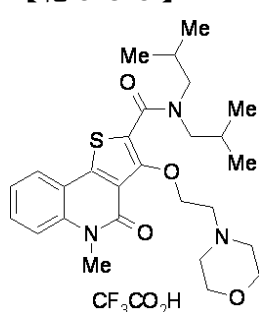
実施例 3 8 7

5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1 8 9 4】

【化 5 8 3】

40



【1 8 9 5】

実施例 3 5 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

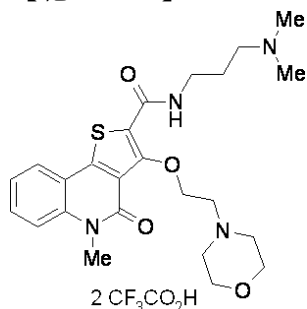
LC/MS 500 (M+H).

【1 8 9 6】

実施例 3 8 8

50

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造
 【1897】
 【化584】



10

【1898】

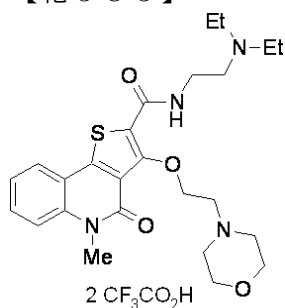
実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物とN,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 473 (M+H).

【1899】

実施例389

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造
 【1900】
 【化585】



30

【1901】

実施例349と同様の方法で、参考例94の化合物とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 487 (M+H).

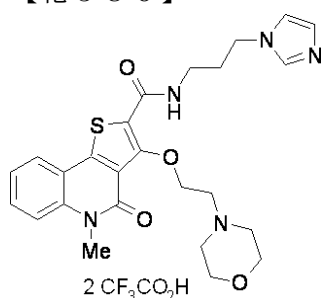
【1902】

実施例390

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1903】

【化586】



40

【1904】

50

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 496 (M+H).

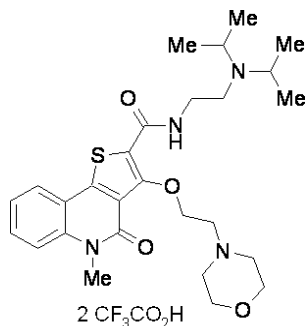
【1905】

実施例 391

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1906】

【化587】



10

【1907】

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と N,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 515 (M+H).

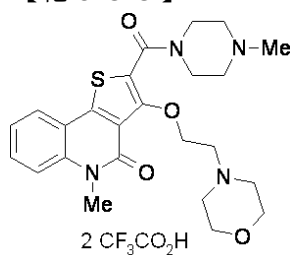
【1908】

実施例 392

5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1909】

【化588】



30

【1910】

実施例 349 と同様の方法で、参考例 94 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

【1911】

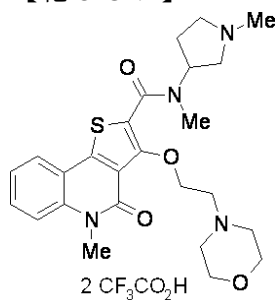
実施例 393

N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1912】

40

【化 5 8 9】



【1 9 1 3】

10

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 485 (M+H).

【1 9 1 4】

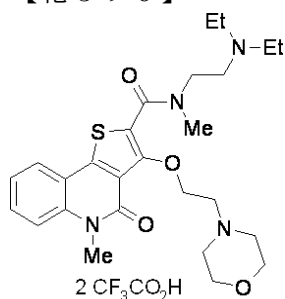
実施例 3 9 4

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N,5-ジメチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 9 1 5】

【化 5 9 0】

20



【1 9 1 6】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 501 (M+H).

【1 9 1 7】

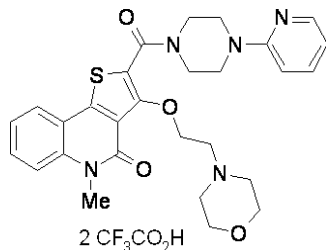
実施例 3 9 5

5-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン ニトリフルオロ酢酸塩の製造

【1 9 1 8】

【化 5 9 1】

40



【1 9 1 9】

実施例 3 4 9 と同様の方法で、参考例 9 4 の化合物と 1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 534 (M+H).

【1 9 2 0】

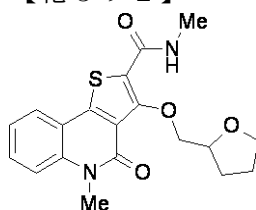
50

実施例 396

N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1921】

【化592】



10

【1922】

実施例 300 と同様の方法で、参考例 95 の化合物とメタンアミン (2.0 M THF 溶液) から表題化合物を得た。

LC/MS 373 (M+H).

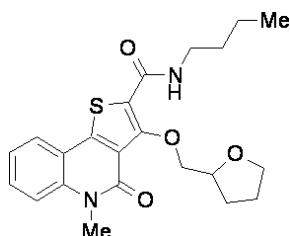
【1923】

実施例 397

N-ブチル-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1924】

【化593】



【1925】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 95 の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 415 (M+H).

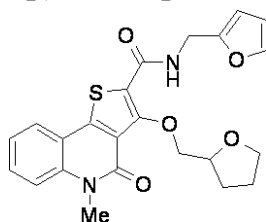
【1926】

実施例 398

N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1927】

【化594】



【1928】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 95 の化合物と 1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 439 (M+H).

【1929】

実施例 399

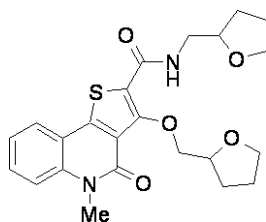
5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-N-(テトラヒドロフラン-2-

50

イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1930】

【化595】



【1931】

10

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 443 (M+H).

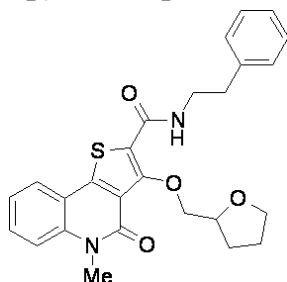
【1932】

実施例400

5-メチル-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1933】

【化596】



20

【1934】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 463 (M+H).

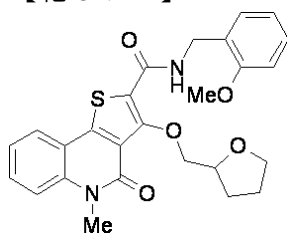
【1935】

実施例401

N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1936】

【化597】



40

【1937】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 479 (M+H).

【1938】

実施例402

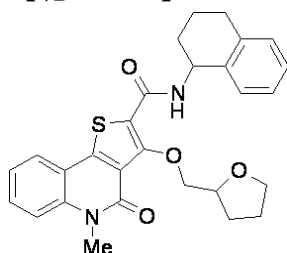
5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ

50

ナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1939】

【化598】



10

【1940】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 489 (M+H).

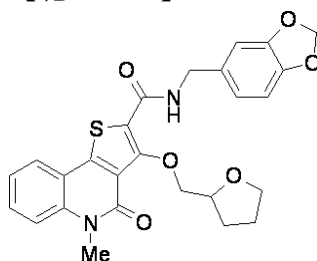
【1941】

実施例403

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1942】

【化599】



20

【1943】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H).

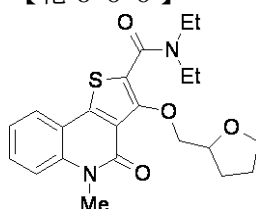
【1944】

実施例404

N,N-ジエチル-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1945】

【化600】



40

【1946】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物とN-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 415 (M+H).

【1947】

実施例405

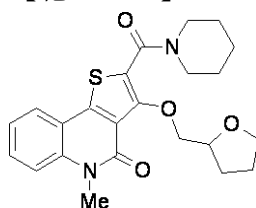
5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)チ

50

エノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1948】

【化601】



【1949】

10

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。
LC/MS 427 (M+H).

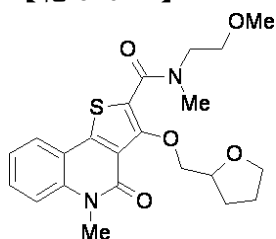
【1950】

実施例406

N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1951】

【化602】



20

【1952】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 461 (M+H).

【1953】

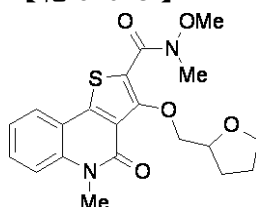
実施例407

30

N-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1954】

【化603】



40

【1955】

実施例335と同様の方法で、参考例95の化合物とN-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 403 (M+H).

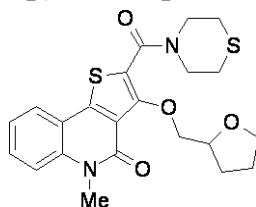
【1956】

実施例408

5-メチル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【1957】

【化 6 0 4】



【 1 9 5 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 5 の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。
LC/MS 445 (M+H).

10

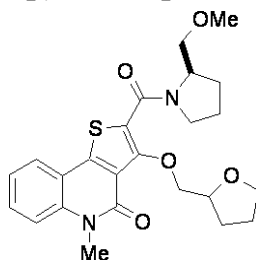
【 1 9 5 9】

実施例 4 0 9

2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチル-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【 1 9 6 0】

【化 6 0 5】



20

【 1 9 6 1】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 5 の化合物と(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 457 (M+H).

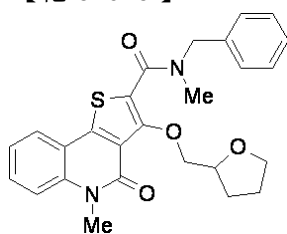
【 1 9 6 2】

実施例 4 1 0

N-ベンジル-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 9 6 3】

【化 6 0 6】



40

【 1 9 6 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 5 の化合物とN-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 463 (M+H).

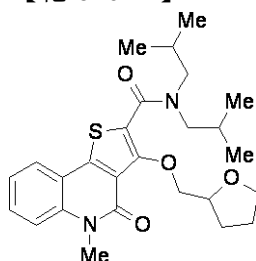
【 1 9 6 5】

実施例 4 1 1

5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 1 9 6 6】

【化 6 0 7】



【 1 9 6 7 】

実施例 335 と同様の方法で、参考例 95 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 471 (M+H) .

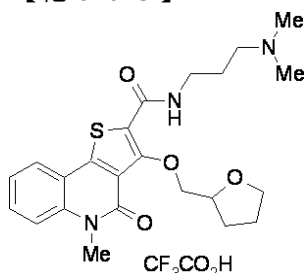
【 1 9 6 8 】

实施例 4 1 2

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメ
トキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の
製造

【 1 9 6 9 】

【化 6 0 8】



【 1 9 7 0 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 95 の化合物と N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H)⁺.

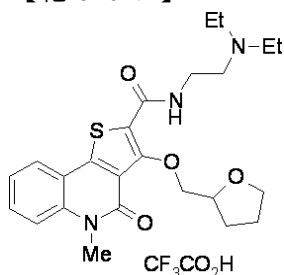
【 1 9 7 1 】

实施例 4 1 3

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 1 9 7 2 】

【化 6 0 9】



【 1 9 7 3 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 5 の化合物と N,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 458 (M+H).

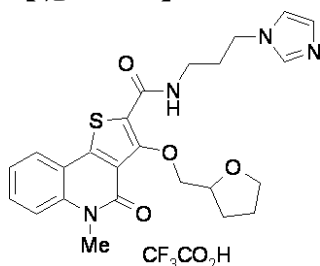
【 1 9 7 4 】

实施例 4 1 4

N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1975】

【化610】



10

【1976】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 467 (M+H).

【1977】

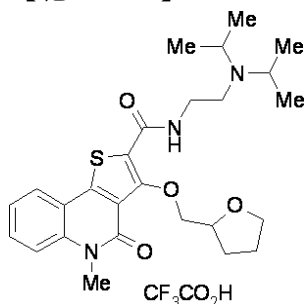
実施例415

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-5-メチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【1978】

【化611】



30

【1979】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物とN,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 486 (M+H).

【1980】

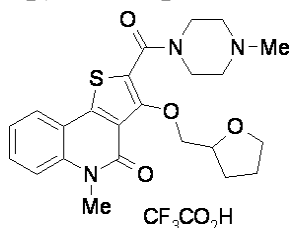
実施例416

5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1981】

40

【化612】



【1982】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物と1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 442 (M+H).

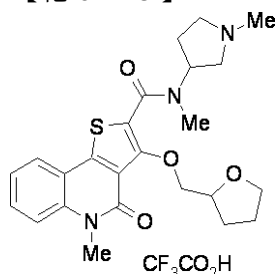
【1983】

実施例417

N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1984】

【化613】



10

【1985】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物とN,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 456 (M+H).

【1986】

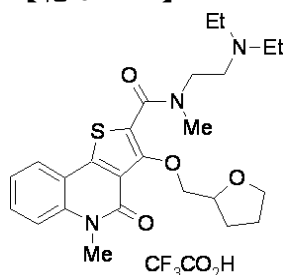
20

実施例418

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N,5-ジメチル-4-オキソ-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【1987】

【化614】



30

【1988】

実施例5と同様の方法で、参考例95の化合物とN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 472 (M+H).

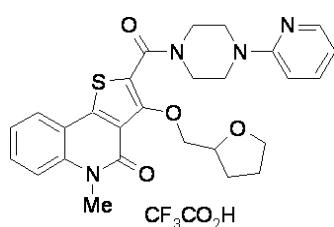
【1989】

実施例419

5-メチル-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【1990】

【化615】



50

【1991】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 5 の化合物と 1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 505 (M+H).

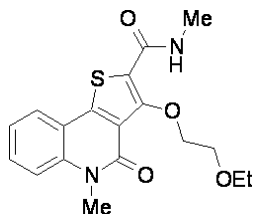
【1992】

実施例 4 2 0

3-(2-エトキシエトキシ)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1993】

【化 6 1 6】



10

【1994】

実施例 3 0 0 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物とメタンアミン (2.0 M THF溶液) から表題化合物を得た。

LC/MS 361 (M+H).

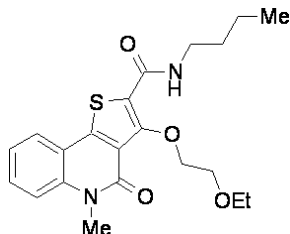
【1995】

実施例 4 2 1

N-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1996】

【化 6 1 7】



30

【1997】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 403 (M+H).

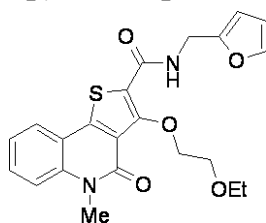
【1998】

実施例 4 2 2

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【1999】

【化 6 1 8】



40

【2000】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物と 1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 427 (M+H).

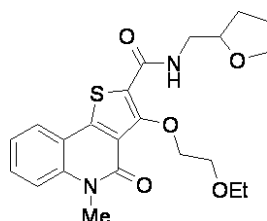
【2001】

実施例423

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2002】

【化619】



10

【2003】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 431 (M+H).

【2004】

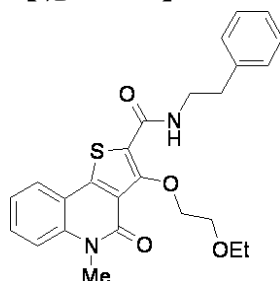
実施例424

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【2005】

【化620】



30

【2006】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 451 (M+H).

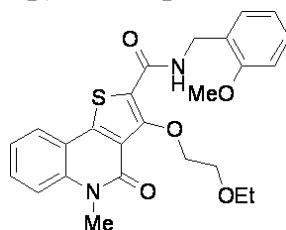
【2007】

実施例425

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2008】

【化621】



40

【2009】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 467 (M+H).

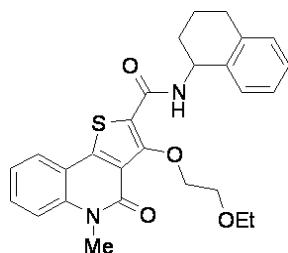
【2010】

実施例426

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2011】

【化622】



10

【2012】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 477 (M+H).

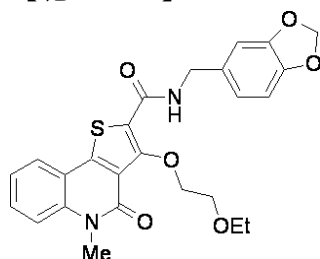
【2013】

実施例427

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2014】

【化623】



30

【2015】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 481 (M+H).

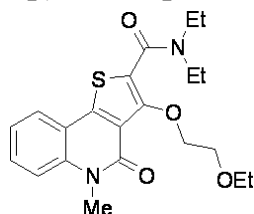
【2016】

実施例428

3-(2-エトキシエトキシ)-N,N-ジエチル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2017】

【化624】



40

【2018】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とN-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 403 (M+H).

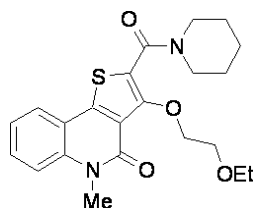
【2019】

実施例429

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2020】

【化625】



10

【2021】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 415 (M+H).

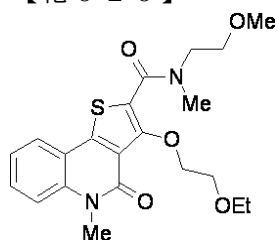
【2022】

実施例430

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2023】

【化626】



20

【2024】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 419 (M+H).

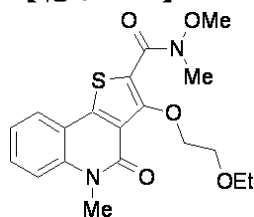
【2025】

実施例431

3-(2-エトキシエトキシ)-N-メトキシ-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2026】

【化627】



40

【2027】

実施例335と同様の方法で、参考例96の化合物とN-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 391 (M+H).

【2028】

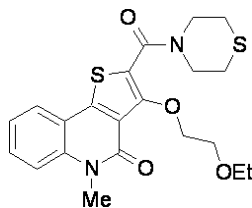
実施例432

50

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2029】

【化628】



10

【2030】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 433 (M+H).

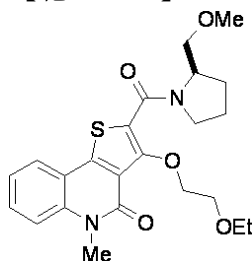
【2031】

実施例433

3-(2-エトキシエトキシ)-2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-メチルチエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2032】

【化629】



20

【2033】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 445 (M+H).

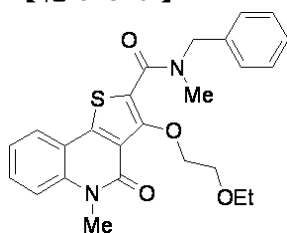
【2034】

実施例434

N-ベンジル-3-(2-エトキシエトキシ)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2035】

【化630】



40

【2036】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とN-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 451 (M+H).

【2037】

実施例435

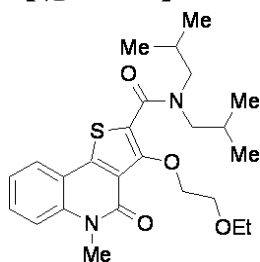
3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ

50

チエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2038】

【化631】



10

【2039】

実施例335と同様の方法で、参考例96の化合物と2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 459 (M+H).

【2040】

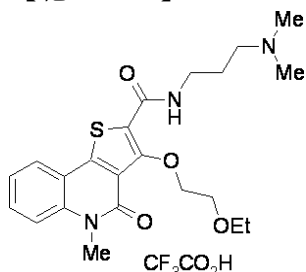
実施例436

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2041】

【化632】

20



【2042】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とN,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 432 (M+H).

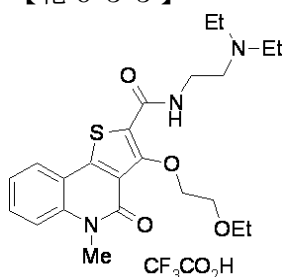
【2043】

実施例437

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2044】

【化633】



40

【2045】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とN,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 446 (M+H).

【2046】

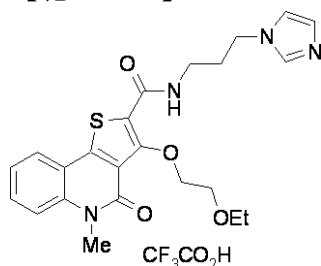
実施例438

50

3-(2-エトキシエトキシ)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2047】

【化634】



10

【2048】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 455 (M+H).

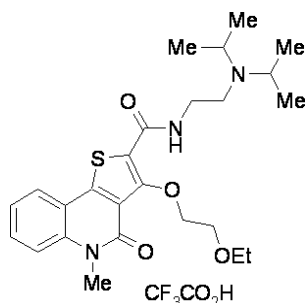
【2049】

実施例439

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2050】

【化635】



20

【2051】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物とN,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 474 (M+H).

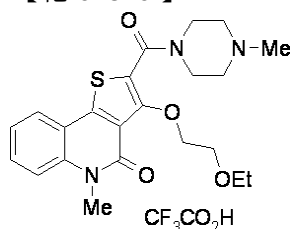
【2052】

実施例440

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【2053】

【化636】



40

【2054】

実施例5と同様の方法で、参考例96の化合物と1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 430 (M+H).

【2055】

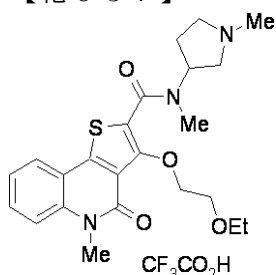
50

実施例 4 4 1

3-(2-エトキシエトキシ)-N,5-ジメチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2056】

【化637】



10

【2057】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 444 (M+H).

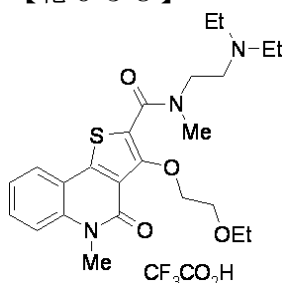
【2058】

実施例 4 4 2

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-N,5-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2059】

【化638】



30

【2060】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 460 (M+H).

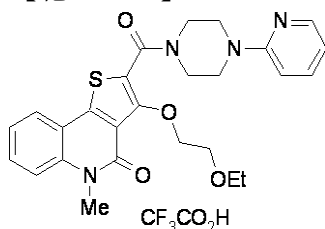
【2061】

実施例 4 4 3

3-(2-エトキシエトキシ)-5-メチル-2-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【2062】

【化639】



40

【2063】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 9 6 の化合物と 1-ピリジン-2-イルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H).

50

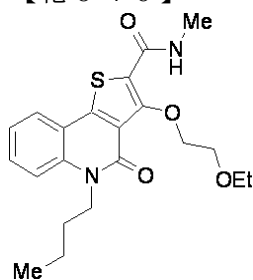
【2064】

実施例444

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2065】

【化640】



10

【2066】

実施例300と同様の方法で、参考例104の化合物とメタンアミン（2.0 M THF溶液）から表題化合物を得た。

LC/MS 403 (M+H).

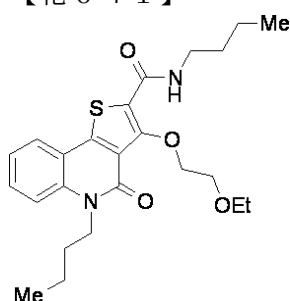
【2067】

実施例445

N,5-ジブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2068】

【化641】



30

【2069】

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 445 (M+H).

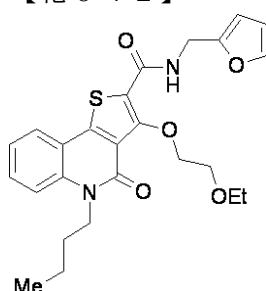
【2070】

実施例446

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-(フラン-2-イルメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2071】

【化642】



40

【2072】

50

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物と 1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 469 (M+H).

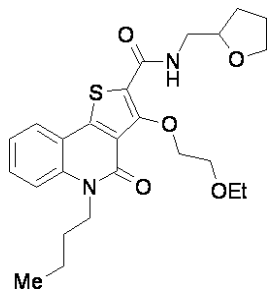
【2073】

実施例 447

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2074】

【化643】



10

【2075】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物と 1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 473 (M+H).

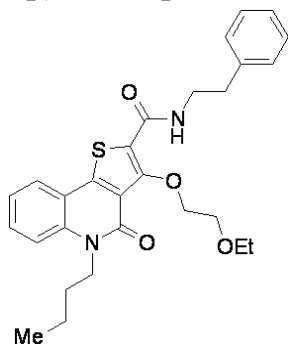
【2076】

実施例 448

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2077】

【化644】



30

【2078】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物と 2-フェニルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H).

【2079】

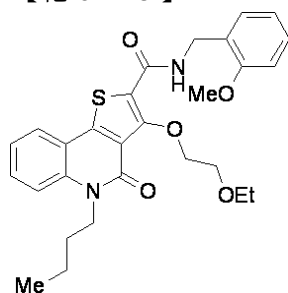
実施例 449

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2080】

40

【化 6 4 5】



【 2 0 8 1】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 509 (M+H).

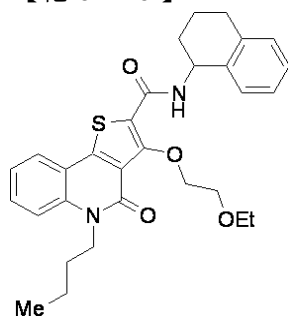
【 2 0 8 2】

実施例 4 5 0

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 0 8 3】

【化 6 4 6】



【 2 0 8 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 519 (M+H).

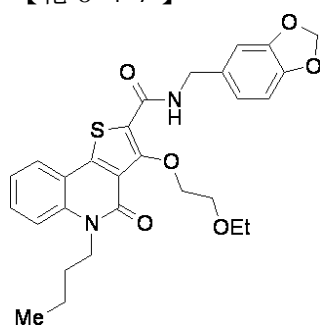
【 2 0 8 5】

実施例 4 5 1

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 0 8 6】

【化 6 4 7】



【 2 0 8 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 523 (M+H).

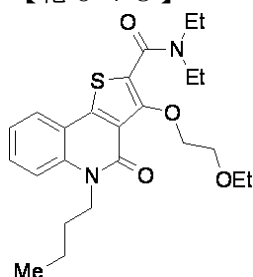
【 2 0 8 8】

実施例 4 5 2

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N,N-ジエチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2089】

【化648】



10

【2090】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物と N-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 445 (M+H).

【2091】

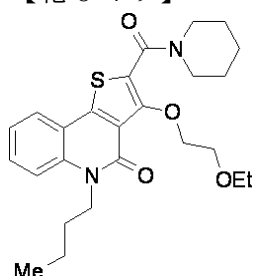
実施例 4 5 3

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

20

【2092】

【化649】



30

【2093】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物とピペリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 457 (M+H).

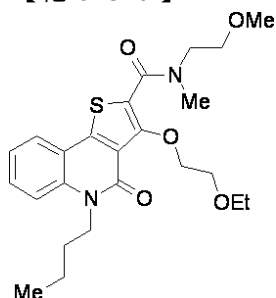
【2094】

実施例 4 5 4

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2095】

【化650】



40

【2096】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 104 の化合物と 2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 461 (M+H).

50

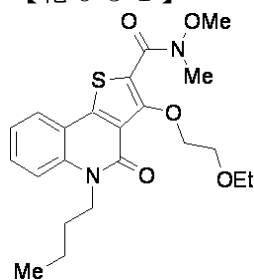
【2097】

実施例455

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2098】

【化651】



10

【2099】

実施例335と同様の方法で、参考例104の化合物とN-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 433 (M+H).

【2100】

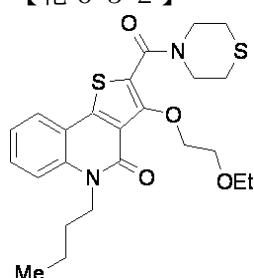
実施例456

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

20

【2101】

【化652】



30

【2102】

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 475 (M+H).

【2103】

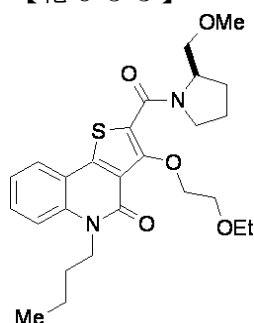
実施例457

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-2-[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2104】

【化653】

40



【2105】

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物と(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジ

50

ンから表題化合物を得た。

LC/MS 487 (M+H) .

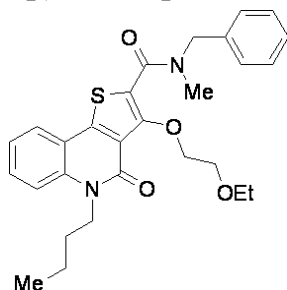
【 2 1 0 6 】

実施例 4 5 8

N-ベンジル-5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 0 7 】

【化 6 5 4】



10

【 2 1 0 8 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と N-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 493 (M+H) .

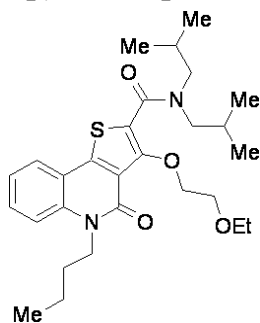
【 2 1 0 9 】

実施例 4 5 9

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 1 0 】

【化 6 5 5】



30

【 2 1 1 1 】

実施例 3 3 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 501 (M+H) .

【 2 1 1 2 】

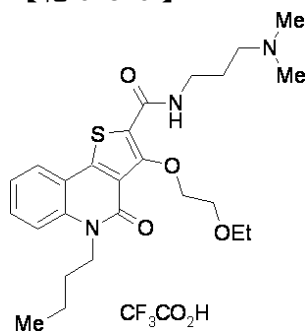
実施例 4 6 0

5-ブチル-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 1 3 】

40

【化 6 5 6】



10

【 2 1 1 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 474 (M+H).

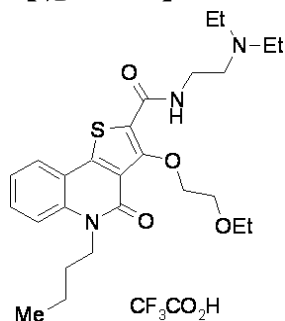
【 2 1 1 5】

実施例 4 6 1

5-ブチル-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 1 6】

【化 6 5 7】



20

【 2 1 1 7】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と N,N-ジエチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 488 (M+H).

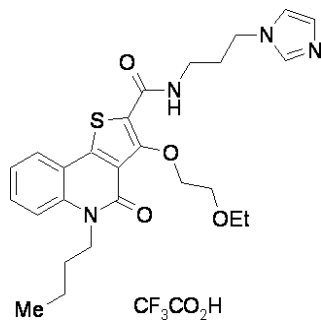
【 2 1 1 8】

実施例 4 6 2

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 1 9】

【化 6 5 8】



40

【 2 1 2 0】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 497 (M+H).

50

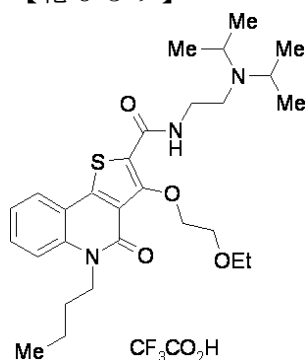
【 2 1 2 1 】

実施例 4 6 3

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 2 2 】

【化 6 5 9】



10

【 2 1 2 3 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と N,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 516 (M+H) .

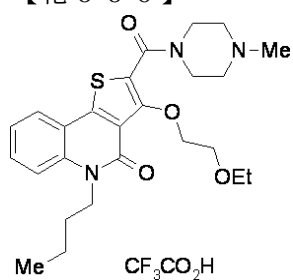
【 2 1 2 4 】

実施例 4 6 4

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 2 5 】

【化 6 6 0】



30

【 2 1 2 6 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 1 0 4 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 472 (M+H) .

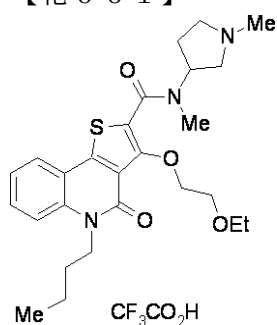
【 2 1 2 7 】

実施例 4 6 5

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 2 8 】

【化 6 6 1】



50

【2129】

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物とN,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 486 (M+H).

【2130】

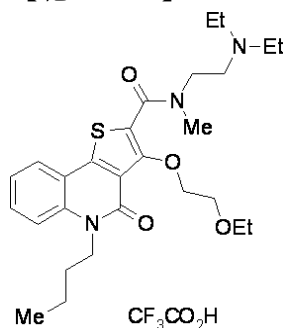
実施例466

5-ブチル-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2131】

【化662】

10



【2132】

20

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物とN,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 502 (M+H).

【2133】

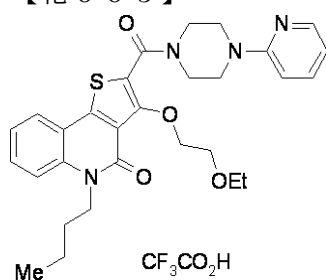
実施例467

5-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-2-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【2134】

【化663】

30



【2135】

実施例5と同様の方法で、参考例104の化合物と1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 535 (M+H).

40

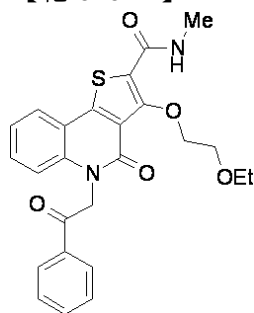
【2136】

実施例468

3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2137】

【化 6 6 4】



【2 1 3 8】

10

実施例 300 と同様の方法で、参考例 21 の化合物とメタンアミン (2.0 M THF 溶液) から表題化合物を得た。

LC/MS 465 (M+H).

【2 1 3 9】

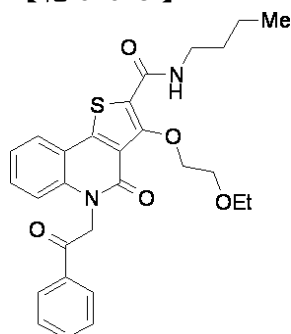
実施例 469

N-ブチル-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 1 4 0】

【化 6 6 5】

20



【2 1 4 1】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物とブタン-1-アミンから表題化合物を得た。

30

LC/MS 507 (M+H).

【2 1 4 2】

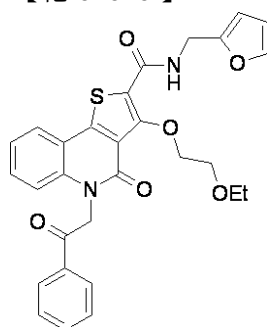
実施例 470

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(フラン-2-イルメチル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 1 4 3】

【化 6 6 6】

40



【2 1 4 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と1-フラン-2-イルメタンアミンから表題化合物を得た。

50

LC/MS 531 (M+H).

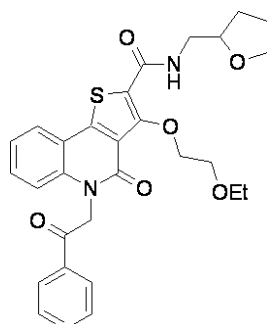
【2145】

実施例471

3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2146】

【化667】



10

【2147】

実施例5と同様の方法で、参考例21の化合物と1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタシアンミンから表題化合物を得た。

LC/MS 535 (M+H).

20

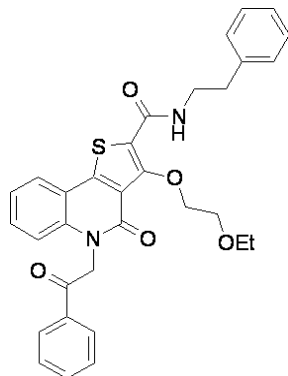
【2148】

実施例472

3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2149】

【化668】



30

【2150】

実施例5と同様の方法で、参考例21の化合物と2-フェニルエタニルアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 555 (M+H).

40

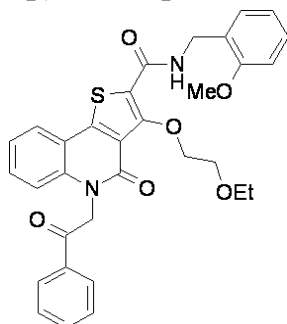
【2151】

実施例473

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2152】

【化 6 6 9】



10

【 2 1 5 3】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と 1-(2-メトキシフェニル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 571 (M+H).

【 2 1 5 4】

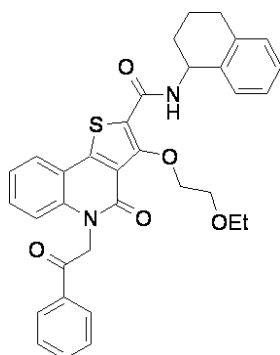
実施例 4 7 4

3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 5 5】

20

【化 6 7 0】



30

【 2 1 5 6】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 581 (M+H).

【 2 1 5 7】

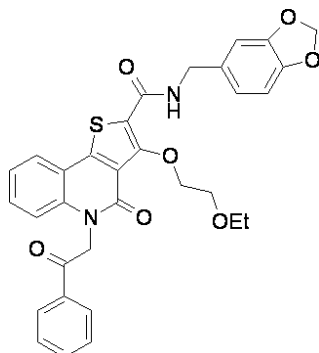
実施例 4 7 5

N-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 5 8】

【化 6 7 1】

40



【 2 1 5 9】

50

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と 1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 585 (M+H).

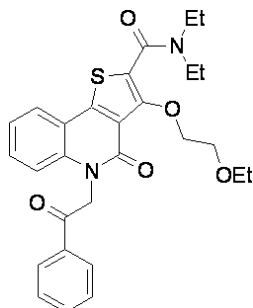
【2160】

実施例 476

3-(2-エトキシエトキシ)-N,N-ジエチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2161】

【化672】



10

【2162】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と N-エチルエタンアミンから表題化合物を得た。

20

LC/MS 507 (M+H).

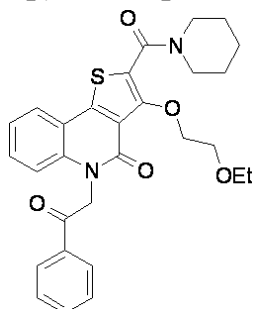
【2163】

実施例 477

3-(2-エトキシエトキシ)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2164】

【化673】



30

【2165】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と ピペリジン から表題化合物を得た。

LC/MS 519 (M+H).

【2166】

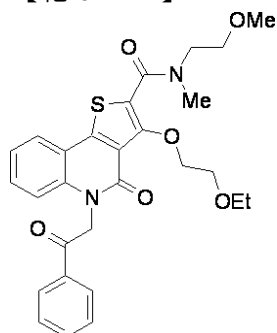
実施例 478

3-(2-エトキシエトキシ)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2167】

40

【化 6 7 4】



10

【2 1 6 8】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と 2-メトキシ-N-メチルエタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 523 (M+H).

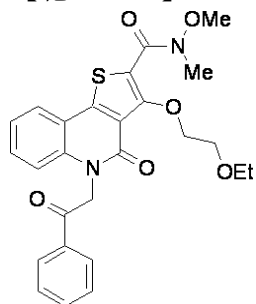
【2 1 6 9】

実施例 4 7 9

3-(2-エトキシエトキシ)-N-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 1 7 0】

【化 6 7 5】



20

【2 1 7 1】

実施例 3 3 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と N-メトキシメタンアミン塩酸塩から表題化合物を得た。

30

LC/MS 495 (M+H).

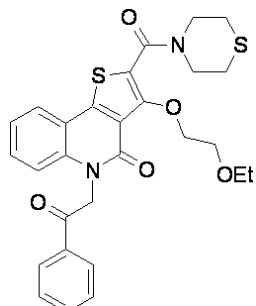
【2 1 7 2】

実施例 4 8 0

3-(2-エトキシエトキシ)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【2 1 7 3】

【化 6 7 6】



40

【2 1 7 4】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物とチオモルホリンから表題化合物を得た。

LC/MS 537 (M+H).

50

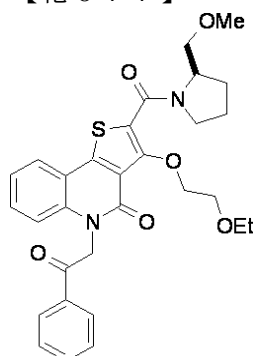
【 2 1 7 5 】

実施例 4 8 1

3-(2-エトキシエトキシ)-2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オンの製造

【 2 1 7 6 】

【化 6 7 7】



10

【 2 1 7 7 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と (2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジンから表題化合物を得た。

LC/MS 549 (M+H).

【 2 1 7 8 】

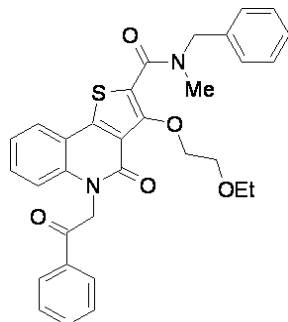
20

実施例 4 8 2

N-ベンジル-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 7 9 】

【化 6 7 8】



30

【 2 1 8 0 】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と N-メチル-1-フェニルメタンアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 555 (M+H).

【 2 1 8 1 】

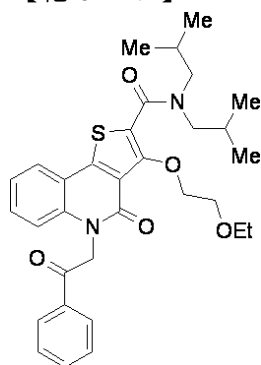
実施例 4 8 3

40

3-(2-エトキシエトキシ)-N,N-ビス(2-メチルプロピル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 1 8 2 】

【化 6 7 9】



10

【 2 1 8 3】

実施例 3 3 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と 2-メチル-N-(2-メチルプロピル)プロパン-1-アミン塩酸塩から表題化合物を得た。

LC/MS 563 (M+H).

【 2 1 8 4】

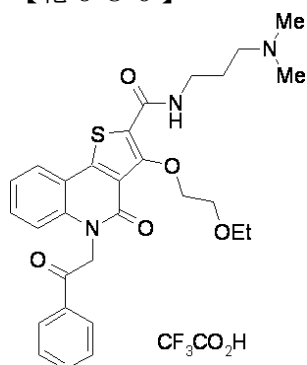
実施例 4 8 4

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

20

【 2 1 8 5】

【化 6 8 0】



30

【 2 1 8 6】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 1 の化合物と N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 536 (M+H).

【 2 1 8 7】

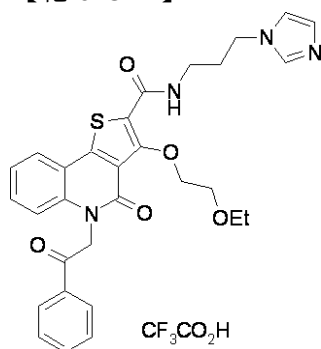
実施例 4 8 5

3-(2-エトキシエトキシ)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

40

【 2 1 8 8】

【化 6 8 1】



10

【 2 1 8 9】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 559 (M+H).

【 2 1 9 0】

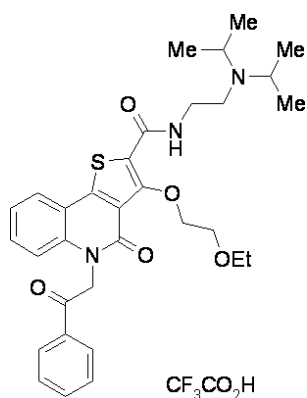
実施例 4 8 6

N-{2-[ビス(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-3-(2-エトキシエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 9 1】

20

【化 6 8 2】



30

【 2 1 9 2】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と N,N-ビス(1-メチルエチル)エタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 578 (M+H).

【 2 1 9 3】

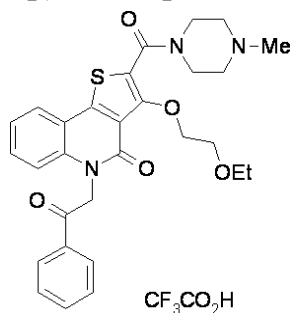
実施例 4 8 7

3-(2-エトキシエトキシ)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【 2 1 9 4】

40

【化 6 8 3】



【 2 1 9 5】

50

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と 1-メチルピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 534 (M+H).

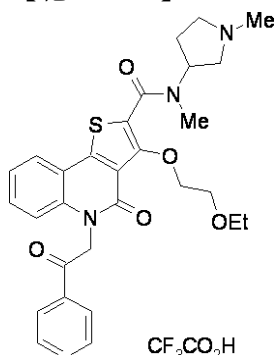
【2196】

実施例 488

3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2197】

【化684】



【2198】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と N,1-ジメチルピロリジン-3-アミンから表題化合物を得た。

LC/MS 548 (M+H).

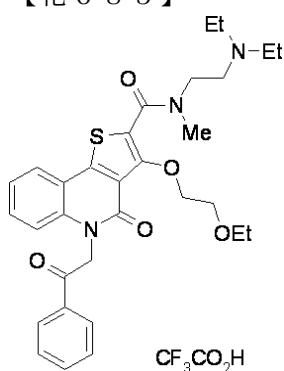
【2199】

実施例 489

N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-(2-エトキシエトキシ)-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

【2200】

【化685】



【2201】

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と N,N-ジエチル-N'-メチルエタン-1,2-ジアミンから表題化合物を得た。

LC/MS 564 (M+H).

【2202】

実施例 490

3-(2-エトキシエトキシ)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]チエノ[3,2-c]キノリン-4(5H)-オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【2203】

10

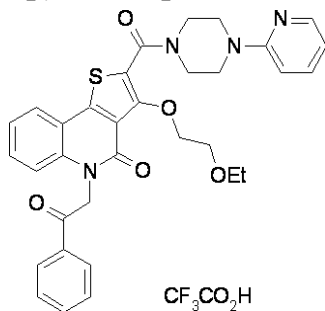
20

30

40

50

【化 6 8 6】



【2 2 0 4】

10

実施例 5 と同様の方法で、参考例 21 の化合物と 1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンから表題化合物を得た。

LC/MS 597 (M+H).

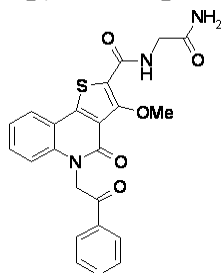
【2 2 0 5】

実施例 4 9 1

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 2 0 6】

【化 6 8 7】



20

【2 2 0 7】

参考例 7 の化合物 (175 mg, 0.44 mmol)、グリシンアミド (56 mg, 0.51 mmol)、HOBt (89 mg, 0.66 mmol)、WSCD (126 mg, 0.66 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.16 ml, 1.2 mmol) を加え、25 時間室温で攪拌した。反応混合物に水を加えた後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、DMF で再結晶することで題記化合物 (124 mg, 54%) を白色結晶として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.95 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.06 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.69 (5H, m), 7.73-7.82 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.13-8.22 (2H, m), 8.28 (1H, t, J = 5.3 Hz).

【2 2 0 8】

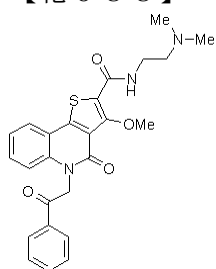
実施例 4 9 2

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 2 0 9】

40

【化 6 8 8】



【2 2 1 0】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (130 mg, 0.33 mmol) および N,N-

50

ジメチルエチレンジアミン(44 mg, 0.49 mmol)から題記化合物(124 mg, 81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.23 (6H, s), 2.45 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.42 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.02 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.13-8.19 (3H, m).

【2 2 1 1】

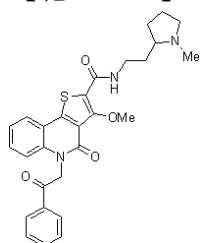
実施例 4 9 3

3-メトキシ-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

10

【2 2 1 2】

【化 6 8 9】



【2 2 1 3】

20

実施例 2 5と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (130 mg, 0.33 mmol) および2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジン(63 mg, 0.49 mmol)から題記化合物(86 mg, 52%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.70 (4H, m), 1.78-2.15 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 4.01 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.16-8.22 (3H, m).

【2 2 1 4】

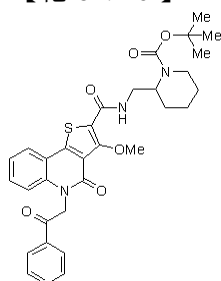
実施例 4 9 4

30

2-[(3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2 2 1 5】

【化 6 9 0】



40

【2 2 1 6】

実施例 2 5と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) および2-アミノメチル-N-Boc-ピペリジン(122 mg, 0.57 mmol)から題記化合物(190 mg, 85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 2.94 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 3.51-3.57 (1H, m), 3.70-3.90 (1H, br), 4.03 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.15 (3H, s), 4.45-4.60 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$

50

Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.47 (1H, td, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.59 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

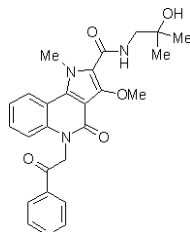
【2217】

実施例495

N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2218】

【化691】



10

【2219】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.512 mmol)および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(59.3 mg, 0.666 mmol)から題記化合物(215 mg, 91%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, s), 3.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.02 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.69 (1H, s), 5.98 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.39 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

20

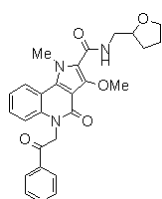
【2220】

実施例496

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2221】

【化692】



30

【2222】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.512 mmol)および1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(68.7 μL, 0.666 mmol)から題記化合物(199 mg, 82%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.56-1.67 (1H, m), 1.76-1.99 (3H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.63-3.71 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 3.96-4.04 (4H, m), 4.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.03 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

40

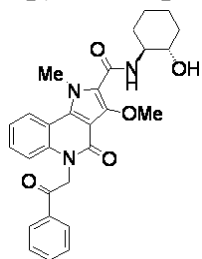
【2223】

実施例497

N-[Trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2224】

【化 6 9 3】



【 2 2 2 5】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および *trans*-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (101 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (168 mg, 6 7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.36 (4H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.36 (3H, s), 4.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

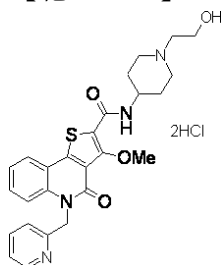
【 2 2 2 6】

実施例 4 9 8

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩の製造

【 2 2 2 7】

【化 6 9 4】



【 2 2 2 8】

実施例 6 6 7 の化合物 (60 mg, 0.15 mmol)、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (37 mg, 0.22 mmol)、炭酸カリウム (52 mg, 0.37 mmol) および DMF (2 mL) の混合物を室温で 3 時間、40°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=50/1 から 50/2) で精製し、白色固体を得た。この白色固体の酢酸エチル (2 mL) 溶液に 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.1 mL) を加え、沈殿をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、題記化合物 (4.2 mg, 5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.91-2.27 (4H, m), 3.05-3.30 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.07-4.10 (4H, m), 5.69 (2H, s), 7.28-7.34 (3H, m), 7.41-7.58 (2H, m), 7.77 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.40-9.55 (2H, br), 9.60-9.70 (1H, br).

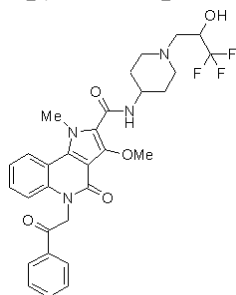
【 2 2 2 9】

実施例 4 9 9

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 3 0】

【化 6 9 5】



【 2 2 3 1】

10

実施例 79 と同様の方法により、実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.400 mmol)、3-ブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (62.2 μ L, 0.600 mmol) および炭酸カリウム (249 mg, 1.80 mmol) から題記化合物 (150 mg, 64%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.09-6.16 (1H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz).

【 2 2 3 2】

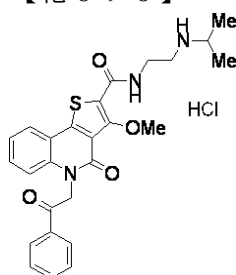
実施例 500

20

3-メトキシ-N-{2-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【 2 2 3 3】

【化 6 9 6】



30

【 2 2 3 4】

実施例 97 の化合物 (150 mg, 0.30 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.1 mL) を加え、生じた沈殿物をろ取、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥することで題記化合物 (107 mg, 69%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.13 (2H, br s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.68 (2H, q, $J = 5.9$ Hz), 4.07 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.77 (2H, br s).

40

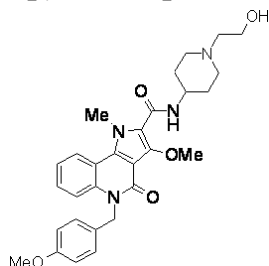
【 2 2 3 5】

実施例 501

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 3 6】

【化 6 9 7】



【 2 2 3 7】

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 6 8 1 の化合物 (2.50g, 4.89 mmol) から、題記化合物 (1.91 g, 75%) を白色結晶として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (2H, q, $J = 9.9$ Hz), 1.85 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.18 (2H, t, $J = 9.9$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.50 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.70-3.85 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35-4.40 (1H, m), 5.40-5.65 (2H, br), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

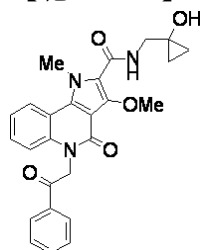
【 2 2 3 8】

実施例 5 0 2

N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造 20

【 2 2 3 9】

【化 6 9 8】



【 2 2 4 0】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 1-(アミノメチル)シクロプロパノール (58.0 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (219 mg, 93%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.55-0.65 (4H, m), 3.46 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (3H, s), 5.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.10 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz).

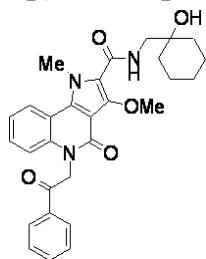
【 2 2 4 1】

実施例 5 0 3

N-[(1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造 40

【 2 2 4 2】

【化 6 9 9】



【 2 2 4 3】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.512 mmol) および 1-(アミノメチル)シクロヘキサノール (110 mg, 0.666 mmol) から題記化合物 (235 mg, 92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.70 (10H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.38 (3H, s), 4.50 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.02 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

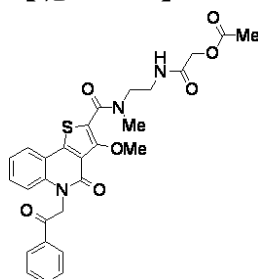
【 2 2 4 4】

実施例 504

酢酸 2-({2-[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ)エチル}アミノ)-2-オキソエチルの製造

【 2 2 4 5】

【化 7 0 0】



【 2 2 4 6】

実施例 103 の化合物 (150 mg, 0.31 mmol) およびトリエチルアミン (69 mg, 0.68 mmol) の THF (10 mL) 溶液に塩化アセトキシアセチル (46 mg, 0.34 mmol) を氷冷下に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=50/1) で精製し、白色固体を得た。この白色固体の酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (140 mg, 82%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.62 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.02 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

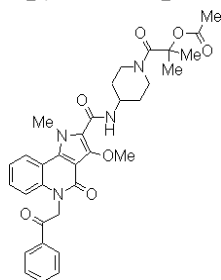
【 2 2 4 7】

実施例 505

酢酸 2-[4-({3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-1,1-ジメチル-2-オキソエチルの製造

【 2 2 4 8】

【化 7 0 1】



【 2 2 4 9】

10

実施例 504 と同様の方法により、実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol) および酢酸 2-クロロ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル (63.0 μ L, 0.440 mmol) から題記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.36-1.50 (10H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.75-3.40 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 4.29 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【 2 2 5 0】

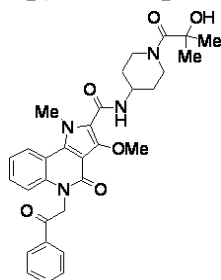
実施例 506

20

N-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 5 1】

【化 7 0 2】



30

【 2 2 5 2】

実施例 508 と同様の方法により、実施例 505 の化合物、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) およびエタノール (12 mL) から題記化合物 (123 mg, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.33 (6H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.75-3.45 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 4.20-4.80 (2H, m), 5.39 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.3, 1.4$ Hz).

40

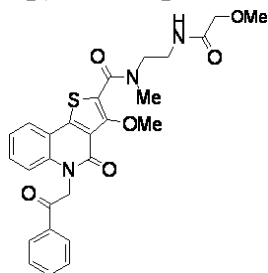
【 2 2 5 3】

実施例 507

3-メトキシ-N-{2-[(メトキシアセチル)アミノ]エチル}-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 5 4】

【化 7 0 3】



【 2 2 5 5】

実施例 1 0 3 の化合物 (100 mg, 0.21 mmol) およびトリエチルアミン (46 mg, 0.45 mmol) の THF (10 mL) 溶液に塩化メトキシアセチル (25 mg, 0.23 mmol) を氷冷下に加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=50/1) で精製し、白色固体を得た。この白色固体の酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (61 mg, 56%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.06 (3H, s), 3.30-3.50 (5H, m), 3.50-3.65 (2H, br), 3.70-3.95 (5H, m), 5.98 (2H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.46-7.96 (7H, m), 8.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

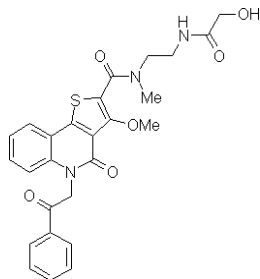
【 2 2 5 6】

実施例 5 0 8

N-{2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]エチル}-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 5 7】

【化 7 0 4】



【 2 2 5 8】

実施例 5 0 4 の化合物 (120 mg, 0.22 mmol) および 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) の THF (4 mL)-メタノール (4 mL) 混合溶液を室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。粗精固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物 (65 mg, 58%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.06 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, br), 3.70-3.86 (5H, m), 5.40-5.55 (1H, br), 5.98 (2H, s), 7.34 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.87-7.96 (2H, m), 8.16-8.19 (2H, m).

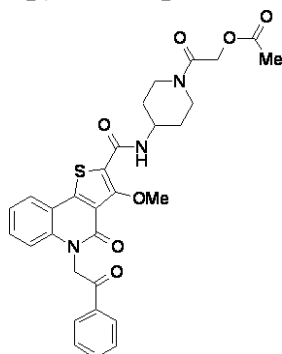
【 2 2 5 9】

実施例 5 0 9

酢酸 2-[4-({[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【 2 2 6 0】

【化 7 0 5】



10

【 2 2 6 1】

実施例 1 2 3 と同様の方法により、実施例 1 0 5 の化合物 (620 mg, 1.2 mmol) から題記化合物 (429 mg, 56%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.64 (2H, m), 2.01-2.28 (5H, m), 2.88-3.05 (1H, m), 3.17-3.34 (1H, m), 3.59-3.75 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.19-4.35 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.65-4.84 (2H, m), 5.87 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.65-7.74 (1H, m), 7.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 8.06-8.18 (2H, m).

【 2 2 6 2】

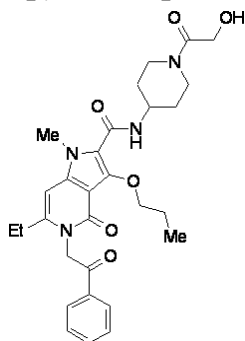
実施例 51 0

20

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-プロポキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 6 3】

【化 7 0 6】



30

【 2 2 6 4】

実施例 1 4 0 と同様の方法により、参考例 1 7 3 の化合物 (198 mg, 0.50 mmol) から題記化合物 (199 mg, 74%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26-1.55 (2H, m), 1.59-1.75 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.97-4.14 (3H, m), 4.20-4.34 (3H, m), 4.51 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56-7.68 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

40

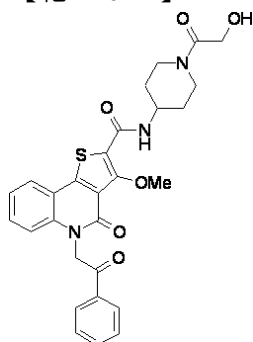
【 2 2 6 5】

実施例 51 1

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 6 6】

【化 7 0 7】



10

【 2 2 6 7】

実施例 5 0 9 の化合物 (200 mg, 0.35 mmol) の THF (3.2 mL)-エタノール (11 mL) 混合溶液に、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL, 13 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を 2 規定塩酸で中和した後、酢酸エチル-THF 混合溶媒で抽出した。抽出液を合わせ飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、アミノシリカゲルろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を THF-酢酸エチルで再結晶することで題記化合物 (93 mg, 50%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.64 (2H, m), 2.07-2.24 (2H, m), 2.98-3.24 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 3.62 (1H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.15 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.22-4.35 (1H, m), 4.44-4.57 (1H, m), 5.86 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8$.5 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.44-7.63 (4H, m), 7.64-7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 8.06-8.16 (2H, m).

20

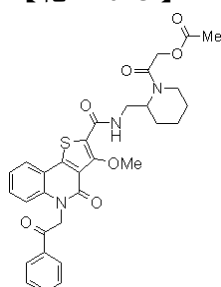
【 2 2 6 8】

実施例 5 1 2

酢酸 2-[2-[(3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチルの製造

【 2 2 6 9】

【化 7 0 8】



30

【 2 2 7 0】

実施例 1 2 3 と同様の方法により、実施例 8 4 の化合物 (500 mg, 0.95 mmol) および塩化アセトキシアセチル (142 mg, 1.04 mmol) から題記化合物を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.80 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.81 (0.5H, t, $J = 13.1$ Hz), 3.20-3.90 (3H, m), 3.99-4.04 (3.5H, m), 4.24 (0.5H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.65 (0.5H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.80-4.82 (2H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.89 (0.5H, br t), 8.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17-8.19 (2H, m), 8.26 (0.5H, br s).

【 2 2 7 1】

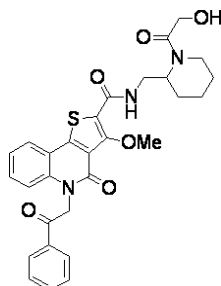
実施例 5 1 3

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-2-イル]メチル}-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【 2 2 7 2 】

【化 7 0 9 】



10

【 2 2 7 3 】

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 1 2 の化合物 (200 mg, 0.34 mmol) から題記化合物 (109 mg, 58%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.80 (6H, m), 2.86 (0.5H, t, $J = 12.9$ Hz), 3.26 (0.5H, t, $J = 15.0$ Hz), 3.35-3.48 (1.5H, m), 3.70-3.90 (0.5H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.05-4.15 (1.5H, m), 4.25-4.40 (1.5H, m), 4.75-4.90 (0.5H, m), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.85-7.95 (0.5H, br), 8.04 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.16-8.19 (2.5H, m).

【 2 2 7 4 】

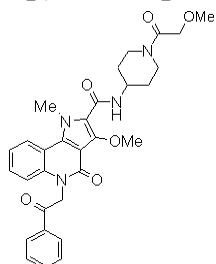
20

実施例 5 1 4

3-メトキシ-N-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 7 5 】

【化 7 1 0 】



30

【 2 2 7 6 】

実施例 5 0 7 と同様の方法により、実施例 7 7 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol) および塩化メトキシアセチル (40.3 μL , 0.440 mmol) から題記化合物 (159 mg, 73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.65-3.85 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.25 (4H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

40

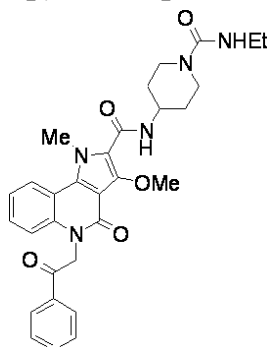
【 2 2 7 7 】

実施例 5 1 5

N-[1-(エチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 7 8 】

【化 7 1 1】



10

【 2 2 7 9】

実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol) および THF (10 mL) の混合物中にイソシアン酸エチル (101 μ L, 1.27 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチル-THF から再結晶し、題記化合物 (172 mg, 75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.35-1.50 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.80-3.10 (4H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.95-4.10 (1H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.48 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.28-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

20

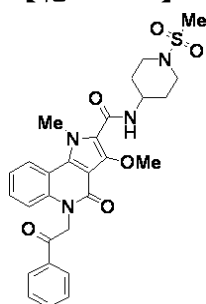
【 2 2 8 0】

実施例 516

3-メトキシ-1-メチル-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 2 8 1】

【化 7 1 2】



30

【 2 2 8 2】

実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol)、トリエチルアミン (423 μ L, 3.18 mmol) および THF (10 mL) の混合物中にメタンスルホニルクロリド (98.3 μ L, 1.27 mmol) を 0°C で加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物 (141 mg, 61%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.85-3.05 (5H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【 2 2 8 3】

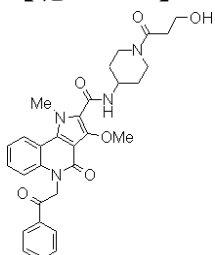
50

実施例 5 1 7

N-[1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 2 8 4】

【化 7 1 3】



10

【2 2 8 5】

実施例 7 7 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol)、トリエチルアミン(423 μ L, 3.18 mmol) およびTHF(10 mL)の混合物中に β -プロピオラクトン (39.9 μ L, 0.635 mmol)を0°Cで加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(70.0 mg, 30%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.60 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.15-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J=8.4, 1.2$ Hz).

【2 2 8 6】

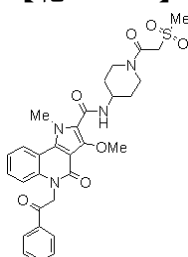
実施例 5 1 8

3-メトキシ-1-メチル-N-{1-[(メチルスルホニル) アセチル] ピペリジン-4-イル}-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【2 2 8 7】

【化 7 1 4】



40

【2 2 8 8】

実施例 7 7 の化合物 (200 mg, 0.423 mmol)、(メチルスルホニル)酢酸(76.0 mg, 0.550 mmol)およびHOBt (85.8 mg, 0.635 mmol)のDMF (4 mL)溶液に氷冷下WSCD (122 mg, 0.635 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製後、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(60.3 mg, 24%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.20-3.35 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4

50

.30 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

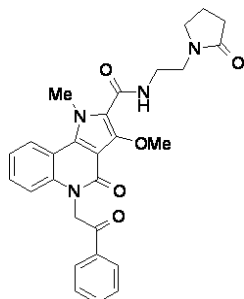
【2289】

実施例519

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2290】

【化715】



10

【2291】

実施例25と同様にして参考例28の化合物 (200 mg, 0.51 mmol)、1-(2-アミノエチル)ピロリジン-2-オン (72 mg, 0.56 mmol)、HOBt (89 mg, 0.66 mmol)、WSCD (127 mg, 0.66 mmol)、およびDMF (6.0 mL) から題記化合物 (153 mg, 60%) を薄黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.97-2.14 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.44-3.59 (4H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.18 (3H, s), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, s), 7.00-7.09 (1H, m), 7.21-7.33 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 7.81 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.07-8.16 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz).

【2292】

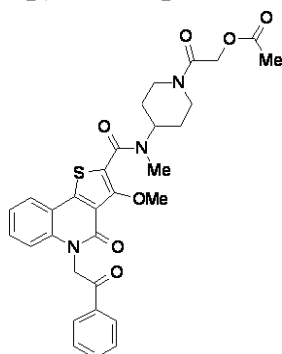
実施例520

酢酸2-[4-[[[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

30

【2293】

【化716】



40

【2294】

実施例73と同様にして参考例7の化合物 (500 mg, 1.3 mmol) および4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (327 mg, 1.5 mmol) からN-メチル-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩を得た。続いて実施例500および実施例130と同様にして題記化合物 (182 mg, 24%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.59-1.91 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.57-2.77 (1H, m)

50

, 2.91 (3H, s), 2.99-3.17 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.69-3.90 (4H, m), 4.29-4.50 (1H, m), 4.78 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.30-7.38 (1H, m), 7.43-7.70 (4H, m), 7.73-7.82 (1H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 8.11-8.22 (2H, m).

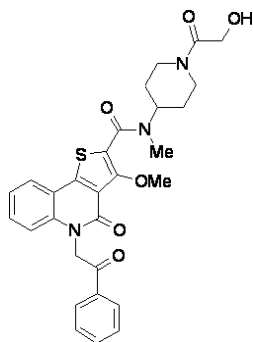
【2295】

実施例521

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2296】

【化717】



10

【2297】

実施例511と同様にして参考例520の化合物 (187 mg, 0.32 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL)、THF (3.2 mL) およびエタノール (11 mL) から題記化合物 (115 mg, 66%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.98 (4H, m), 2.67-2.89 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.05-3.19 (1H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.10-4.26 (3H, m), 4.66-4.85 (1H, m), 5.87 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.32 (1H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.63-7.75 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.99-8.20 (2H, m).

【2298】

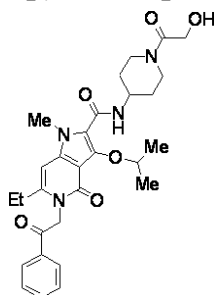
実施例522

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-3-(1-メチルエトキシ)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

30

【2299】

【化718】



40

【2300】

実施例140と同様の方法により、参考例174の化合物 (188 mg, 0.50 mmol) から題記化合物 (237 mg, 88%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12-1.26 (9H, m), 1.26-1.57 (2H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.76-2.94 (1H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96-4.19 (3H, m), 4.21-4.34 (1H, m), 4.50 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.94-5.09 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56-7.69 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.06-8.16 (2H, m).

50

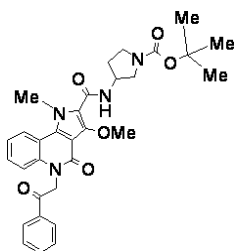
【2301】

実施例523

3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2302】

【化719】



10

【2303】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(400 mg, 1.02 mmol)および3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(248 mg, 1.33 mmol)から題記化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.87-2.02 (1H, m), 2.05-2.19 (1H, m, $J = 14.7$ Hz), 3.19-3.46 (3H, m), 3.48-3.61 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.40-4.52 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.27-7.41 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.72-7.80 (1H, m), 8.11-8.22 (3H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

20

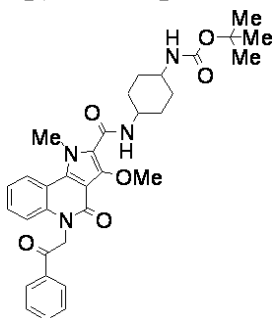
【2304】

実施例524

[4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【2305】

【化720】



30

【2306】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(400 mg, 1.02 mmol)および(4-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(285 mg, 1.33 mmol)から題記化合物を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16-1.69 (13H, m), 1.72-1.96 (4H, m), 3.16-3.29 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m, $J = 11.1$ Hz), 3.95 (2.5H, s), 4.07 (0.5H, s), 4.30 (2.5H, s), 4.39 (0.5H, s), 5.97 (2H, s), 6.70-6.81 (0.8H, m), 6.85-6.94 (0.2H, m), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.72-7.86 (2H, m), 8.14-8.22 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【2307】

実施例525

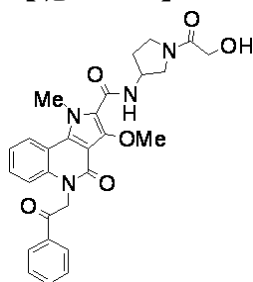
N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オ

50

キソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2308】

【化721】



10

【2309】

実施例523の化合物、酢酸エチル(2 mL)および4規定塩化水素酢酸エチル溶液(2 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド(153 mg, 27%)を白色粉末として得た。

このようにして得られた3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド(153 mg, 0.327 mmol)、トリエチルアミン(99.7 μ L, 0.720 mmol)およびTHF(3 mL)の混合物中に塩化アセトキシアセチル(38.7 μ L, 0.360 mmol)を0°Cに加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製した。得られた油状物をTHF(4 mL)、エタノール(12 mL)に溶解し、8規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加え混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、1規定塩酸(8.5 mL)で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール=10/0~9/1)により精製し、得られた固体を酢酸エチル-THFから再結晶し、題記化合物(121 mg, 72%)を白色粉末として得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.86-2.31 (2H, m), 3.33-3.56 (3H, m), 3.58-3.72 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.02 (2H, dd, J = 10.2, 5.7 Hz), 4.29 (3H, d, J = 2.1 Hz), 4.40-4.64 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.27-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.81 (1H, m), 8.12-8.23 (3H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【2310】

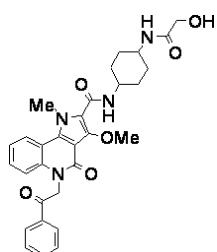
実施例526

N-{4-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]シクロヘキシル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【2311】

【化722】



50

【2312】

実施例88の化合物(190 mg, 0.363 mmol)、トリエチルアミン (151 μ L, 1.09 mmol) およびTHF(7 mL)の混合物中に塩化アセトキシアセチル (46.9 μ L, 0.436 mmol)を0°Cで加え、混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)により精製した。得られた油状物をTHF(2.5 mL)、エタノール(5 mL)に溶解し、8規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加え混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、1規定塩酸(4.5mL)で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/THF=10/0~0/10)により精製し、得られた固体を酢酸エチル-THFから再結晶し、題記化合物(91.1 mg, 46%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.44 (4H, t, J = 10.1 Hz), 1.67-1.85 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 3.55-3.84 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.43 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.97 (2H, s), 7.23-7.40 (2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.89 (2H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

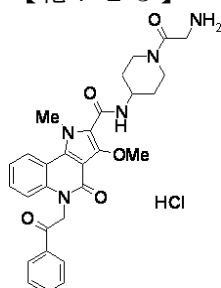
【2313】

実施例527

N-(1-グリシルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩の製造

【2314】

【化723】



【2315】

実施例77の化合物 (250 mg, 0.529 mmol)、N-Bocグリシン(111 mg, 0.635 mmol)およびHOBt (107 mg, 0.794 mmol)のDMF (5 mL)溶液に氷冷下WSCD (152 mg, 0.794 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(2 mL)に溶解し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(2 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。析出固体をろ取、酢酸エチルで洗浄後、エタノール-酢酸エチルで再結晶し、題記化合物(236 mg, 79%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.05-4.30 (2H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.08-8.21 (5H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

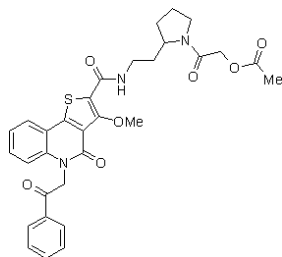
【2316】

実施例528

酢酸2-[2-[2-({[3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2317】

【化 7 2 4】



【 2 3 1 8】

実施例 5 0 4 と同様の方法により、実施例 8 2 の化合物 (200 mg, 0.38 mmol) および塩化アセトキシアセチル (57 mg, 0.42 mmol) から題記化合物 (200 mg, 89%) を白色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-2.00 (6H, m), 2.08 (3H, s), 2.90-3.10 (1H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.73 (2H, s), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.45 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

【 2 3 1 9】

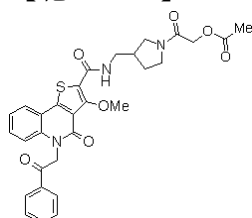
実施例 5 2 9

酢酸 2-{3-[(3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)メチル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチルの製造

20

【 2 3 2 0】

【化 7 2 5】



30

【 2 3 2 1】

実施例 5 0 4 と同様の方法により、実施例 6 6 9 の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) および塩化アセトキシアセチル (87mg, 0.86 mmol) から題記化合物 (160 mg, 71%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.60-1.78 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.50-2.70 (1H, m), 3.07-3.57 (6H, m), 4.03 (1.5H, m), 4.04 (1.5H, s), 4.65 (2H, m), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16-8.23 (2H, m).

【 2 3 2 2】

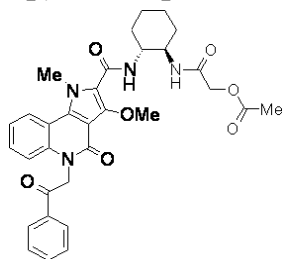
実施例 5 3 0

酢酸 2-{[trans-2-((3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]アミノ}-2-オキソエチルの製造

40

【 2 3 2 3】

【化 7 2 6】



【 2 3 2 4】

実施例 5 0 4 と同様の方法により、実施例 8 5 の化合物 (200 mg, 0.38 mmol) および塩化アセトキシアセチル(63mg, 0.46 mmol)から題記化合物(190 mg, 85%)を白色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.41 (4H, m), 1.71 (2H, br s), 1.80-1.90 (1H, br d), 2.04 (3H, s), 2.41-2.45 (1H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.26 (3H, s), 4.40 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.74-7.82 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

【 2 3 2 5】

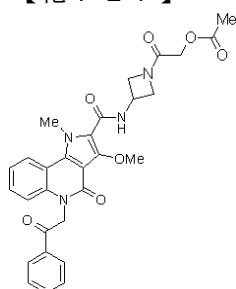
実施例 5 3 1

酢酸2-[3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)アゼチジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

20

【 2 3 2 6】

【化 7 2 7】



30

【 2 3 2 7】

実施例 1 2 3 と同様の方法により、参考例 6 7 0 の化合物 (610 mg, 1.12 mmol)からN-アゼチジン-3-イル-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩(600 mg)を白色粉末として得た。この白色粉末から実施例 5 0 4 と同様の方法により、題記化合物(121 mg, 17%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.09 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.16 (1H, s), 4.36 (3H, s), 4.40-4.42 (2H, m), 4.48 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.16-8.23 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

40

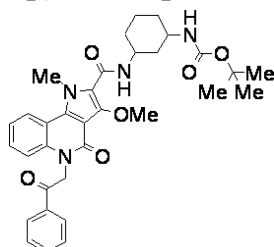
【 2 3 2 8】

実施例 5 3 2

[3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【 2 3 2 9】

【化 7 2 8】



【 2 3 3 0】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (400 mg, 1.02 mmol) および (3-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル(285 mg, 1.33 mmol)から題記化合物(395 mg, 66%)を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98-1.46 (13H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 3.23-3.42 (1H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.04 (1H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.76-6.94 (1H, m), 7.24-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.31-8.42 (1H, m).

【 2 3 3 1】

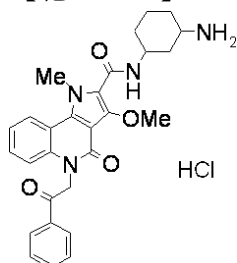
実施例 5 3 3

N-(3-アミノシクロヘキシル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩の製造

20

【 2 3 3 2】

【化 7 2 9】



30

【 2 3 3 3】

実施例 5 3 2 の化合物(380 mg, 0.648)および酢酸エチル(4 mL)の混合物中に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(4 mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。析出固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄することで題記化合物(305 mg, 90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.09-2.03 (7H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 3.05-3.24 (1H, m), 3.80-4.10 (4H, m), 4.28 (2.5H, s), 4.32 (0.5H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-7.53 (3H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.95-8.22 (6H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

【 2 3 3 4】

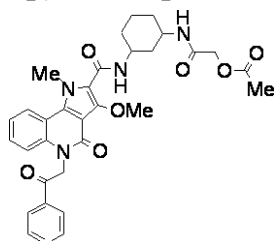
実施例 5 3 4

40

酢酸 2-{[3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]アミノ}-2-オキソエチルの製造

【 2 3 3 5】

【化 7 3 0】



【 2 3 3 6】

実施例 5 0 4 と同様の方法により、実施例 5 3 3 の化合物 (285 mg, 0.546 mmol) およ
び塩化アセトキシアセチル (70.4 μ L, 0.655 mmol) から題記化合物 (223 mg, 70%) を白色
固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.06-1.48 (4H, m), 1.67-1.93 (3H, m), 2.00-2.12 (4
H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95 (2.7H, s), 4.03 (0.3H, s), 4.2
9 (2.7H, s), 4.35 (0.3H, s), 4.41 (1.8H, s), 4.45 (0.2H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-
7.40 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.72-7.80 (1H, m), 7.
85-7.99 (2H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz).

【 2 3 3 7】

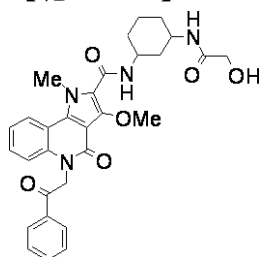
実施例 5 3 5

N-{3-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]シクロヘキシル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-
(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミ
ドの製造

20

【 2 3 3 8】

【化 7 3 1】



30

【 2 3 3 9】

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 3 4 の化合物 (200 mg, 0.34 mmol)、8規
定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)、THF (2.5 mL) およびエタノール (5 mL) から題記化合
物 (173 mg, 93%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12-1.50 (4H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 1.84-1.94 (1
H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 3.65-3.91 (4H, m), 3.95 (2.7H, s), 4.06 (0.3H, s), 4.3
0 (2.7H, s), 4.35 (0.3H, s), 5.39 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.24-7.41 (
2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.54-7.69 (3H, m), 7.76 (1H, t, $J = .3$ Hz), 7.
87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

40

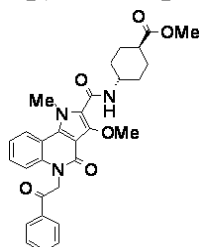
【 2 3 4 0】

実施例 5 3 6

Trans-4-([3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒド
ロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル)アミノ)シクロヘキサノールカルボン酸メ
チルの製造

【 2 3 4 1】

【化 7 3 2】



【 2 3 4 2】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (500 mg, 1.28 mmol)、トリエチル
アミン (230 μ L, 1.66 mmol) および trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 メチル塩
酸塩 (321 mg, 1.66 mmol) から題記化合物 (535 mg, 79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.60 (4H, m), 1.87-2.07 (4H, m), 2.25-2.41 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.69-3.86 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.30 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71-7.88 (2H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

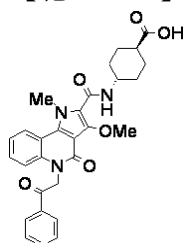
【 2 3 4 3】

実施例 5 3 7

Trans-4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸の
製造

【 2 3 4 4】

【化 7 3 3】



【 2 3 4 5】

実施例 5 3 6 の化合物 (300 mg, 0.566 mmol)、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) およびエタノール (7 mL) の混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を 6 規定塩酸 (1.5 mL) で酸性とし、沈殿する固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥することで題記化合物 (225 mg, 81%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.57 (4H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.10-2.26 (1H, m), 3.67-3.85 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.29 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71-7.88 (2H, m), 8.12-8.24 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 12.23 (1H, br s).

【 2 3 4 6】

実施例 5 3 8

N-{trans-4-[(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]シクロヘキシル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 3 4 7】

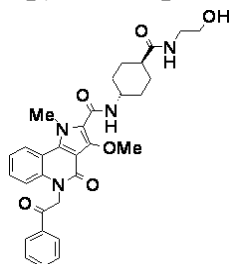
10

20

30

40

【化 7 3 4】



【 2 3 4 8】

実施例 5 3 7 の化合物 (215 mg, 0.417 mmol)、2-アミノエタノール(32.5 μ L, 0.542 mmol)およびHOBt (84.6 mg, 0.626 mmol)のDMF (5 mL)溶液に氷冷下WSCD (120 mg, 0.626 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール=10/0~8/2)により精製後、得られた固体を酢酸エチル-THFから再結晶し、題記化合物(131 mg, 56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22-1.58 (4H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.65-3.84 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.97 (2H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.70-7.88 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

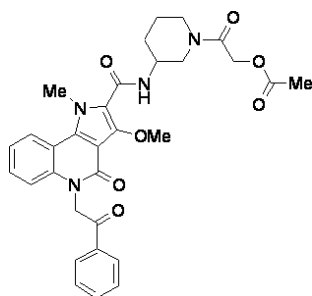
【 2 3 4 9】

実施例 5 3 9

2-[3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル アセタートの製造

【 2 3 5 0】

【化 7 3 5】



【 2 3 5 1】

実施例 2 5 と同様にして参考例 2 8 の化合物 (500 mg, 1.3 mmol)、3-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (257 mg, 1.3 mmol)、HOBt (203 mg, 1.5 mmol)、WSCD (294 mg, 1.5 mmol)、DMF (15 mL)、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4.0 mL)、THF (4.0 mL)、メタノール (4.0 mL)、アセトキシアセチル クロライド (0.098 mL, 0.91 mmol)、トリエチルアミン(0.28 mL, 2.0 mmol)、およびTHF (16 mL) から題記化合物 (284 mg, 39%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.88 (3H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.24-3.59 (2H, m), 3.67-3.82 (2H, m), 4.04-4.24 (4H, m), 4.47 (3H, s), 4.67-4.88 (2H, m), 5.79-5.97 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.34 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.71 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.07-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz).

【 2 3 5 2】

実施例 5 4 0

10

20

30

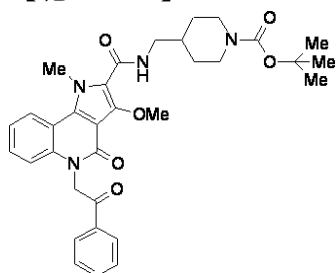
40

50

4-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2353】

【化736】



10

【2354】

実施例25と同様にして参考例28の化合物(500 mg, 1.3 mmol)、tert-ブチル 4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(302 mg, 1.4 mmol)、HOBt(208 mg, 1.5 mmol)、WSCD(294 mg, 1.5 mmol)およびDMF(15 mL)から題記化合物(521 mg, 69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14-1.33 (2H, m), 1.41-1.51 (9H, m), 1.70-1.85 (3H, m), 2.63-2.80 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.03-4.25 (5H, m), 4.47 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.36-7.46 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.05-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz).

20

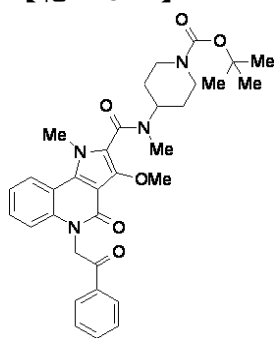
【2355】

実施例541

4-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル](メチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2356】

【化737】



30

【2357】

実施例25と同様にして参考例28の化合物(500 mg, 1.3 mmol)、tert-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(274 mg, 1.3 mmol)、HOBt(208 mg, 1.5 mmol)、WSCD(294 mg, 1.5 mmol)およびDMF(15 mL)から題記化合物(565 mg, 75%)を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.52 (9H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.56-2.97 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.97-4.20 (7H, m), 4.22-4.37 (1H, m), 4.61-4.81 (1H, m), 5.89 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

【2358】

実施例542

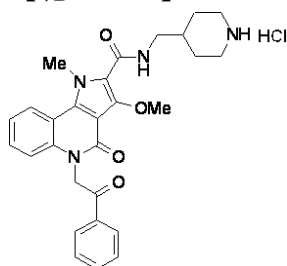
3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(ピペリジン-4-イル

50

メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【2359】

【化738】



10

【2360】

実施例540の化合物 (500 mg, 0.85 mmol)、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4.0 mL) のTHF (4.0 mL)-メタノール (4.0 mL) 混合溶液を室温で2時間攪拌した。4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4.0 mL) とメタノール (8.0 mL) を追加した後、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (356 mg, 80%) を薄黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.29-1.48 (2H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.78-2.94 (2H, m), 3.18-3.38 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.27-7.42 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 8.07-8.22 (3H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 8.51 (2H, br s).

20

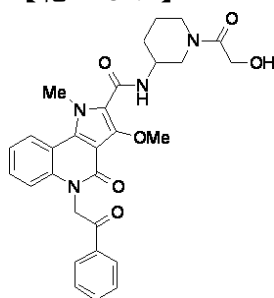
【2361】

実施例543

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2362】

【化739】



30

【2363】

実施例511と同様にして実施例539の化合物 (174 mg, 0.30 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL)、THF (3.2 mL) およびエタノール (11 mL) から題記化合物 (69 mg, 43%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.44-1.81 (3H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 3.29-3.61 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91-4.02 (4H, m), 4.04-4.17 (2H, m), 4.35 (3H, s), 4.54 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.27-7.42 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.89-8.01 (1H, m), 8.12-8.21 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

40

【2364】

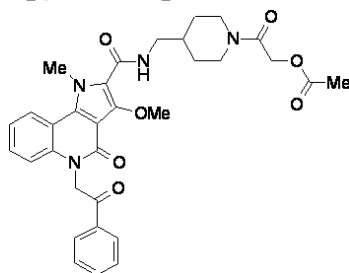
実施例544

酢酸2-[4-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2365】

50

【化 7 4 0】



【 2 3 6 6】

実施例 5 4 2 の化合物 (400 mg, 0.76 mmol) とトリエチルアミン (0.29 mL, 2.1 mmol) の THF (17 mL) 溶液に、アセトキシアセチル クロライド (0.10 mL, 0.95 mmol) を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、アミノシリカゲルろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をエタノール-ヘキサンで再結晶することで題記化合物 (321 mg, 71%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.16-1.37 (2H, m), 1.78-1.99 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.58-2.71 (1H, m), 2.99-3.15 (1H, m), 3.31-3.43 (2H, m), 3.63-3.76 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.47 (3H, s), 4.57-4.66 (1H, m), 4.73 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.01-7.08 (1H, m), 7.20-7.33 (1H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 7.79 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 8.07-8.17 (2H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz).

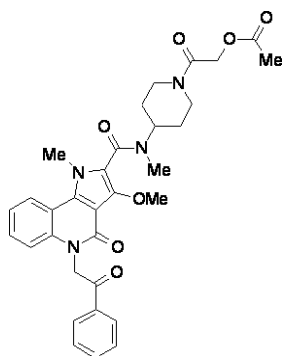
【 2 3 6 7】

実施例 5 4 5

酢酸 2-[4-[[[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}(メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【 2 3 6 8】

【化 7 4 1】



【 2 3 6 9】

実施例 1 2 3 と同様にして実施例 5 4 1 の化合物 (565 mg, 0.96 mmol)、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4.0 mL)、THF (4.0 mL)、メタノール (4.0 mL)、塩化アセトキシアセチル (0.077 mL, 0.71 mmol)、トリエチルアミン (0.22 mL, 1.6 mmol) および THF (13 mL) から題記化合物 (226 mg, 40%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.97 (4H, m), 2.15-2.24 (3H, m), 2.50-2.83 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.10-3.33 (1H, m), 3.63-3.86 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.04-4.11 (3H, m), 4.60-4.87 (4H, m), 5.89 (2H, s), 7.02-7.10 (1H, m), 7.17-7.32 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 7.61-7.71 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz).

【 2 3 7 0】

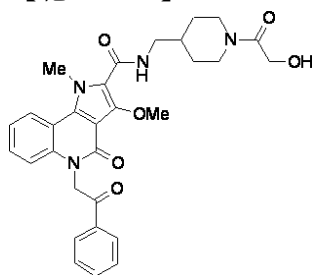
実施例 5 4 6

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]メチル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ

-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2371】

【化742】



10

【2372】

実施例511と同様にして実施例544の化合物 (200 mg, 0.34 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 mL)、THF (3.6 mL) およびエタノール (13 mL) から題記化合物 (77 mg, 41%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.99-1.26 (2H, m), 1.65-1.93 (3H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 2.87-3.01 (1H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.27-4.40 (4H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 8.07 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.13-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

20

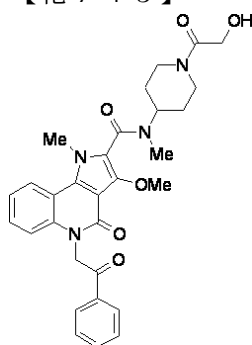
【2373】

実施例547

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-N,1-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2374】

【化743】



30

【2375】

実施例511と同様にして実施例545の化合物 (205 mg, 0.35 mmol)、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 mL)、THF (3.6 mL) およびエタノール (13 mL) から題記化合物 (117 mg, 62%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-2.01 (4H, m), 2.78-2.92 (1H, m), 2.99-3.09 (3H, m), 3.12-3.27 (1H, m), 3.48-3.69 (2H, m), 3.99-4.04 (3H, m), 4.04-4.11 (3H, m), 4.14-4.30 (2H, m), 4.61-4.88 (2H, m), 5.89 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22-7.32 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.54 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62-7.72 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz).

【2376】

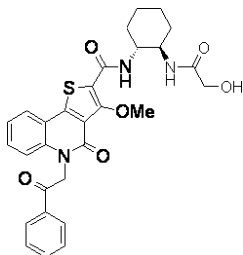
実施例548

N-{trans-2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]シクロヘキシル}-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

50

【 2 3 7 7 】

【化 7 4 4 】



【 2 3 7 8 】

10

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 3 0 の化合物 (150 mg, 0.26 mmol) から題記化合物 (88 mg, 58%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.20-1.50 (6H, m), 1.70 (2H, br s), 1.87 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.72-3.94 (7H, m), 4.31 (3H, s), 5.48 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.15-8.18 (2H, m), 8.137 (1H, d, J = 7.2 Hz).

【 2 3 7 9 】

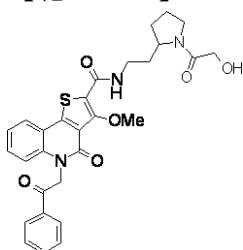
実施例 5 4 9

N-{2-[1-(ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル]エチル}-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【 2 3 8 0 】

【化 7 4 5 】



30

【 2 3 8 1 】

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 2 8 の化合物 (150 mg, 0.25 mmol) から題記化合物 (70 mg, 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-2.00 (7H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.02-4.25 (7H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.3 Hz).

【 2 3 8 2 】

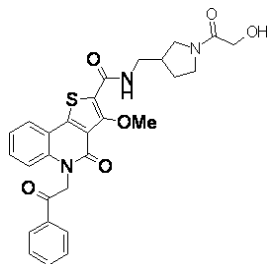
40

実施例 5 5 0

N-{[1-(ヒドロキシアセチル)ピロリジン-3-イル]メチル}-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 3 8 3 】

【化 7 4 6】



【 2 3 8 4】

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 2 9 の化合物 (120 mg, 0.20 mmol) から題 10
記化合物 (31 mg, 29%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58-1.76 (1H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.30-3.65 (5H, m), 3.99 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.03 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.18 (3H, d, $J = 7.5$ Hz).

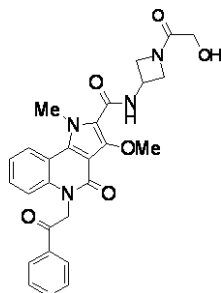
【 2 3 8 5】

実施例 5 5 1

N-[1-(ヒドロキシアセチル)アゼチジン-3-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オ 20
キシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの
製造

【 2 3 8 6】

【化 7 4 7】



【 2 3 8 7】

実施例 5 0 8 と同様の方法により、実施例 5 3 1 の化合物 (100 mg, 0.18 mmol) から題
記化合物 (58 mg, 64%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 3.28-3.44 (2H, m), 3.84-3.86 (5H, tm), 4.22 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.36 (3H, s), 4.39-4.43 (2H, m), 5.55 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.96 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.90 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J = 8.1, 0.9$ Hz).

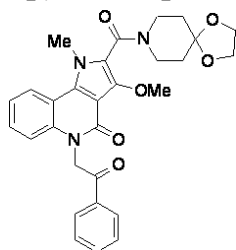
【 2 3 8 8】

実施例 5 5 2

2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルカルボニル)-3-メトキシ-1-メチル-5-(2- 40
-オキシ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの製造

【 2 3 8 9】

【化 7 4 8】



【 2 3 9 0】

実施例 2 5 と同様にして参考例 2 8 の化合物 (350 mg, 0.90 mmol)、1,4-ジオキサ-8-
アザスピロ[4.5]デカン (154 mg, 1.1 mmol)、HOBt (146 mg, 1.1 mmol)、WSCD (206 mg,
1.1 mmol) および DMF (10 mL) から題記化合物 (279 mg, 60%) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.72-1.88 (4H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 3.82-3.96 (2H,
m), 3.98-4.02 (4H, m), 4.03 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.89 (2H, br s), 7.01-7.10 (
1H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.61-7.69 (1H,
m), 8.06-8.14 (2H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz).

10

【 2 3 9 1】

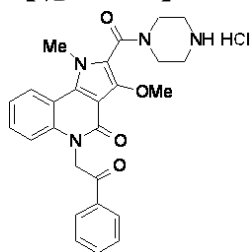
実施例 5 5 3

3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イルカルボニル
)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン塩酸塩の製造

20

【 2 3 9 2】

【化 7 4 9】



【 2 3 9 3】

実施例 5 4 2 と同様にして実施例 6 8 0 の化合物 (571 mg, 1.0 mmol)、4規定塩酸酢酸
エチル溶液 (11 mL)、酢酸エチル (8.0 mL) およびメタノール (8.0 mL) から題記化合物
(478 mg, 95%) を薄黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.07-3.27 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.81-3.96 (5
H, m), 4.05 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.24-7.52 (3H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.
81 (1H, m), 8.08-8.24 (2H, m), 8.35 (1H, dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 9.20 (2H, br s).

【 2 3 9 4】

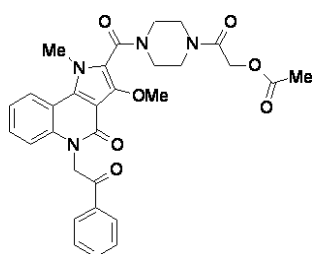
実施例 5 5 4

酢酸2-(4-{[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒド
ロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル
の製造

40

【 2 3 9 5】

【化 7 5 0】



50

【2396】

実施例544と同様にして実施例553の化合物 (300 mg, 0.61 mmol)、塩化アセトキシアセチル(0.081 mL, 0.76 mmol)、トリエチルアミン (0.23 mL, 1.7 mmol) およびTHF (13 mL) から題記化合物 (34 mg, 10%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.09 (3H, s), 3.43-3.79 (8H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.76-4.88 (2H, m), 5.98 (2H, s), 7.25-7.51 (3H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 8.13-8.22 (2H, m), 8.30-8.38 (1H, m).

【2397】

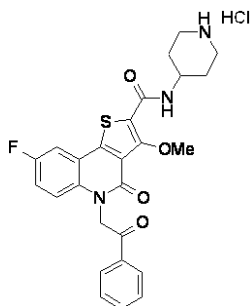
実施例555

8-フルオロ-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

10

【2398】

【化751】



20

【2399】

実施例542と同様にして実施例673の化合物 (452 mg, 0.76 mmol)、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (6.0 mL)、THF (4.0 mL) およびメタノール (4.0 mL) から題記化合物 (335 mg, 83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.70-1.91 (2H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.19-3.52 (2H, m), 3.95-4.22 (4H, m), 6.00 (2H, s), 7.41-7.52 (1H, m), 7.53-7.71 (3H, m), 7.72-7.84 (1H, m), 7.86-8.03 (2H, m), 8.11-8.25 (2H, m), 8.63 (2H, br s).

【2400】

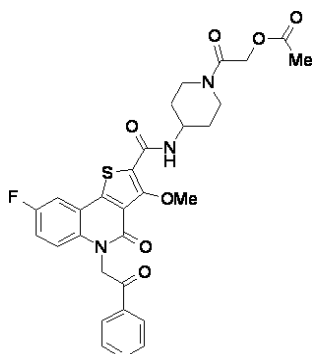
30

実施例556

酢酸 2-[4-({[8-フルオロ-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2401】

【化752】



40

【2402】

実施例544と同様にして実施例555の化合物 (180 mg, 0.34 mmol)、塩化アセトキシアセチル(0.046 mL, 0.42 mmol)、トリエチルアミン (0.13 mL, 0.93 mmol)、THF (7.5 mL) から題記化合物 (161 mg, 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.64 (2H, m), 2.01-2.26 (5H, m), 2.89-3.05 (1H, m),

50

m), 3.15-3.34 (1H, m), 3.60-3.77 (1H, m), 4.15 (3H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.67-4.84 (2H, m), 5.85 (2H, s), 6.95-7.04 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.51-7.62 (4H, m), 7.64-7.74 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m).

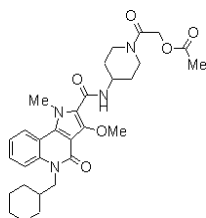
【2403】

実施例557

酢酸2-[4-({[5-(シクロヘキシルメチル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2404】

【化753】



【2405】

実施例672の化合物 (110 mg, 0.24 mmol)、ブロモメチルシクロヘキサン (108 mg, 0.60 mmol)、炭酸カリウム (72 mg, 0.60 mmol)およびDMF (3mL)の混合物を80℃で24時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を飽和重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：酢酸エチル) で精製し題記化合物(34 mg, 16%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.05-1.20 (5H, m), 1.35-2.00 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.19 (1H, t, J = 12.2 Hz), 3.70 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.10-4.40 (8H, m), 4.80 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz).

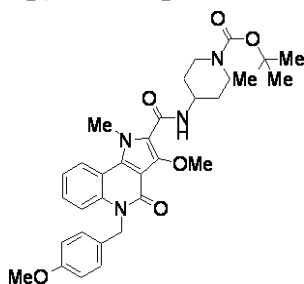
【2406】

実施例558

4-({[3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2407】

【化754】



【2408】

実施例25と同様の方法により、参考例107の化合物 (5.65 g, 14.4 mmol)および1-Boc-4-アミノピペリジン(5.77 g, 28.80 mmol)から題記化合物(6.09 g, 74%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.32-1.53 (11H, m), 1.85 (2H, d, J = 10.2 Hz), 2.85-3.10 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 13.2 Hz), 3.95-4.05 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.52 (2H, br s), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.41-7.48 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz).

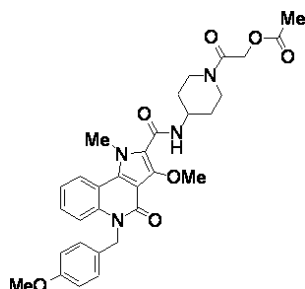
【 2 4 0 9 】

実施例 5 5 9

酢酸2-[4-({[3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【 2 4 1 0 】

【化 7 5 5】



10

【 2 4 1 1 】

実施例 1 2 3と同様の方法により、実施例 6 8 1の化合物 (440 mg, 0.87 mmol)から、題記化合物(360 mg, 73%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.72-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.91 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.20 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.58-3.75 (4H, m), 4.00-4.20 (5H, m), 4.27 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 2.4 Hz), 5.40-5.60 (2H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.1, 2.1 Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz).

20

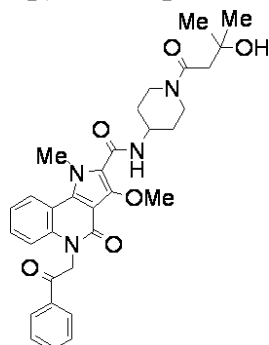
【 2 4 1 2 】

実施例 5 6 0

N-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 4 1 3 】

【化 7 5 6】



30

【 2 4 1 4 】

実施例 5 1 8と同様の方法により、実施例77の化合物(150 mg, 0.317 mmol)、および3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(45.0 mg, 0.381 mmol)から題記化合物(109 mg, 60%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18 (6H, s), 1.33-1.63 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 3.14-3.29 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 4.02-4.16 (1H, m), 4.22-4.36 (4H, m), 4.89 (1H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.72-7.81 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.3 Hz).

【 2 4 1 5 】

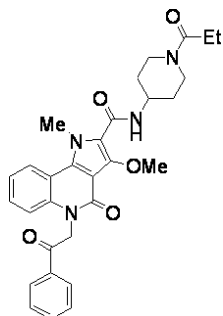
実施例 5 6 1

50

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2416】

【化757】



10

【2417】

実施例123と同様の方法により、実施例77の化合物(100 mg, 0.212 mmol)および塩化プロピオン(20.2 μ L, 0.233 mmol)から題記化合物(90.2, 81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.31-1.61 (2H, m), 1.77-1.96 (2H, m), 2.34 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.77-2.92 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.01-4.14 (1H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71-7.81 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

20

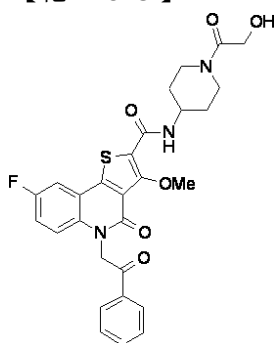
【2418】

実施例562

8-フルオロ-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2419】

【化758】



30

【2420】

実施例511と同様にして実施例556の化合物(164 mg, 0.28 mmol)から題記化合物(59 mg, 39%)を薄黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.63 (2H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.97-3.26 (2H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.62 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.14 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.23-4.34 (1H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 5.85 (2H, s), 6.94-7.04 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.50-7.63 (4H, m), 7.64-7.77 (1H, m), 8.04-8.15 (2H, m).

【2421】

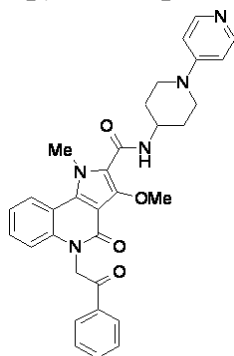
実施例563

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2422】

50

【化 7 5 9】



10

【2 4 2 3】

参考例 28 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol)、1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-アミン塩酸塩 (128 mg, 0.51 mmol)、HOBt (83 mg, 0.61 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に WSCD (18 mg, 0.61 mmol) と トリエチルアミン (0.23 mL, 1.6 mmol) を氷冷下に加え、67 時間室温で攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで 4 回抽出した。抽出液を合わせ減圧下濃縮した後、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン=40/60~100/0)により精製し、THF から再結晶することで題記化合物 (121 mg, 43%) を薄紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.52-1.68 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04-4.17 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.63 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.10-8.21 (4H, m), 8.37 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

20

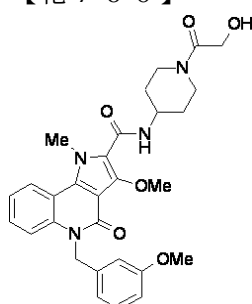
【2 4 2 4】

実施例 5 6 4

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-5-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 4 2 5】

【化 7 6 0】



30

【2 4 2 6】

実施例 672 の化合物 (110 mg, 0.24 mmol)、塩化3-メトキシベンジル (150 mg, 0.96 mmol)、炭酸カリウム (55 mg, 0.40 mmol) および DMF (5 mL) の混合物を 80℃ で 5 時間攪拌した。室温に冷却後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した後、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再沈殿することで題記化合物 (14 mg, 10%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.65 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.93 (1H, t, $J = 10.2$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 14.3$ Hz), 3.60-3.70 (4H, m), 4.00-4.04 (4H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.30-4.36 (4H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.58 (2H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.34-7.48 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.

50

34 (1H, d, J = 8.4 Hz).

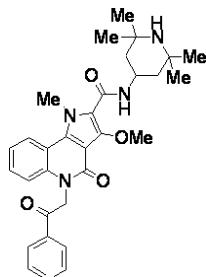
【 2 4 2 7 】

実施例 5 6 5

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 4 2 8 】

【化 7 6 1】



10

【 2 4 2 9 】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (400 mg, 1.02 mmol) および 4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (320 mg, 2.04 mmol) から題記化合物 (410 mg, 76%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.86-1.24 (14H, m), 1.78 (2H, dd, J = 12.6, 2.4 Hz), 3.96 (3H, s), 4.28-4.31 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29-7.47 (3H, m), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (2H, t, J = 6.9 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz).

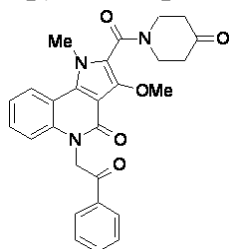
【 2 4 3 0 】

実施例 5 6 6

3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オンの製造

【 2 4 3 1 】

【化 7 6 2】



30

【 2 4 3 2 】

実施例 5 5 2 の化合物 (285 mg, 0.55 mmol) と 5 規定塩酸 (3.0 mL) の THF (6.0 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。5 規定塩酸 (1.5 mL) を追加し、室温で 2 時間攪拌した。5 規定塩酸 (1.5 mL) を追加し、室温で 3.5 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を飽和重曹水で塩基性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を水で洗浄後、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (123 mg, 47%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.78-1.93 (3H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 3.58-3.73 (2H, m), 3.79-3.94 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.07-4.11 (3H, m), 5.90 (2H, s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.61-7.70 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.16-8.26 (1H, m).

【 2 4 3 3 】

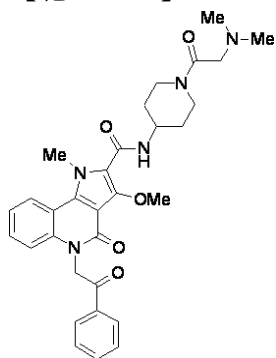
実施例 5 6 7

50

N-[1-(N,N-ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2434】

【化763】



10

【2435】

実施例25と同様にして実施例77の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) およびN,N-ジメチルグリシン (49 mg, 0.47 mmol) から題記化合物 (125 mg, 57%) を薄紫色固体として得た。
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.64 (2H, m), 1.99-2.17 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.18-4.29 (1H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 4.47 (3H, s), 5.88 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.20-7.32 (1H, m), 7.37-7.46 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.62-7.73 (2H, m), 8.06-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz).

20

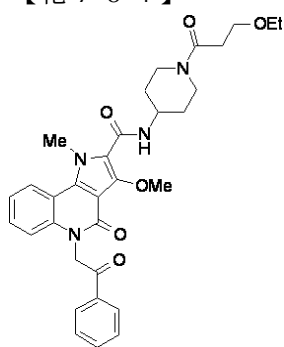
【2436】

実施例568

N-[1-(3-エトキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2437】

【化764】



30

【2438】

実施例25と同様にして実施例77の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) および3-エトキシプロパン酸 (56 mg, 0.47 mmol) から題記化合物 (159 mg, 70%) を薄紫色固体として得た。
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.36-1.60 (2H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.78-2.92 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.81-3.91 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02-4.14 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.44-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz).

40

【2439】

実施例569

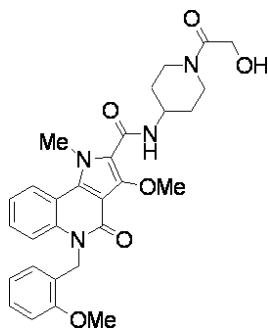
N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-5-(2-メトキシベンジル)-1-

50

メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2440】

【化765】



10

【2441】

実施例570の化合物 (40 mg, 0.07 mmol)のTHF (1 mL)-メタノール (1 mL)溶液に2規定水酸化ナトリウム溶液 (1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し題記化合物 (30 mg, 80 %)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 10.2 Hz), 2.93 (1H, t, J = 12.5 Hz), 3.15 (1H, t, J = 12.5 Hz), 3.67 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.05-4.20 (3H, m), 4.20-4.30 (4H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.47 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21-7.31 (3H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.1 Hz).

20

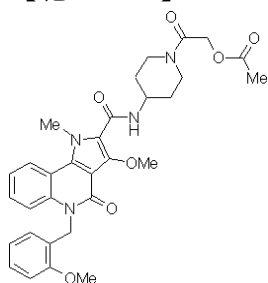
【2442】

実施例570

酢酸 2-[4-([3-メトキシ-5-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2443】

【化766】



30

【2444】

実施例557と同様の方法により、実施例672の化合物 (120 mg, 0.24 mmol)、塩化2-メトキシベンジル (50%ジクロロメタン溶液; 0.1 mL, 0.79 mmol)および炭酸カリウム (110 mg, 0.79 mmol)から非晶性固体(90 mg)を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し題記化合物 (44 mg, 29 %)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.50-1.70 (2H, m), 2.07-2.28 (5H, m), 3.04(1H, t, J = 11.1 Hz), 3.29 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.70 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.99 (3H, s), 4.21-4.28 (4H, m), 4.40-4.56 (4H, m), 4.78 (2H, s), 5.62 (2H, br s), 6.77 (2H, d, J = 4.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.19-7.42 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

40

【2445】

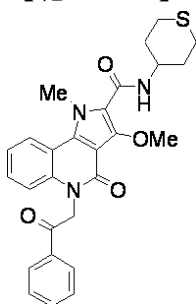
50

実施例 571

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2446】

【化767】



10

【2447】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 28 の化合物 (2.22 g, 5.69 mmol) およびテトラヒドロチオピラン-4-イルアミン (1.0 g, 8.53 mmol) から題記化合物 (2.51 g, 90%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.63-1.77 (2H, m), 1.99-2.17 (2H, m), 2.66-2.78 (4H, m), 3.87-3.97 (4H, m), 4.30 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16-8.18 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

20

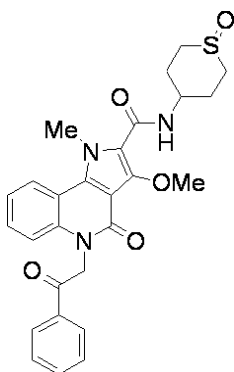
【2448】

実施例 572

3-メトキシ-1-メチル-N-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2449】

【化768】



30

【2450】

実施例 571 の化合物 (200 mg, 0.41 mmol) および mCPBA (70% 含水 ; 106 mg, 0.43 mmol) の酢酸エチル (25 mL) 溶液を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し題記化合物 (54 mg, 26 %) を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.88 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.20 (2H, q, J = 12.7 Hz), 2.70-3.00 (4H, m), 3.97-4.06 (4H, m), 4.29 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.5 Hz).

【2451】

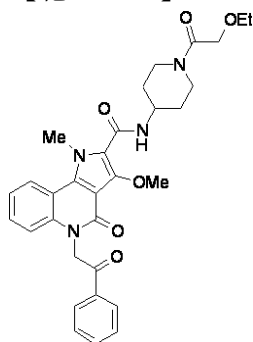
実施例 573

50

N-[1-(エトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2452】

【化769】



10

【2453】

実施例25と同様にして実施例77の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) およびエトキシ酢酸 (0.045 mL, 0.47 mmol) から題記化合物 (134 mg, 61%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.35-1.64 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.09-3.24 (1H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02-4.25 (4H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz).

20

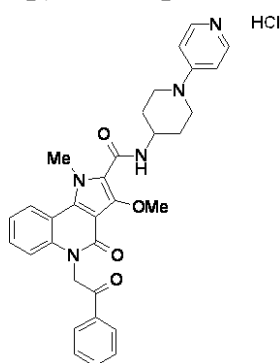
【2454】

実施例574

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【2455】

【化770】



30

【2456】

実施例563の化合物 (250 mg, 0.46 mmol) と4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (0.114 mL, 0.46 mmol) のメタノール (3.0 mL)-酢酸エチル (3.0 mL) 溶液を室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (45 mg, 17%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54-1.74 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.36 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17-7.27 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.12-8.19 (2H, m), 8.21-8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 13.40 (1H, br s).

【2457】

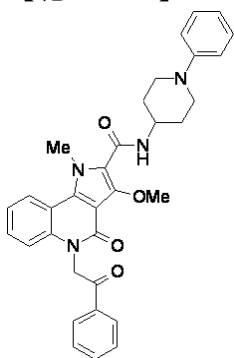
50

実施例 575

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2458】

【化771】



10

【2459】

実施例 77 の化合物 (200 mg, 0.42 mmol)、ヨードベンゼン (0.50 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (38 mg, 0.042 mmol)、x-phos (40 mg, 0.085 mmol) と tert-ブトキシナトリウム (102 mg, 1.1 mmol) の tert-ブタノール (4.0 mL) 溶液をマイクロ波照射下、130 °Cで35分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=30/70~100/0) により精製し、酢酸エチルで再結晶することで題記化合物 (70 mg, 30%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.67-1.85 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.92-3.08 (2H, m), 3.53-3.69 (2H, m), 4.06-4.25 (4H, m), 4.48 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.82-6.92 (1H, m), 6.94-7.09 (3H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 7.61-7.81 (2H, m), 8.03-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz).

【2460】

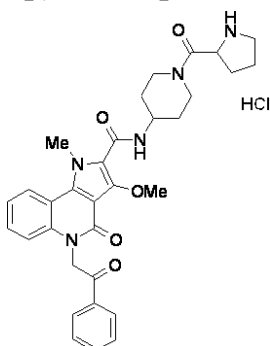
実施例 576

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-プロリルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

30

【2461】

【化772】



40

【2462】

実施例 77 の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)プロリン (152 mg, 0.71 mmol)、HOBt (96 mg, 0.71 mmol) の DMF (7.5 mL) 溶液に WSCD (136 mg, 0.71 mmol) と トリエチルアミン (0.18 mL, 1.3 mmol) を氷冷化下に加え、17時間室温で攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した後、アミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=20/80~100/0) により精製した。得られた化合物をメタノール (4.5 mL) に溶解し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (4.5 mL) を加え、室温で7時間攪

50

拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (234 mg, 65%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.37-1.69 (2H, m), 1.69-1.84 (1H, m), 1.84-2.05 (4H, m), 2.29-2.46 (1H, m), 2.91-3.27 (4H, m), 3.75-3.91 (1H, m), 3.97 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 4.06-4.29 (2H, m), 4.32 (3H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.48-4.67 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.27-7.43 (2H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.56-7.70 (2H, m), 7.70-7.83 (1H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 11.8, 7.8$ Hz), 8.08-8.26 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.93 (2H, br s).

【2463】

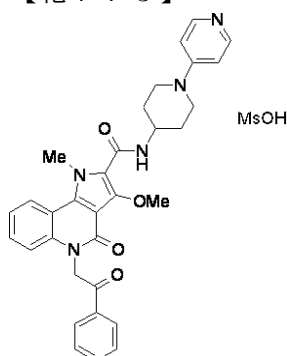
実施例577

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド メタン

スルホン酸の製造

【2464】

【化773】



【2465】

実施例574と同様にして実施例563の化合物 (333 mg, 0.61 mmol)、メタンスルホン酸 (0.041 mL, 0.64 mmol) から題記化合物 (142 mg, 36%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55-1.73 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.36-3.49 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.14-4.37 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.17-7.27 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.11-8.19 (2H, m), 8.21-8.28 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 13.22 (1H, br s).

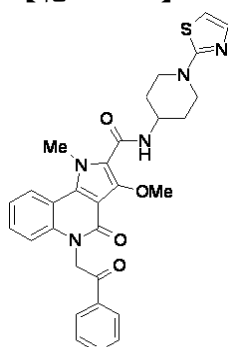
【2466】

実施例578

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[1-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2467】

【化774】



【2468】

実施例25と同様にして参考例28の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および1-(1,3-チア

ゾール-2-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (124 mg, 0.56 mmol) から題記化合物 (152 mg, 53%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.58-1.79 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27-7.41 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz).

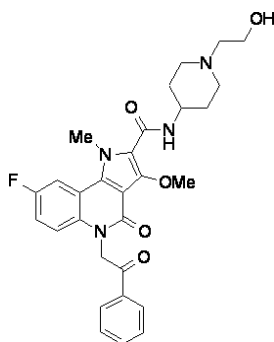
【2469】

実施例579

8-フルオロ-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2470】

【化775】



【2471】

実施例675の化合物 (300 mg, 0.57 mmol)、炭酸カリウム (629 mg, 4.6 mmol) およびトリエチルアミン (0.11 mL, 0.76 mmol) のDMF (13 mL) 溶液を100℃で5分間攪拌した後、2-ブロモエタノール (0.16 mL, 2.3 mmol) を加えた。100℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせ飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; メタノール/酢酸エチル=0/100~5/95) により精製し、THF-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (205 mg, 51%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.47-1.67 (2H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.70-2.86 (2H, m), 3.49 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.74-3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.38 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.97 (2H, s), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.05-8.23 (3H, m).

【2472】

実施例580

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2473】

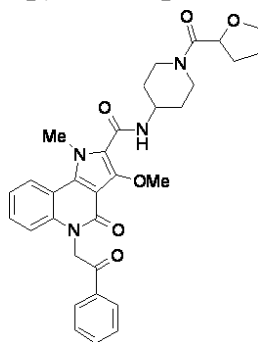
10

20

30

40

【化 7 7 6】



10

【 2 4 7 4】

実施例 25 と同様にして参考例 77 の化合物 (200 mg, 0.42 mmol) およびテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (0.049 mL, 0.51 mmol) から題記化合物 (41 mg, 17%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34-1.63 (2H, m), 1.74-1.95 (4H, m), 1.96-2.12 (2H, m), 2.78-2.97 (1H, m), 3.09-3.28 (1H, m), 3.68-3.86 (2H, m), 3.88-4.02 (4H, m), 4.03-4.27 (2H, m), 4.28-4.35 (3H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.89-8.03 (1H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【 2 4 7 5】

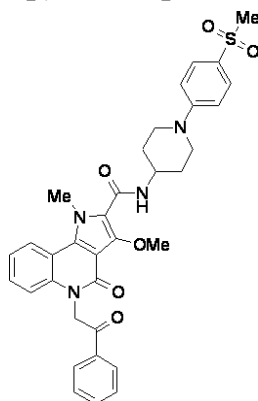
20

実施例 581

3-メトキシ-1-メチル-N-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 4 7 6】

【化 7 7 7】



30

【 2 4 7 7】

実施例 575 と同様にして実施例 77 の化合物 (260 mg, 0.55 mmol) および1-ブロモ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン (259 mg, 1.1 mmol) から題記化合物 (28 mg, 8.0%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.54-1.72 (2H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 3.05-3.20 (5H, m), 3.85-3.99 (5H, m), 4.04-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.06-7.17 (2H, m), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.57-7.71 (4H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.14-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz).

【 2 4 7 8】

実施例 582

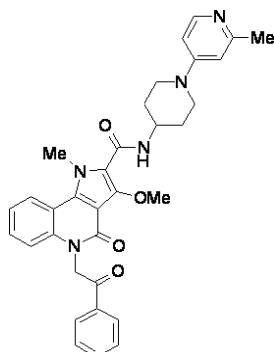
3-メトキシ-1-メチル-N-[1-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミ

50

ドの製造

【2479】

【化778】



10

【2480】

実施例575と同様にして参考例77の化合物 (300 mg, 0.64 mmol) および4-ブロモ-2-メチルピリジン (0.15 mL, 1.3 mmol) から題記化合物 (51 mg, 14%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.48-1.68 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.95-3.14 (2H, m), 3.80-3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.62-6.70 (1H, m), 6.71-6.75 (1H, m), 7.24-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.92-8.06 (2H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

20

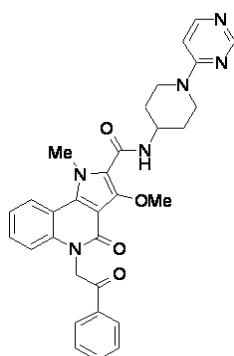
【2481】

実施例583

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリミジン-4-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2482】

【化779】



30

【2483】

実施例77の化合物 (200 mg, 0.42 mmol)、4-クロロピリミジン (58 mg, 0.51 mmol)、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.85 mmol) の2-プロパノール (4.0 mL) 溶液を23時間加熱還流した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチル-メタノールの混合溶媒で2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/メタノール=0/100~5/95) により精製し、THFから再結晶することで題記化合物 (97 mg, 42%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.44-1.65 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 3.10-3.24 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08-4.23 (1H, m), 4.25-4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 6.4, 1.1 Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 8.49 (1H, s).

50

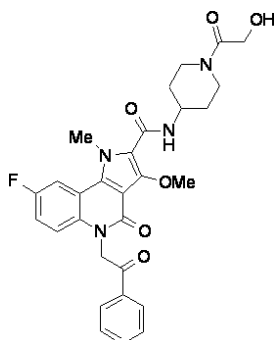
【 2 4 8 4 】

実施例 5 8 4

8-フルオロ-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 4 8 5 】

【化 7 8 0】



10

【 2 4 8 6 】

実施例 5 1 1 と同様にして実施例 6 7 6 の化合物 (293 mg, 0.50 mmol) から題記化合物 (103 mg, 38%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.36-1.63 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.84-2.99 (1 H, m), 3.06-3.20 (1H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.15 (3H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.52 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.97 (2H, s), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 8.01 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.07-8.21 (3H, m).

20

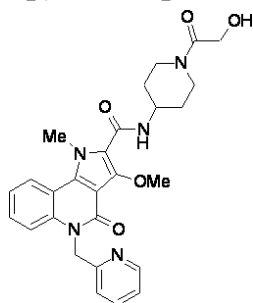
【 2 4 8 7 】

実施例 5 8 5

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 4 8 8 】

【化 7 8 1】



30

【 2 4 8 9 】

実施例 6 7 2 の化合物 (300 mg, 0.66 mmol) の DMF (5 mL) 懸濁液に水素化ナトリウム (60%油性; 79 mg, 1.98 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。この混合物に 2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (238 mg, 1.46 mmol) を加え、60℃で 16 時間攪拌した。冷却後反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、酢酸 2-[4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (60 mg) を得た。

40

この酢酸 2-[4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (60 mg) の THF (2 mL)-メタノール (2 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム溶液

50

(2 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶し題記化合物 (25 mg, 45%) をベージュ結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.93 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 11.9$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.66 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.71 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.49-8.51 (1H, m).

【2490】

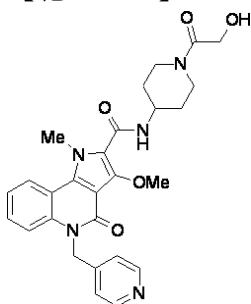
10

実施例586

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2491】

【化782】



20

【2492】

実施例585と同様にして実施例672の化合物 (300 mg, 0.66 mmol) および4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (130 mg, 0.80 mmol) から題記化合物 (14 mg, 5%) をベージュ結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 2.93 (1H, t, $J = 12.4$ Hz), 3.14 (1H, t, $J = 14.2$ Hz), 3.60-3.75 (1H, m), 4.10-4.29 (10H, m), 4.45-4.60 (1H, br), 5.63 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.48 (2H, d, $J = 4.8$ Hz).

30

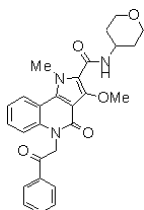
【2493】

実施例587

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2494】

【化783】



40

【2495】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および4-アミノテトラヒドロピラン (62 mg, 0.61 mmol) から題記化合物 (204 mg, 84%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.59 (2H, q, $J = 10.0$ Hz), 1.84 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.44 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.86 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.97 (3H, s), 4.00-4.1

50

0 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).

【2496】

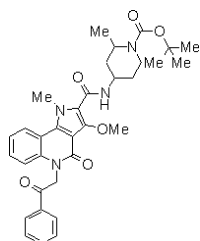
実施例588

4-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2497】

【化784】

10



【2498】

実施例25と同様の方法により、参考例28の化合物(200 mg, 0.51 mmol)および1-Boc-4-アミノ-2-メチルピペリジン(131 mg, 0.61 mmol)から題記化合物(220 mg, 75%)を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.24 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.41 (9H, s), 1.65-1.95 (4H, m), 3.13 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.73 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.02 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 4.35 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 7.2 Hz).

【2499】

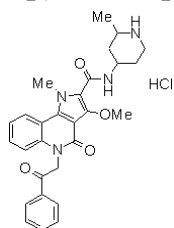
実施例589

3-メトキシ-1-メチル-N-(2-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

30

【2500】

【化785】



【2501】

実施例61と同様の方法により、実施例588の化合物(200 mg, 0.34 mmol)から題記化合物(163 mg, 100%)を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.45-1.90 (3H, m), 2.08 (2H, t, J = 14.1 Hz), 3.04 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.96 (3H, s), 4.04-4.14 (1H, m), 4.28 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.29-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50-8.90 (2H, br).

【2502】

実施例590

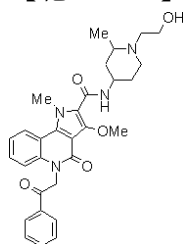
N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボ

50

キサミドの製造

【2503】

【化786】



10

【2504】

実施例79と同様の方法により、実施例589の化合物 (70 mg, 0.13 mmol) から題記化合物 (25 mg, 36%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.06 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.23 (1H, q, $J = 11.6$ Hz), 1.40-1.60 (1H, m), 1.85 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.21-2.32 (3H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.96 (1H, t, $J = 12.3$ Hz), 3.45-3.51 (2H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30-4.38 (4H, m), 5.97 (2H, s), 7.29-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.74-7.84 (2H, m), 8.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【2505】

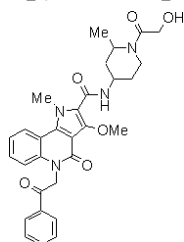
20

実施例591

N-[1-(ヒドロキシアセチル)-2-メチルピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2506】

【化787】



30

【2507】

実施例130と同様の方法により、実施例589の化合物 (80 mg, 0.15 mmol) から題記化合物 (35 mg, 40%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.70-1.95 (4H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 4.03-4.15 (7H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 4.50 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.98 (2H, s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.49 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

40

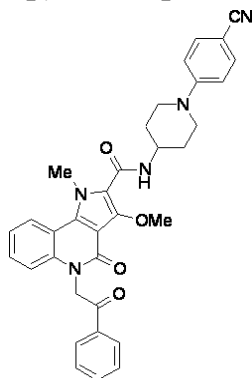
【2508】

実施例592

N-[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2509】

【化 7 8 8】



10

【2 5 1 0】

実施例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.64 mmol)、4-フルオロベンゾニトリル (115 mg, 0.95 mmol)、炭酸カリウム (176 mg, 1.3 mmol) のN-メチルピロリドン (3.0 mL) 溶液を120 °Cで16.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=30/70~100/0) により精製し、THF-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (73 mg, 20%) を薄黄色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.52-1.70 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 3.02-3.20 (2 H, m), 3.81-4.00 (5H, m), 4.03-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.53-7.69 (4H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

20

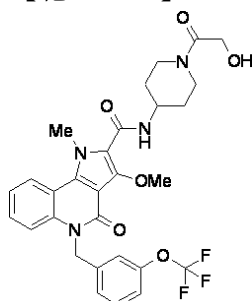
【2 5 1 1】

実施例 5 9 3

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 5 1 2】

【化 7 8 9】



30

【2 5 1 3】

実施例 5 7 0 と同様の方法により、実施例 6 7 2 の化合物 (500 mg, 1.10 mmol)、臭化 3-トリフルオロメトキシベンジル (1.0 g, 3.92 mmol) から酢酸 2-{4-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル (70 mg) を無色非晶性固体として得た。

40

この酢酸 2-{4-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル (70 mg) および炭酸カリウム (77 mg, 0.55 mmol)のTHF (2 mL)-メタノール (1 mL)-水 (1 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

50

乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (23 mg, 4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.65 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.93 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.01-4.29 (10H, m), 4.53 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.50-5.70 (2H, br), 7.16-7.33 (4H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【2514】

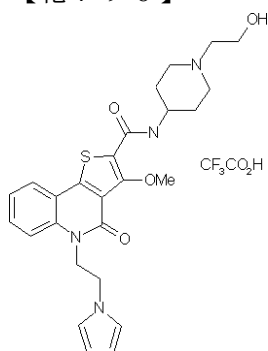
実施例594

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩の製造

10

【2515】

【化790】



20

【2516】

実施例667の化合物の0.2M-DMF溶液 (500 μL , 100 μmol) に炭酸ナトリウム (1mmol, 138mg)を加え、そこに1-(2-ブロモエチル)-1H-ピロール0.3M-DMF溶液(500 μL , 150 μmol)を滴下した。反応混合物を40°Cで終夜攪拌した。そこに酢酸エチル3mLおよび水2mLを加えて抽出し有機層を採集した。酢酸エチルを減圧下留去し、残渣をアセトニトリル (500 μL) に溶解して分取HPLCで精製 (トリフルオロ酢酸系)することにより、題記化合物を得た。

収量 : 6.9mg

30

LC-MS分析 : 純度84%

MS (ESI+) : 495 (M+H)

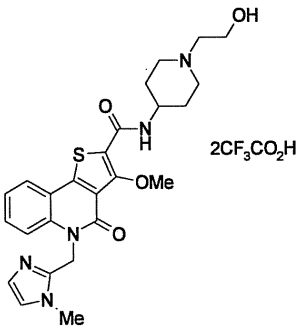
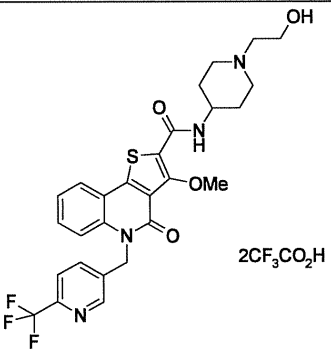
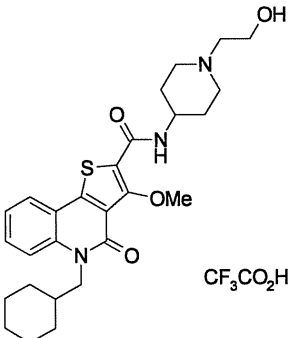
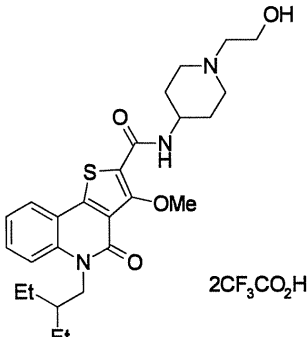
【2517】

実施例595～実施例602

実施例594と同様の方法により、実施例667あるいは実施例683の化合物および対応するハロゲン化物から表1に示す化合物を得た。

【2518】

【表 1 - 1】

実施例番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
5 9 5	 2CF ₃ CO ₂ H	8. 6	100	496
5 9 6	 2CF ₃ CO ₂ H	2. 3	89	561
5 9 7	 CF ₃ CO ₂ H	4. 7	100	498
5 9 8	 2CF ₃ CO ₂ H	2. 1	100	486

【 2 5 1 9 】

10

20

30

40

10

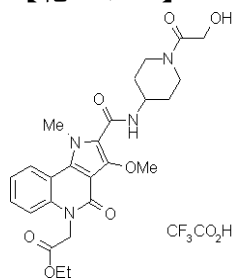
203040

实施例 603

(2-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバモイル}-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-c]キノリン-5-イル)酢酸エチルの製造

【 2 5 2 1 】

【化 7 9 1】



【2 5 2 2】

実施例 6 7 2 の化合物の 0.2M-DMF 溶液 (500 μ L、100 μ mol) に炭酸ナトリウム (1mmol、138mg) を加え、そこにブromo酢酸エチル 2M-DMF 溶液 (500 μ L、1mmol) を滴下した。反応混合物を 80°C で終夜攪拌した。反応終了後、60°C の加熱下で遠心型減圧濃縮機を用い、DMF を留去した。残渣にアセトニトリル-DMSO (1:1、500 μ l) を加え、不溶物をろ去した。ろ液を分取 HPLC で精製 (炭酸アンモニウム系) することにより、題記化合物を得た。

収量： 2.9mg

LC-MS 分析：純度 97%

MS (ESI+)：499 (M+H)

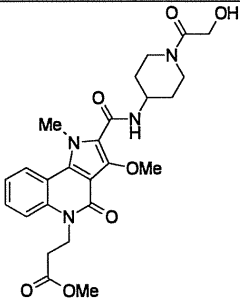
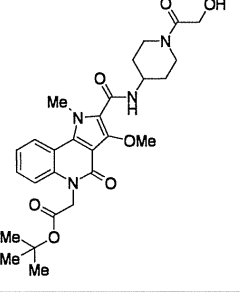
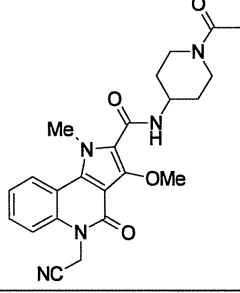
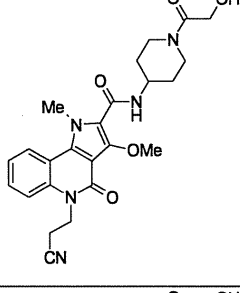
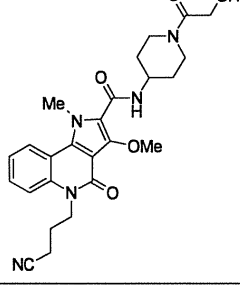
【2 5 2 3】

実施例 6 0 4 ~ 実施例 6 1 8

実施例 5 9 4 と同様の方法により、実施例 6 7 2 の化合物および対応するハロゲン化物から表 2 に示す化合物を得た。

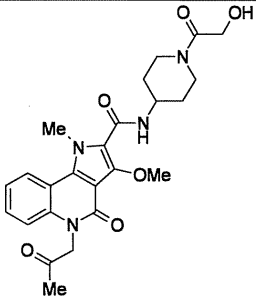
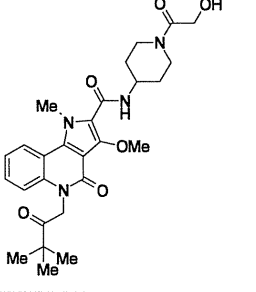
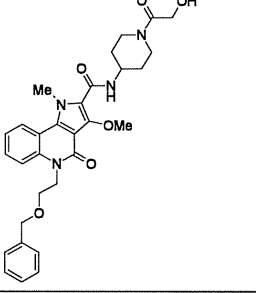
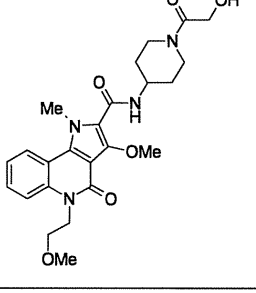
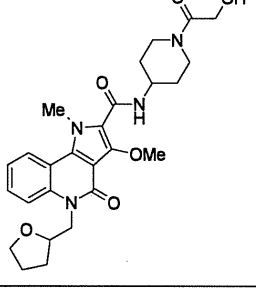
【2 5 2 4】

【表 2 - 1】

実施例番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
6 0 4		7.3	100	499
6 0 5		8.4	100	527
6 0 6		6.2	71	452
6 0 7		16.9	100	466
6 0 8		13.2	100	480

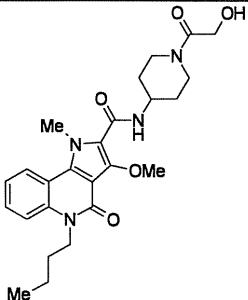
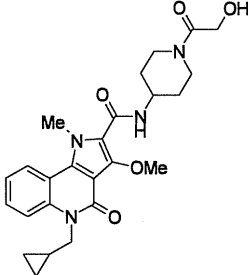
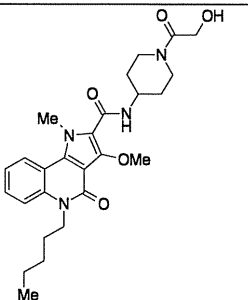
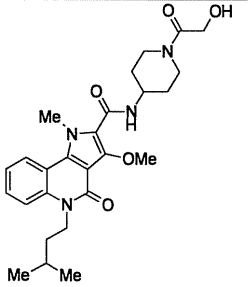
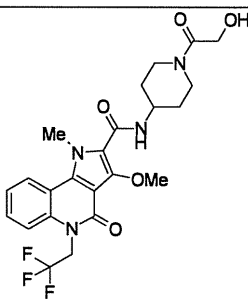
【 2 5 2 5 】

【表 2 - 2】

実施例番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
6 0 9		10.7	100	469
6 1 0		11.7	100	511
6 1 1		17.3	100	547
6 1 2		1.6	100	471
6 1 3		11	100	497

【 2 5 2 6 】

【表 2 - 3】

実施例番号	構造	収量 (mg)	純度 (%)	MS (ESI+)
6 1 4		7.7	100	469
6 1 5		5.3	100	467
6 1 6		12	100	483
6 1 7		6.6	100	483
6 1 8		8.2	100	495

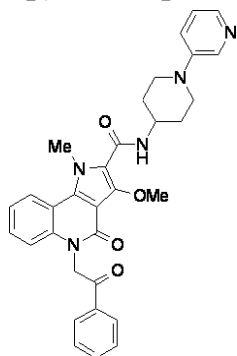
【 2 5 2 7 】

実施例 6 1 9

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-3-イル
 ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 5 2 8 】

【化 7 9 2】



10

【 2 5 2 9】

実施例 5 7 5 と同様に参考例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.64 mmol) および 3-ブロモピリジン (0.50 mL, 5.2 mmol) から題記化合物 (19 mg, 5.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58-1.81 (2H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.90-3.04 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.00-4.13 (1H, m), 4.32 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.11-8.21 (2H, m), 8.30-8.43 (2H, m).

【 2 5 3 0】

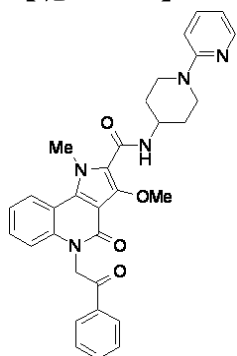
実施例 6 2 0

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(1-ピリジン-2-イルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【 2 5 3 1】

【化 7 9 3】



30

【 2 5 3 2】

実施例 7 7 の化合物 (284 mg, 0.60 mmol)、2-ヨードピリジン (0.13 mL, 1.2 mmol)、炭酸カリウム (208 mg, 1.5 mmol) の DMF (3.0 mL) 溶液を 90 °C で 5.5 時間攪拌した。2-ブロモピリジン (0.23 mL, 2.5 mmol) とトリエチルアミン (0.49 mL, 3.5 mmol) を反応混合物に加え、マイクロ波照射下、165 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=30/70~100/0) により精製し、THF-ジエチルエーテルから再結晶することで題記

40

化合物 (38 mg, 12%) を白色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45-1.65 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.99-3.14 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.14 (1H, m), 4.16-4.26 (2H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26-7.42 (2H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08-8.21 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

【 2 5 3 3】

実施例 6 2 1

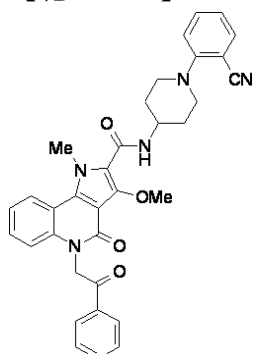
N-[1-(2-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製

50

造

【2534】

【化794】



10

【2535】

実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)、2-フルオロベンゾニトリル (0.50 mL, 4.6 mmol)、トリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) のDMF (3.5 mL) 溶液をマイクロ波照射下、130 °Cで30分間撹拌した。2-ブロモベンゾニトリル (143 mg, 1.2 mmol) と炭酸カリウム (208 mg, 1.5 mmol) を反応混合物に加え、マイクロ波照射下、165 °Cで30分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=50/50~100/0) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (74 mg, 22%) を薄黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.72-1.89 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.95-4.14 (4H, m), 4.32 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.05-7.13 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.56-7.81 (5H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14-8.23 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

【2536】

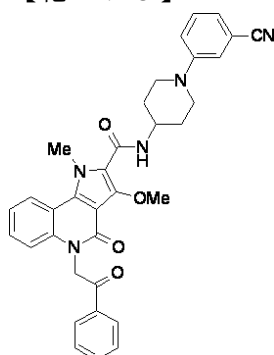
実施例622

N-[1-(3-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【2537】

【化795】



40

【2538】

実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)、3-ブロモベンゾニトリル (143 mg, 1.2 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) (54 mg, 0.059 mmol)、x-phos (56 mg, 0.12 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (142 mg, 1.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.082 mL, 0.59 mmol) の2-ブタノン (4.0 mL) 溶液をマイクロ波照射下、130 °Cで40分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=40/60~100/0) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで

50

再結晶することで題記化合物 (25 mg, 7.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58-1.74 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00-4.12 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10-7.16 (1H, m), 7.27-7.42 (5H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【2539】

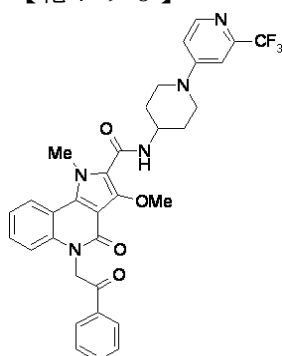
実施例623

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-{1-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

10

【2540】

【化796】



20

【2541】

実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)、炭酸カリウム (204 mg, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (0.082 mL, 0.59 mmol) のDMF (3.0 mL) 溶液を80 °Cまで加熱し、4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (133 mg, 0.59 mmol) を加え、100 °Cで23時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=50/50~100/0) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (126 mg, 35%) を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.52-1.70 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.90-4.07 (5H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 6.1, 2.5$ Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13-8.21 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz).

【2542】

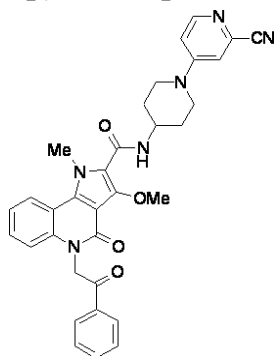
実施例624

N-[1-(2-シアノピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【2543】

【化 7 9 7】



10

【 2 5 4 4 】

実施例 6 2 3 と同様にして実施例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.59 mmol) および 4-ヨードピリジン-2-カルボニトリル (136 mg, 0.59 mmol) から題記化合物 (70 mg, 21%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.69 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.90-4.05 (5H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.11-8.27 (3H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【 2 5 4 5 】

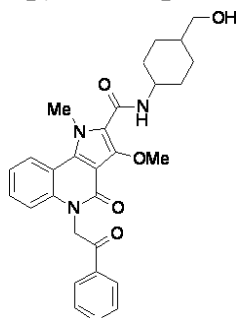
20

実施例 6 2 5

N-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 5 4 6 】

【化 7 9 8】



30

【 2 5 4 7 】

実施例 2 5 と同様にして参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) および (4-アミノシクロヘキシル)メタノール (130 mg, 1.0 mmol) から題記化合物 (165 mg, 64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.92-1.10 (2H, m), 1.21-1.43 (3H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 3.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.66-3.83 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.42 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.97 (2H, s), 7.25-7.41 (2H, m), 7.42-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.85 (2H, m), 8.10-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

40

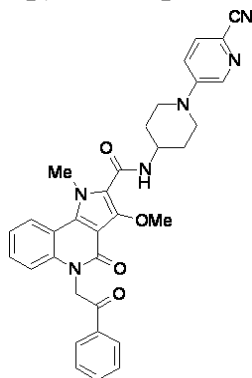
【 2 5 4 8 】

実施例 6 2 6

N-[1-(6-シアノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 5 4 9 】

【化 7 9 9】



10

【 2 5 5 0】

実施例 6 2 3 と同様にして実施例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.59 mmol) および 5-ブロモピリジン-2-カルボニトリル (119 mg, 0.65 mmol) から題記化合物 (52 mg, 15%) を薄黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.56-1.74 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.91-4.04 (5H, m), 4.06-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.25-7.52 (4H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.12-8.21 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

【 2 5 5 1】

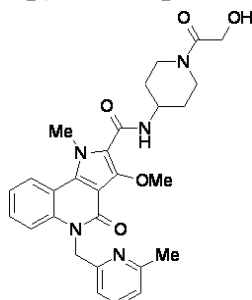
20

実施例 6 2 7

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 5 5 2】

【化 8 0 0】



30

【 2 5 5 3】

実施例 5 7 0 と同様の方法により、実施例 6 7 2 の化合物 (300 mg, 0.66 mmol)、2-(クロロメチル)-6-メチルピリジン塩酸塩 (940 mg, 5.28 mmol) および炭酸セシウム (2.18 g, 6.60 mmol) から酢酸 2-{4-[(3-メトキシ-1-メチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル (80 mg) を無色非晶性固体として得た。

40

この酢酸 2-{4-[(3-メトキシ-1-メチル-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル}カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエチル (80 mg) および炭酸カリウム (100 mg, 0.71 mmol) の THF (2 mL)-メタノール (1 mL)-水 (1 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (37 mg, 11%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.93 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.14 (1H, t, $J = 11.6$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.99-4.29 (10H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.71 (1H,

50

d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.37-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

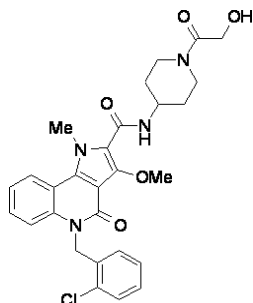
【2554】

実施例628

5-(2-クロロベンジル)-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2555】

【化801】



【2556】

実施例570と同様の方法により、実施例672の化合物 (300 mg, 0.66 mmol)、塩化2-クロロベンジル (1.06 g, 6.60 mmol) および炭酸セシウム (2.18 g, 6.60 mmol)から酢酸 2-[4-({[5-(2-クロロベンジル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (80 mg) を無色非晶性固体として得た。

この酢酸 2-[4-({[5-(2-クロロベンジル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (80 mg) および炭酸カリウム (100 mg, 0.71 mmol) のTHF (2 mL)-メタノール (1 mL)-水 (1 mL) 溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (8 mg, 2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 12.3$ Hz), 2.93 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 11.6$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.99-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.58 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【2557】

実施例629

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-5-{[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2558】

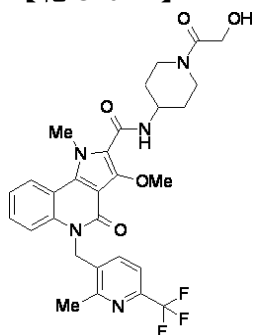
10

20

30

40

【化 8 0 2】



10

【2 5 5 9】

実施例 5 7 0 と同様の方法により、実施例 6 7 2 の化合物 (300 mg, 0.66 mmol)、3-クロロメチル-2-メチル-6-トリフルオロメチルピリジン (980 mg, 4.68 mmol) および炭酸セシウム (1.09 g, 3.30 mmol) から酢酸 2-(4-[(3-メトキシ-1-メチル-5-{2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル (50 mg) を無色非晶性固体として得た。

この酢酸 2-(4-[(3-メトキシ-1-メチル-5-{2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}メチル}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル (50 mg) および炭酸カリウム (55 mg, 0.40 mmol) の THF (2 mL)-メタノール (1 mL)-水 (1 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (19 mg, 5%) を白色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.92 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 3.14 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.00-4.33 (7H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.62 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 6.9$ Hz).

【2 5 6 0】

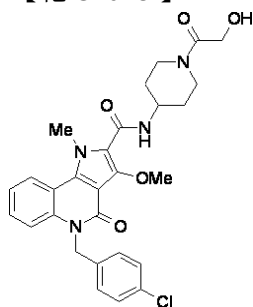
30

実施例 6 3 0

5-(4-クロロベンジル)-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2 5 6 1】

【化 8 0 3】



40

【2 5 6 2】

実施例 5 7 0 と同様の方法により、実施例 6 7 2 の化合物 (200 mg, 0.44 mmol)、塩化 4-クロロベンジル (708 mg, 4.40 mmol) および炭酸セシウム (572 g, 1.76 mmol) から酢酸 2-[4-([5-(4-クロロベンジル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル (60 mg) を白色固体として得た。

この酢酸 2-[4-([5-(4-クロロベンジル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒド

50

ロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル(60 mg)および炭酸カリウム (72 mg, 0.52 mmol)のTHF (2 mL)-メタノール (1 mL)-水 (1 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (7 mg, 2%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.93 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.15 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.01-4.34 (10H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.59 (2H, br s), 7.20-7.49 (7H, m), 7.99 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

10

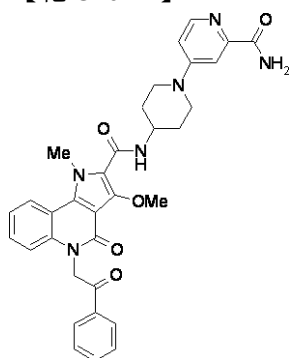
【2563】

実施例631

N-[1-(2-カルバモイルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2564】

【化804】



20

【2565】

実施例623と同様にして実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)および4-ブロモピリジン-2-カルボキサミド (119 mg, 0.59 mmol)から題記化合物 (58 mg, 17%) を薄赤色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.52-1.72 (2H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 3.07-3.24 (2H, m), 3.86-4.03 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 6.93-7.08 (1H, m), 7.25-7.41 (2H, m), 7.43-7.54 (3H, m), 7.56-7.68 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.91-8.04 (2H, m), 8.10-8.25 (3H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

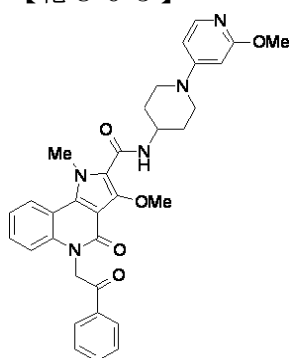
【2566】

実施例632

3-メトキシ-N-[1-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2567】

【化805】



50

【2568】

実施例575と同様にして実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol) および4-ブロモ-2-メトキシピリジン (122 mg, 0.65 mmol) から題記化合物 (51 mg, 15%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.49-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.73-3.88 (5H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.18 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.84 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.09-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【2569】

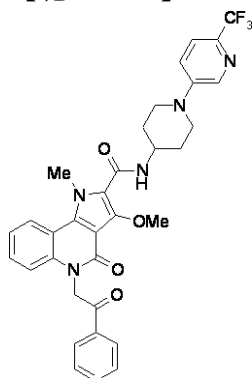
10

実施例633

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2570】

【化806】



20

【2571】

実施例623と同様にして実施例77の化合物 (300 mg, 0.59 mmol) および5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (147 mg, 0.65 mmol) から題記化合物 (51 mg, 14%) を薄黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.59-1.77 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.86-4.00 (5H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.27-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13-8.20 (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

【2572】

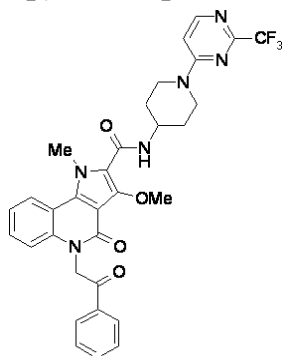
実施例634

3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-{1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【2573】

【化 8 0 7】



10

【 2 5 7 4】

実施例 6 2 3 と同様にして実施例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.59 mmol) および 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (129 mg, 0.71 mmol) から題記化合物 (210 mg, 58%) を薄赤色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.48-1.69 (2H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 3.17-3.30 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10-4.52 (6H, m), 5.97 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.26-7.41 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.11-8.22 (2H, m), 8.27-8.45 (2H, m).

【 2 5 7 5】

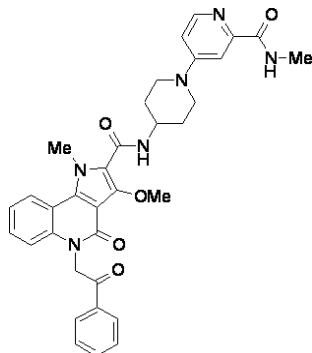
実施例 6 3 5

20

3-メトキシ-1-メチル-N-[1-[2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 5 7 6】

【化 8 0 8】



30

【 2 5 7 7】

4-クロロピリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 1.3 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (103 mg, 1.5 mmol)、HOBt (205 mg, 1.5 mmol) とトリエチルアミン (0.42 mL, 3.0 mmol) の DMF (3.0 mL) 溶液に、WSCD (292 mg, 1.5 mmol) を氷冷下に加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、アミノシリカゲルでろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を DMF (3.0 mL) に溶解し、実施例 7 7 の化合物 (300 mg, 0.59 mmol)、炭酸カリウム (204 mg, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (0.082 mL, 0.59 mmol) を加え、100 °C で16時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチル-THF 混合溶媒で2回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=40/60~100/0) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (40 mg, 11%) を薄黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.52-1.72 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.79 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.09-3.22 (2H, m), 3.88-4.02 (5H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 4.31 (3H, s), 5.96 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz), 7.25-7.41 (2H, m), 7.43-7.52

50

(2H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11-8.24 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz), 8.53-8.70 (1H, m).

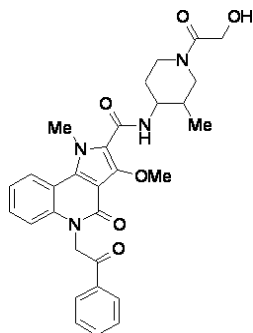
【2578】

実施例636

N-[1-(ヒドロキシアセチル)-3-メチルピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2579】

【化809】



10

【2580】

実施例130と同様にして実施例678の化合物 (83 mg, 0.17 mmol) から題記化合物 (21 mg, 22%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.82-1.02 (3H, m), 1.55-2.40 (3H, m), 3.14-3.77 (4H, m), 3.93-4.05 (3H, m), 4.07-4.17 (2H, m), 4.20-4.41 (4H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (2H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 7.85-8.05 (1H, m), 8.10-8.24 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

【2581】

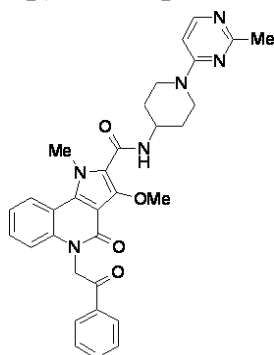
実施例637

3-メトキシ-1-メチル-N-[1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

30

【2582】

【化810】



40

【2583】

実施例623と同様にして実施例77の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) および4-クロロ-2-メチルピリミジン (61 mg, 0.47 mmol) から題記化合物 (130 mg, 59%) を薄茶色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.44-1.62 (2H, m), 1.85-2.01 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06-3.23 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.06-4.23 (1H, m), 4.24-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 6.2 Hz),

50

8.13-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz).

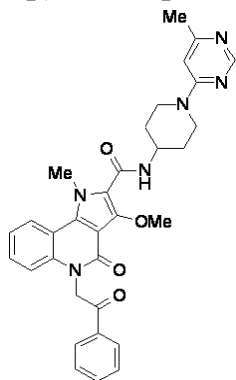
【2584】

実施例638

3-メトキシ-1-メチル-N-[1-(6-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2585】

【化811】



【2586】

実施例623と同様にして実施例77の化合物 (200 mg, 0.39 mmol) および4-クロロ-6-メチルピリミジン (61 mg, 0.47 mmol) から題記化合物 (137 mg, 62%) を薄茶色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.44-1.64 (2H, m), 1.85-2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.05-3.23 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.07-4.23 (1H, m), 4.24-4.39 (5H, m), 5.97 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32-8.45 (2H, m).

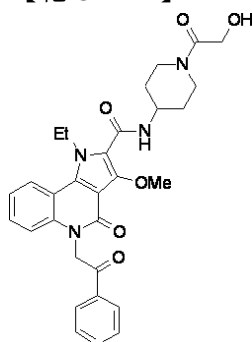
【2587】

実施例639

1-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2588】

【化812】



【2589】

実施例140と同様にして参考例120の化合物 (140 mg, 0.35 mmol) および2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール塩酸塩 (81 mg, 0.42 mmol) から題記化合物 (42 mg, 22%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.39-1.61 (5H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.84-3.01 (1H, m), 3.06-3.21 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.14 (3H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.98 (2H, s), 7.30-7.42 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 8

10

20

30

40

50

.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.12-8.25 (3H, m).

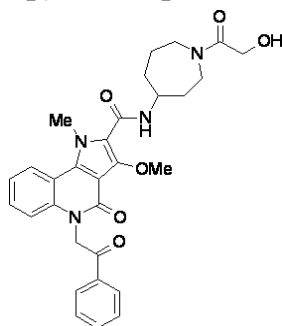
【2590】

実施例640

N-[1-(ヒドロキシアセチル)アゼパン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2591】

【化813】



10

【2592】

参考例123の化合物 (220 mg, 0.70 mmol) と8規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.36 mL) のエタノール (3.0 mL)-水 (3.0 mL) 混合溶液を氷冷下30分間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で中和し、氷冷下10分間攪拌後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (2.0 mL) に溶解し、4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え混合物を室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣、参考例28の化合物 (200 mg, 0.51 mmol)、HOBt (90 mg, 0.67 mol) およびトリエチルアミン (0.22 mL, 1.6 mmol) のDMF (5.0 mL) 溶液に、WSCD (128 mg, 0.67 mmol) を氷冷下加え、室温で62時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=80/20 ~100/0) により精製し、THF-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (122 mg, 44%) を白色固体として得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55-1.92 (5H, m), 1.93-2.11 (1H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.63-3.80 (1H, m), 3.92-4.06 (4H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.25-4.36 (3H, m), 4.43 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.97 (2H, s), 7.24-7.42 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【2593】

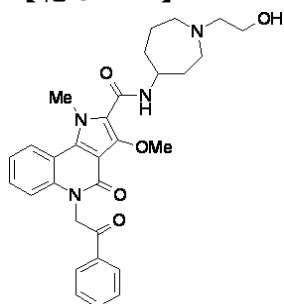
実施例641

N-[1-(2-ヒドロキシアセチル)アゼパン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

40

【2594】

【化 8 1 4】



【2 5 9 5】

10

参考例 1 2 2 の化合物 (157 mg, 0.73 mmol)、炭酸カリウム (607 mg, 4.4 mmol) の DMF (6.0 mL) 溶液を 100 °C で 5 分間攪拌し、2-ブロモエタノール (0.16 mL, 2.2 mmol) を反応混合物に加え、100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで 4 回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; メタノール/酢酸エチル=0/100~5/95) により精製した。残渣を酢酸エチル (2.0 mL) に溶解し、4 規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣、参考例 2 8 の化合物 (200 mg, 0.51 mmol) およびトリエチルアミン (0.27 mL, 1.9 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液に、DMT-MM (167 mg, 0.61 mmol) を氷冷下加え、室温で 62 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水および水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=50/50~100/0) により精製し、エタノール-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (75 mg, 28%) を薄黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.49-2.01 (6H, m), 2.53-2.84 (6H, m), 3.44-3.56 (2H, m), 3.90-4.03 (3H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 5.97 (2H, s), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 8.37 (1H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

【2 5 9 6】

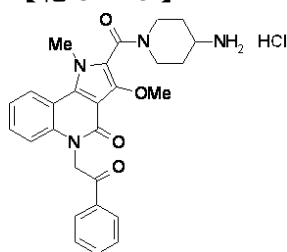
実施例 6 4 2

30

2-[(4-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-メトキシ-1-メチル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-オン塩酸塩の製造

【2 5 9 7】

【化 8 1 5】



40

【2 5 9 8】

実施例 5 4 2 と同様にして実施例 6 7 9 の化合物 (170 mg, 0.30 mmol) から題記化合物 (119 mg, 79%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.36-1.73 (2H, m), 1.84-2.15 (2H, m), 2.83-3.04 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.77-3.95 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.45-4.68 (1H, m), 5.98 (2H, s), 7.24-7.52 (3H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 7.71-7.81 (1H, m), 8.00 (3H, br s), 8.13-8.23 (2H, m), 8.33 (1H, dd, J = 8.2, 1.0 Hz).

【2 5 9 9】

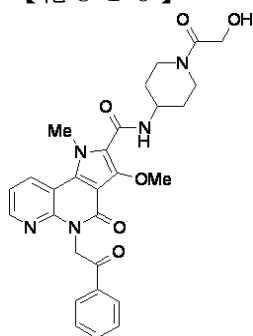
実施例 6 4 3

50

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,8]ナフチリジン-2-カルボキサミドの製造

【2600】

【化816】



10

【2601】

実施例141と同様にして参考例131の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) から題記化合物 (141 mg, 69%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32-1.65 (2H, m), 1.81-1.97 (2H, m), 2.81-3.01 (1H, m), 3.04-3.22 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.04-4.16 (3H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.32 (3H, s), 4.51 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.99 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 7.54-7.68 (2H, m), 7.69-7.80 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08-8.22 (2H, m), 8.44 (1H, dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz), 8.73 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz).

20

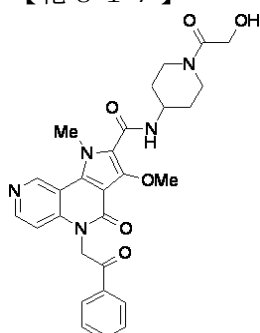
【2602】

実施例644

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミドの製造

【2603】

【化817】



30

【2604】

実施例141と同様にして参考例139の化合物 (150 mg, 0.38 mmol) から題記化合物 (97 mg, 48%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34-1.63 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.83-3.01 (1H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 3.59-3.74 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.01-4.17 (3H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 4.35 (3H, s), 4.50 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.95 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.57-7.69 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.10-8.22 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 9.51 (1H, s).

40

【2605】

実施例645

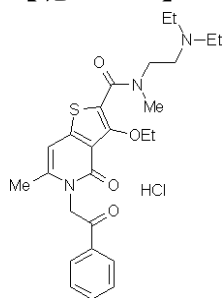
N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3-エトキシ-N,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェ

50

ニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩の製造

【2606】

【化818】



10

【2607】

実施例146の化合物(150 mg, 0.310 mmol)の酢酸エチル(20 mL)溶液に、4規定塩化水素酢酸エチル溶液(93.0 μ L, 0.372 mmol)を加えた。混合物を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル(30 mL)およびエタノール(5 mL)に溶解し、ヘキサン(10 mL)を加え混合物を室温で15時間攪拌した。析出固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し、題記化合物(90.0 mg, 56%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.35 (9H, m), 2.30 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.00-3.40 (6H, m), 3.79 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.67 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 10.03 (1H, s).

20

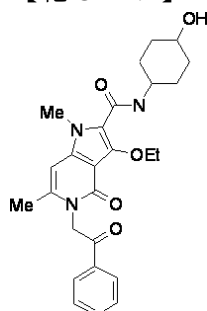
【2608】

実施例646

3-エトキシ-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2609】

【化819】



30

【2610】

実施例25と同様の方法により、参考例44の化合物(140 mg, 0.380 mmol)および4-アミノシクロヘキサノール(53 mg, 0.456 mmol)から題記化合物(106 mg, 60%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19-1.35 (7H, m), 1.86 (4H, d, $J = 12.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 3.71 (1H, br s), 3.86 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.48-7.67 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

40

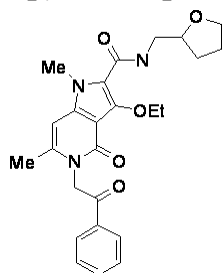
【2611】

実施例647

3-エトキシ-1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2612】

【化 8 2 0】



【2 6 1 3】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 3 5 の化合物 (140 mg, 0.380 mmol) および 2-
テトラヒドロフルフリルアミン (47 μ l, 0.456 mmol) から題記化合物 (114 mg, 66%) を白
色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.48-1.62 (1H, m), 1.78-
1.99 (3H, m), 2.28 (3H, s), 3.41-3.52 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.75-3.84 (1H,
m), 3.89 (3H, s), 3.91-4.02 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.61 (2H, s), 6.
59 (1H, s), 7.61 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, br s), 8.11 (2H, d
, $J = 7.6$ Hz).

【2 6 1 4】

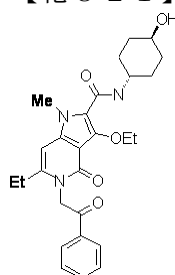
実施例 6 4 8

3-エトキシ-6-エチル-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-4-オキソ-5-(2-
オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド
の製造

20

【2 6 1 5】

【化 8 2 1】



30

【2 6 1 6】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 4 2 の化合物 (77 mg, 0.20 mmol) および trans
-4-アミノシクロヘキサノール (28 mg, 0.24 mmol) から題記化合物 (76 mg, 79%) を白色
粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.36 (7H, m), 1.75-
1.96 (4H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.44 (1H, br s), 3.71 (1H, br s), 3.89 (
3H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.58 (2H, s), 6.48
(1H, s), 7.51-7.66 (3H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 8.11 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【2 6 1 7】

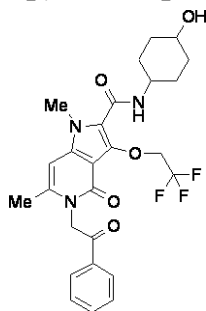
実施例 6 4 9

N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オ
キシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c][1,6]ナフチリジン-2-カルボキ
サミドの製造

40

【2 6 1 8】

【化 8 2 2】



【2 6 1 9】

10

実施例 1 4 0 と同様にして参考例 5 0 の化合物 (200 mg, 0.47 mmol) および 4-アミノシクロヘキサノール (82 mg, 0.71 mmol) から題記化合物 (132 mg, 54%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25 (4H, t, $J = 9.6$ Hz), 1.80-1.90 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, br), 3.60-3.80 (1H, br), 3.83 (3H, s), 4.57 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 5.06 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.09-8.12 (2H, m).

【2 6 2 0】

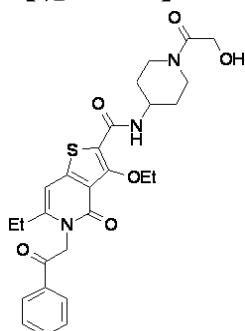
実施例 6 5 0

3-エトキシ-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

20

【2 6 2 1】

【化 8 2 3】



30

【2 6 2 2】

参考例 7 と同様の方法により、参考例 1 7 0 の化合物 (900 mg, 2.25 mmol) から 3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (700 mg, 83%) を紫色粉末として得た。この 3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (550 mg, 1.4 mmol) および 4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (361 mg, 1.8 mmol) から 4-({[3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (125 mg, 15%) を白色粉末として得た。この 4-({[3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (125 mg, 0.22 mmol) から実施例 1 2 6 と同様の方法により、3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド (94 mg, 85%) を白色粉末として得た。この 3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド (90 mg, 0.18 mmol) から実施例 1 2 7 と同様の方法により、酢酸 2-[4-({[3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (80 mg, 78%) を白色固体として得た。

40

50

この酢酸 2-[4-({[3-エトキシ-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル (90 mg, 0.18 mmol) および炭酸カリウム (39 mg, 0.28 mmol)のTHF (8 mL)-メタノール (2 mL)-水 (2 mL)の混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (64 mg, 69%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 9.9 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.84 (1H, t, J = 12.0 Hz), 3.10 (1H, t, J = 14.0 Hz), 3.66 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.00-4.09 (3H, m), 4.28 (3H, q, J = 7.1 Hz), 4.50 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.66 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.60-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.10-8.13 (2H, m).

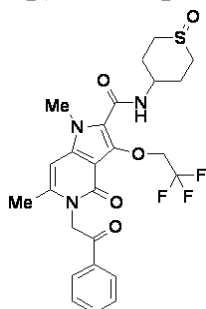
【2623】

実施例651

1,6-ジメチル-N-(1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2624】

【化824】



【2625】

実施例571と同様にして参考例50の化合物 (200 mg, 0.47 mmol)から1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド(150 mg) を白色固体として得た。この1,6-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド(150 mg) から、実施例571と同様の方法により、題記化合物 (131 mg, 51%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.60-1.75 (1H, m), 1.83 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.06-2.29 (5H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.93 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.81 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.90-4.10 (1H, m), 5.00-5.13 (2H, m), 5.65 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.61 (3H, t, J = 7.8 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.10-8.12 (2H, m).

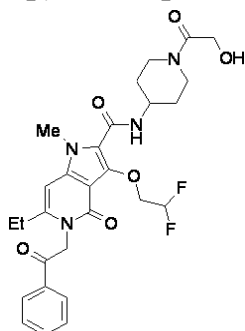
【2626】

実施例652

3-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2627】

【化 8 2 5】



10

【 2 6 2 8】

実施例 1 4 0 と同様の方法により、参考例 1 7 1 の化合物 (300 mg, 0.72 mmol) から題記化合物 (340 mg, 84%) を白色非晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.20-1.50 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J = 9.9$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.83 (1H, t, $J = 12.2$ Hz), 3.09 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.95-4.20 (3H, m), 4.26 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.67 (2H, td, $J = 16.1, 3.0$ Hz), 5.23 (1H, s), 5.61 (2H, s), 6.33 (1H, tt, $J = 54.2, 3.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.10-8.12 (2H, m).

20

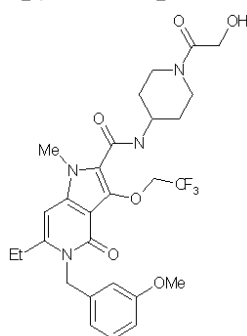
【 2 6 2 9】

実施例 6 5 3

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-5-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 3 0】

【化 8 2 6】



30

【 2 6 3 1】

参考例 1 4 3 の化合物 (200 mg, 0.456 mmol)、2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール 塩酸塩 (115 mg, 0.593 mmol)、HOBt (92.4 mg, 0.684 mmol)、WSCD (131 mg, 0.684 mmol)、トリエチルアミン (0.126 mL, 0.912 mmol) および DMF (4.0 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶し、題記化合物 (162 mg, 61%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24-1.50 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.76-2.91 (1H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.64-3.74 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.11 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.32 (2H, br s), 6.49-6.64 (3H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【 2 6 3 2】

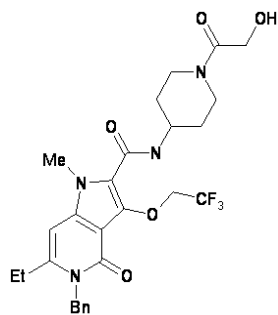
50

実施例 6 5 4

5-ベンジル-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2 6 3 3】

【化 8 2 7】



10

【2 6 3 4】

実施例 6 5 3と同様の方法により、参考例 1 4 5の化合物(180 mg, 0.441 mmol)から題記化合物(182 mg, 75%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.77-2.90 (1H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.96-4.14 (3H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.10 (2H, q, J = 9.4 Hz), 5.36 (2H, br s), 6.52 (1H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.19-7.36 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.7 Hz).

20

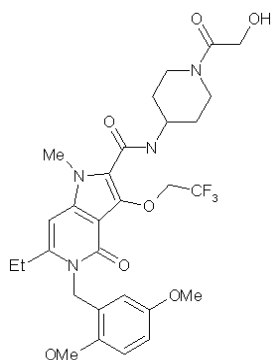
【2 6 3 5】

実施例 6 5 5

5-(2,5-ジメトキシベンジル)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2 6 3 6】

【化 8 2 8】



30

40

【2 6 3 7】

実施例 6 5 3と同様の方法により、参考例 1 4 7の化合物(82.7 mg, 0.177 mmol)から題記化合物(86.0 mg, 80%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.48 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.64-3.74 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.97-4.14 (3H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.08 (2H, q, J = 9.2 Hz), 5.21 (2H, br s), 5.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.56 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【2 6 3 8】

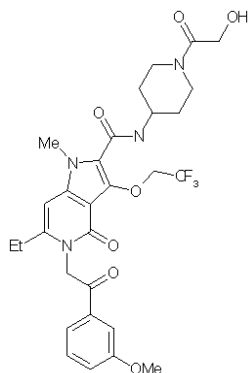
50

実施例 6 5 6

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2 6 3 9】

【化 8 2 9】



10

【2 6 4 0】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 5 1 の化合物 (170 mg, 0.364 mmol) から題記化合物 (65.1 mg, 29%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25-1.48 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 3.01-3.15 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.82-3.90 (6H, m), 3.95-4.13 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.05 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.62 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.26-7.35 (1H, m), 7.46-7.62 (3H, m), 7.69-7.76 (1H, m).

20

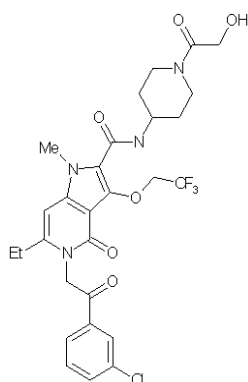
【2 6 4 1】

実施例 6 5 7

5-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2 6 4 2】

【化 8 3 0】



30

40

【2 6 4 3】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 5 5 の化合物 (192 mg, 0.408 mmol) から題記化合物 (160 mg, 64%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25-1.49 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.05 (2H, q, $J = 9.2$ Hz), 5.62 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61-7.69 (1H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 8.14 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

50

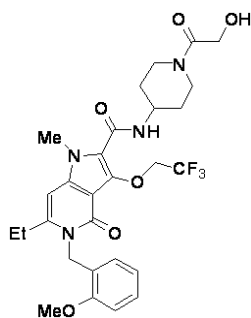
【 2 6 4 4 】

実施例 6 5 8

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-5-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 4 5 】

【化 8 3 1】



10

【 2 6 4 6 】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 5 7 の化合物 (104 mg, 0.237 mmol) から題記化合物 (120 mg, 86%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26-1.49 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.77-2.91 (1H, m), 3.003.19 (1H, m), 3.56-3.77 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.97-4.14 (3H, m), 4.19-4.33 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.08 (2H, q, J = 9.2 Hz), 5.23 (2H, br s), 6.32-6.40 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.76-6.85 (1H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 7.17-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz).

20

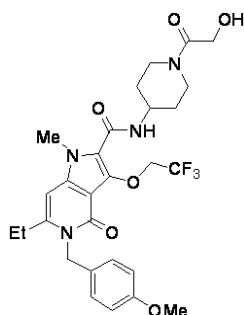
【 2 6 4 7 】

実施例 6 5 9

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 4 8 】

【化 8 3 2】



30

【 2 6 4 9 】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 5 9 の化合物 (157 mg, 0.358 mmol) から題記化合物 (147 mg, 71%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.48 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.62 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.76-2.91 (1H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.63-3.76 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.20-4.33 (1H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.11 (2H, q, J = 9.4 Hz), 5.28 (2H, br s), 6.50 (1H, s), 6.83-6.90 (2H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.7 Hz).

40

【 2 6 5 0 】

実施例 6 6 0

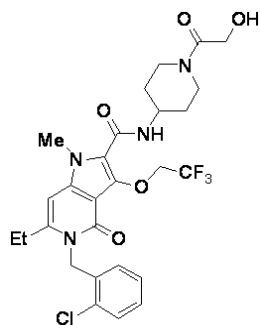
5-(2-クロロベンジル)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチ

50

ル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2651】

【化833】



10

【2652】

実施例653と同様の方法により、参考例161の化合物(138 mg, 0.312 mmol)から題記化合物(119 mg, 66%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26-1.47 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 2.76-2.90 (1H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.61-3.76 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.19-4.33 (1H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 5.06 (2H, q, J = 9.4 Hz), 5.33 (2H, s), 6.45-6.55 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.21-7.32 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m).

20

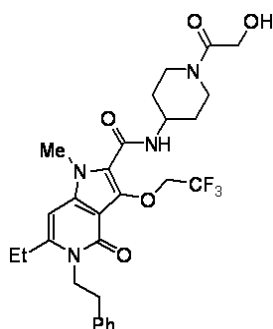
【2653】

実施例661

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-フェニルエチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2654】

【化834】



30

【2655】

実施例653と同様の方法により、参考例165の化合物(143 mg, 0.339 mmol)から題記化合物(123 mg, 65%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.49 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.66 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.77-2.95 (3H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.95-4.35 (6H, m), 4.52 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.12 (2H, q, J = 9.4 Hz), 6.44 (1H, s), 7.16-7.35 (5H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【2656】

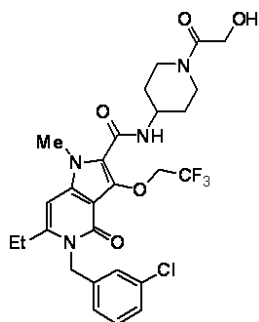
実施例662

5-(3-クロロベンジル)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【2657】

50

【化 8 3 5】



10

【 2 6 5 8】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 6 7 の化合物 (281 mg, 0.635 mmol) から題記化合物 (261 mg, 71%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23-1.50 (2H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.76-2.92 (1H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95-4.15 (3H, m), 4.19-4.36 (1H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.09 (2H, q, $J = 9.4$ Hz), 5.35 (2H, br s), 6.55 (1H, s), 6.95-7.03 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【 2 6 5 9】

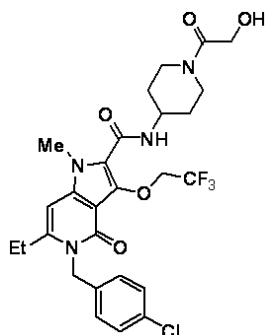
実施例 6 6 3

20

5-(4-クロロベンジル)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 6 0】

【化 8 3 6】



30

【 2 6 6 1】

実施例 6 5 3 と同様の方法により、参考例 1 6 9 の化合物 (188 mg, 0.425 mmol) から題記化合物 (160 mg, 65%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23-1.49 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.77-2.90 (1H, m), 3.00-3.17 (1H, m), 3.62-3.76 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.21-4.34 (1H, m), 4.52 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.09 (2H, q, $J = 9.4$ Hz), 5.33 (2H, br s), 6.53 (1H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

40

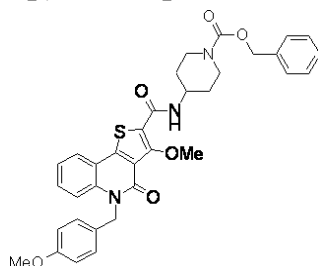
【 2 6 6 2】

実施例 6 6 4

4-({[3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの製造

【 2 6 6 3】

【化 8 3 7】



【 2 6 6 4】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 1 3 の化合物 (2.5 g, 6.31 mmol) および 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル塩酸塩 (2.56 g, 9.46 mmol) から題記化合物 (3.07 g, 79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.64 (2H, m), 1.87 (2H, br d, $J = 9.6$ Hz), 2.90-3.10 (2H, br), 3.69 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.09 (4H, s), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, br s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28-7.40 (6H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

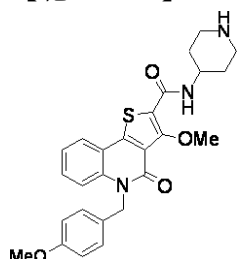
【 2 6 6 5】

実施例 6 6 5

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 6 6】

【化 8 3 8】



【 2 6 6 7】

実施例 6 6 4 の化合物 (300 mg, 0.49 mmol)、10% Pd-C (60 mg) および THF (20 mL) - メタノール (10 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することで題記化合物 (154 mg, 66%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.48 (2H, q, $J = 11.0$ Hz), 1.82 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 1.95-2.15 (1H, br), 2.56 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 2.93 (2H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.80-4.00 (1H, br), 4.10 (3H, s), 5.53 (2H, br s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

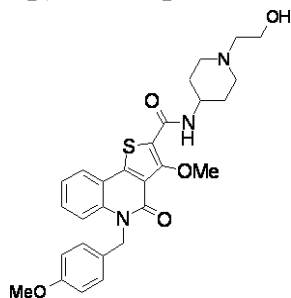
【 2 6 6 8】

実施例 6 6 6

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【 2 6 6 9】

【化 8 3 9】



【2 6 7 0】

10

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 6 6 5 の化合物 (150 mg, 0.31 mmol) から題記化合物 (110 mg, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.74 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.58 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.84 (3H, br s), 3.65 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.05-4.20 (1H, br), 4.20 (3H, s), 5.53 (2H, br s), 6.83 (2H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz).

【2 6 7 1】

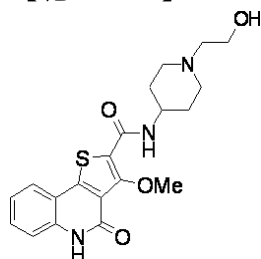
実施例 6 6 7

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【2 6 7 2】

【化 8 4 0】



30

【2 6 7 3】

実施例 6 6 6 の化合物 (110 mg, 0.21 mmol)、アニソール (91 mg, 0.84 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 溶液を 80°C で 1 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=1/1 から 2/1) で精製し、題記化合物 (60 mg, 71%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.76 (2H, m), 2.07 (2H, d, J = 14.4 Hz), 2.36 (2H, t, J = 10.1 Hz), 2.59 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.70-3.80 (2H, br), 4.00-4.15 (1H, m), 4.22 (3H, s), 6.76-6.85 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.20-10.50 (1H, br).

40

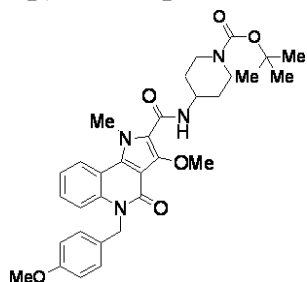
【2 6 7 4】

実施例 6 6 8

4-({[3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2 6 7 5】

【化 8 4 1】



【 2 6 7 6 】

10

実施例 25 と同様の方法により、参考例 107 の化合物 (2.49 g, 6.35 mmol) および 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.54 g, 12.69 mmol) から題記化合物 (3.45 g, 95%) をベージュ固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35-1.49 (11H, m), 1.85 (2H, dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.96-4.09 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.40-5.60 (2H, br), 6.83-6.88 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【 2 6 7 7 】

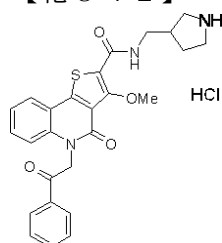
実施例 669

20

3-メトキシ-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-N-(ピロリジン-3-イルメチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【 2 6 7 8 】

【化 8 4 2】



30

【 2 6 7 9 】

実施例 25 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (500 mg, 1.27 mmol) および 3-(アミノメチル)-1-Boc-ピロリジン (381 mg, 1.90 mmol) から 3-[(3-メトキシ-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (530 mg, 72%) を白色粉末として得た。

実施例 500 と同様の方法により、3-[(3-メトキシ-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (530 mg, 0.92 mmol) から題記化合物 (456 mg, 97%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.55-1.73 (1H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, br), 3.10-3.45 (5H, m), 4.05 (3H, s), 6.00 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.49-7.67 (5H, m), 7.77 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$, Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.25 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 9.04 (2H, br s).

【 2 6 8 0 】

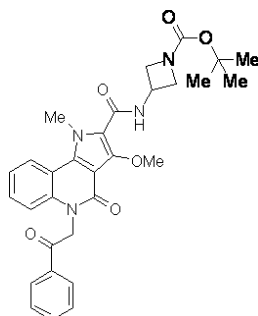
実施例 670

3-[(3-メトキシ-1-メチル-4-オキシ-5-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

50

【 2 6 8 1 】

【化 8 4 3 】



10

【 2 6 8 2 】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 2 8 の化合物 (500 mg, 1.27 mmol) および 3-アミノ-1-Boc-アゼチジン (330 mg, 1.92 mmol) から題記化合物 (610 mg, 88%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.40 (9H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.27 (3H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 5.97 (2H, s), 7.31 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.64 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

【 2 6 8 3 】

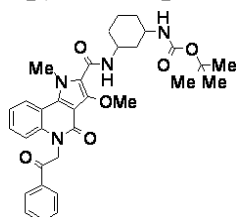
20

実施例 6 7 1

[3-({[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルの製造

【 2 6 8 4 】

【化 8 4 4 】



30

【 2 6 8 5 】

実施例 2 5 と同様の方法により、参考例 7 の化合物 (400 mg, 1.02 mmol) および (3-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル (285 mg, 1.33 mmol) から題記化合物 (395 mg, 66%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.98-1.46 (13 H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 3.23-3.42 (1H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.04 (1H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.76-6.94 (1H, m), 7.24-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.71-7.80 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.12-8.22 (2H, m), 8.31-8.42 (1H, m).

40

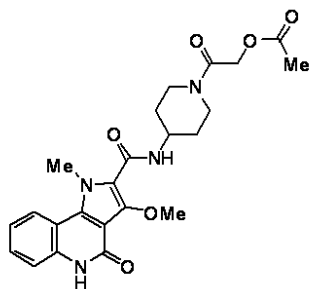
【 2 6 8 6 】

実施例 6 7 2

酢酸 2-(4-{{[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチルの製造

【 2 6 8 7 】

【化 8 4 5】



【2 6 8 8】

10

実施例 5 5 8 の化合物 (500 mg, 0.87 mmol)、アニソール (376 mg, 3.48 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (2 mL) をトリフルオロ酢酸 (9 mL) に溶かし、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮し、残渣を飽和重曹水で希釈、THF-酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (1.10g) をベージュ固体として得た。

この3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド (300 mg, 0.87 mmol) とトリエチルアミン (88 mg, 0.87 mmol) の THF (30 mL) 溶液に塩化アセトキシアセチル (119 mg, 0.87 mmol) を氷冷下加え、2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる固体をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、題記化合物 (221 mg, 56%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.30-1.65 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.19 (2H, t, J = 11.4 Hz), 3.70 (2H, d, J = 13.5 Hz), 4.02-4.19 (4H, m), 4.28 (3H, s), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.34 (1H, s).

【2 6 8 9】

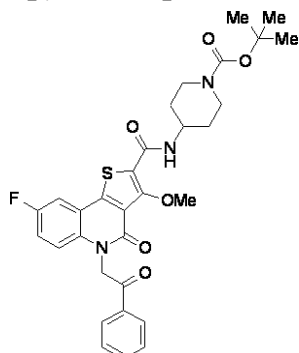
実施例 6 7 3

4-({[8-フルオロ-3-メトキシ-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロチエノ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

30

【2 6 9 0】

【化 8 4 6】



40

【2 6 9 1】

実施例 2 5 と同様にして参考例 1 1 6 の化合物 (400 mg, 0.97 mmol) および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (234 mg, 1.2 mmol) から題記化合物 (486 mg, 84%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.53 (11H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.92-3.10 (2H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.10-4.24 (4H, m), 5.85 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 9.3, 4.3 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 7.65-7.74 (1H, m), 8.05-8.16 (2H, m).

【2 6 9 2】

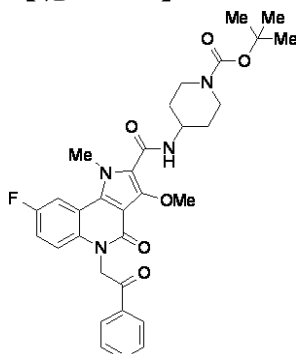
50

実施例 674

4-({[8-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【2693】

【化847】



10

【2694】

実施例 25と同様にして参考例 119の化合物 (2.0 g, 4.9 mmol) および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g, 5.9 mmol) から題記化合物 (2.5 g, 87%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.34-1.53 (11H, m), 1.89-2.13 (2H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 3.89-4.07 (2H, m), 4.08-4.24 (4H, m), 4.46 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.93-7.04 (1H, m), 7.08-7.21 (1H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.62-7.75 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J = 10.0, 2.8 Hz), 8.04-8.20 (2H, m).

20

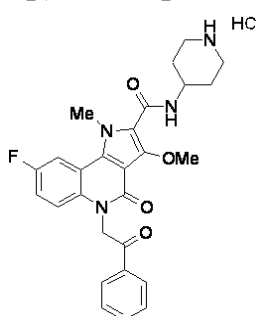
【2695】

実施例 675

8-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【2696】

【化848】



30

【2697】

実施例 542と同様にして実施例 674の化合物 (2.5 g, 4.3 mmol)から題記化合物 (1.6 g, 72%) を薄黄色固体として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.62-1.86 (2H, m), 1.96-2.13 (2H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.21-3.47 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.02-4.18 (1H, m), 4.27 (3H, s), 5.98 (2H, s), 7.23-7.51 (2H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.71-7.84 (1H, m), 8.04-8.26 (4H, m), 8.64 (2H, br s).

【2698】

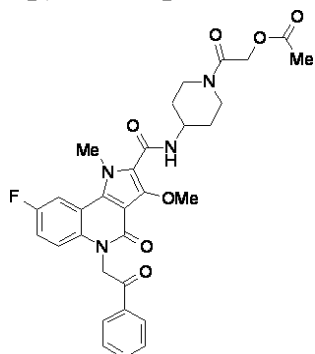
実施例 676

酢酸 2-[4-({[8-フルオロ-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチルの製造

【2699】

50

【化 8 4 9】



10

【 2 7 0 0】

実施例 5 4 4 と同様にして実施例 6 7 5 の化合物 (300 mg, 0.57 mmol) から題記化合物 (293 mg, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.65 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.80-2.96 (1H, m), 3.08-3.26 (1H, m), 3.65-3.78 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02-4.22 (2H, m), 4.30 (3H, s), 4.74-4.85 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.29-7.50 (2H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.98-8.06 (1H, m), 8.07-8.21 (3H, m).

【 2 7 0 1】

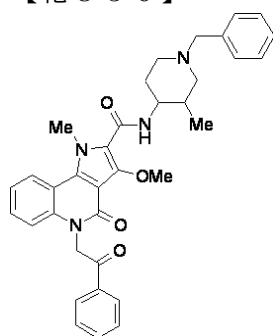
実施例 6 7 7

N-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【 2 7 0 2】

【化 8 5 0】



30

【 2 7 0 3】

1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-オン (227 mg, 1.1 mmol)、酢酸アンモニウム (861 mg, 11 mmol) のメタノール (9.0 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (750 mg, 3.5 mol) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1規定水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣、参考例 2 8 の化合物 (396 mg, 1.0 mmol)、HOBt (151 mg, 1.1 mol) のDMF (7.0 mL) 溶液にWSCD (215 mg, 1.1 mmol) を氷冷下に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、アミノシリカゲルに通した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル/ヘキサン=30/70~100/0) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (373 mg, 64%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.83-1.01 (3H, m), 1.49-2.40 (5H, m), 2.56-2.89 (1H, m), 3.22-3.59 (3H, m), 3.94-4.04 (3H, m), 4.07-4.20 (1H, m), 4.25-4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.16-7.42 (7H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.58-7.69 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.82-7.94 (1H, m), 8.10-8.23 (2H, m), 8.28-8.45 (1H, m).

【 2 7 0 4】

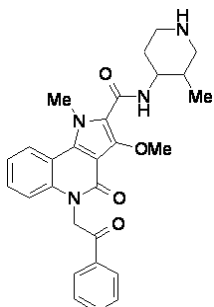
50

実施例 678

3-メトキシ-1-メチル-N-(3-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2705】

【化851】



10

【2706】

実施例 677 の化合物 (373 mg, 0.65 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル (0.67 mL, 6.5 mol) を氷冷下加え、室温で3時間攪拌した。クロロギ酸1-クロロエチル (0.67 mL, 6.5 mol) とジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL, 3.2 mmol) を氷冷下加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、室温で7時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; メタノール/酢酸エチル=0/100~10/90) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで題記化合物 (90 mg, 29%) を薄茶色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.83-0.95 (3H, m), 1.21-2.35 (5H, m), 2.60-3.01 (3H, m), 3.94-4.08 (3H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.26-4.41 (3H, m), 5.98 (2H, s), 7.22-7.42 (2H, m), 7.43-7.53 (1H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 7.71-8.00 (2H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.32-8.45 (1H, m).

【2707】

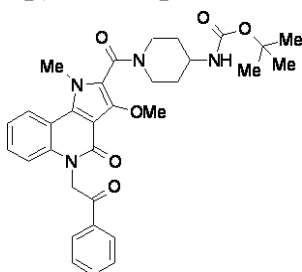
実施例 679

(1-{[3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの製造

30

【2708】

【化852】



40

【2709】

実施例 25 と同様にして参考例 28 の化合物 (350 mg, 0.90 mmol)、ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (198 mg, 0.99 mmol) から題記化合物 (440 mg, 86%) を白色固体として得た。

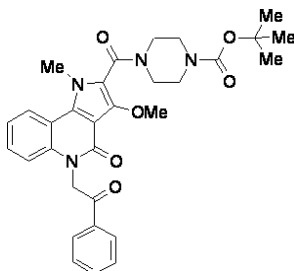
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.25-1.51 (11H, m), 1.68-1.94 (2H, m), 2.91-3.07 (1H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.47-3.65 (1H, m), 3.67-3.82 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.95-4.06 (3H, m), 4.29-4.48 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.24-7.51 (3H, m), 7.57-7.69 (2H, m), 7.70-7.83 (1H, m), 8.11-8.23 (2H, m), 8.32 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz).

【2710】

50

実施例 680

4-{{3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル}カルボニル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造
【2711】
【化853】



10

【2712】

実施例 25と同様にして参考例 28の化合物 (400 mg, 1.0 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(210 mg, 1.1 mmol)から題記化合物 (571 mg, quant.) を白色固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.43-3.88 (8H, m), 4.05 (3H, s), 4.08-4.12 (3H, m), 5.89 (2H, s), 7.01-7.10 (1H, m), 7.20-7.31 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz).

20

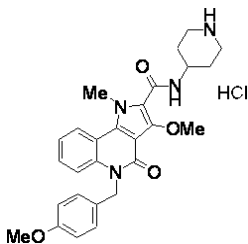
【2713】

実施例 681

3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-N-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造

【2714】

【化854】



30

【2715】

実施例 558の化合物 (500 mg, 0.87 mmol)の酢酸エチル(15 mL)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (5 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。沈殿物をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄、減圧下乾燥することで題記化合物(440 mg, 99%)を淡い桃色粉末として得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.78 (2H, q, J = 10.3 Hz), 2.05 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.06 (2H, t, J = 10.7 Hz), 3.26-3.33 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09-4.13 (1H, m), 4.24 (3H, s), 5.40-5.60 (2H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.60-8.90 (2H, br).

40

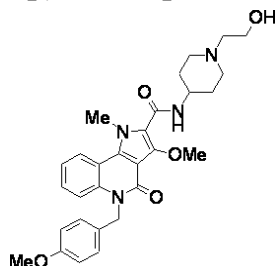
【2716】

実施例 682

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

【2717】

【化 8 5 5】



【 2 7 1 8 】

実施例 7 9 と同様の方法により、実施例 6 8 1 の化合物 (2.50 g, 4.89 mmol) から題記化合物 (1.91 g, 75%) を白色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58 (2H, q, $J = 9.9$ Hz), 1.85 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.18 (2H, t, $J = 9.9$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.50 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.70-3.85 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.35-4.40 (1H, m), 5.40-5.65 (2H, br), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【 2 7 1 9 】

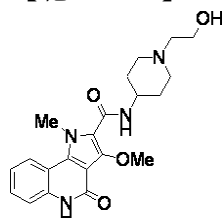
実施例 6 8 3

N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-1-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-カルボキサミドの製造

20

【 2 7 2 0 】

【化 8 5 6】



【 2 7 2 1 】

30

実施例 6 7 2 と同様の方法により、実施例 6 8 2 の化合物 (1.79 g, 3.45 mmol) から題記化合物 (457 mg, 33%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.60 (2H, m), 1.83 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 2.18 (2H, t, $J = 10.4$ Hz), 2.40 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.65-2.85 (2H, m), 3.50 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.29 (3H, s), 4.38 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 11.33 (1H, s).

【 2 7 2 2 】

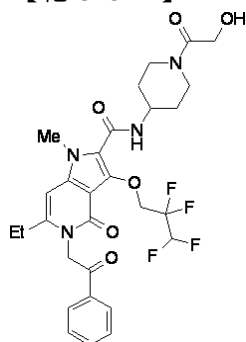
実施例 6 8 4

6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

40

【 2 7 2 3 】

【化 8 5 7】



10

【 2 7 2 4 】

実施例 1 4 0 と同様の方法により、参考例 1 7 5 の化合物 (234 mg, 0.50 mmol) から題記化合物 (224 mg, 74%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24-1.48 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.70-2.89 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 4.23-4.38 (1H, m), 4.53 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.94 (2H, t, $J = 14.7$ Hz), 5.63 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.66 (1H, tt, $J = 52.0, 5.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m).

【 2 7 2 5 】

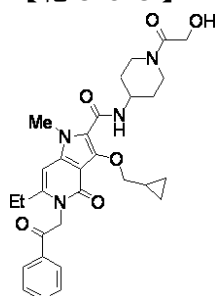
20

実施例 6 8 5

3-(シクロプロピルメトキシ)-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【 2 7 2 6 】

【化 8 5 8】



30

【 2 7 2 7 】

実施例 1 4 0 と同様の方法により、参考例 1 7 7 の化合物 (98 mg, 0.24 mmol) から題記化合物 (100 mg, 76%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.19-0.27 (2H, m), 0.46-0.55 (2H, m), 1.06-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.25-1.56 (2H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.77-2.94 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.96-4.13 (3H, m), 4.17 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.20-4.32 (1H, m), 4.51 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.59 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.56-7.66 (2H, m), 7.69-7.81 (2H, m), 8.07-8.15 (2H, m).

40

【 2 7 2 8 】

製剤例 1

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 2 5 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g

50

2. 錠劑

10

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【 2 7 3 0 】

製劑例 2

20

【 2 7 3 1 】

試驗例

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

試験例 1. Gliレポータープラスミドの構築

GliレポータープラスミドはpGL3（プロメガ）のluc+上流部分に8 x Gli-binding siteならびにニワトリ δ -クリスタリンプロモーターを挿入して構築した。

30

5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3' (配列番号: 1)

5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3' (配列番号: 2)

をプライマーセットとしニワトリゲノムDNA（クローンテック）を鋳型として用いたPCR法によりクローニングした。PCR反応はPfu Turbo（ストラタジーン）を用いて添付のプロトコールに従って実施した。得られた108 bpの断片を制限酵素BglIIIとHindIIIで消化した後、pGL3のBglIII-HindIII部位に挿入し、プラスミドpGL3/ δ -crv promoterを得た。

8 x Gli-binding siteはYoon et al., J. Biol. Chem., 273巻, 3496-3501頁, 1998年に記載の9-bpのGli結合コンセンサス配列 (GACCACCCA) を8個含む配列を合成DNAにより作製した。すなわち、2本の合成DNA、

40

5' -GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGT
GGTCGGTACCCC-3'（配列番号：4）

を95℃、2分で熱処理した後、37℃で1時間保温してアニーリングを行ない、上記2本の合成DNAを2本鎖DNAとした。得られた2本鎖DNAを制限酵素BglIIならびにKpnIで消化し、得られたDNA断片をpGL3/δ-cry promoterのBglII-KpnI部位に挿入し、プラスミドpGL3/δ-cry promoter, 8 x Gli binding site、すなわちGliレポータープラスミドを構築した。

【 2 7 3 2 】

試験例 2. マウス Shh-N 末フラグメント発現用プラスミドの構築

50

ローニングを行った。

マウスShh cDNAのクローニングは、マウス胎児11日目cDNA(クローンテック)を鋳型としたNested PCR法により行った。プライマーの配列はGenBank accession No.; NM_009170記載の塩基配列を参考に作製した。

1st PCRのためのプライマーセットとしては、

5' -CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3' (配列番号: 5)

5' -GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3' (配列番号: 6)、

また、2nd PCRのためのプライマーセットとして、

5' -GGGGTACCATGCTGCTGCTGCTGGCCA-3' (配列番号: 7)

5' -GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3' (配列番号: 8)

をそれぞれ用いた。PCR反応はPfu Turbo (ストラタジーン) を用いて添付のプロトコールに従って実施した。得られたPCR産物はpcDNA3.1 (+) (インビトロジェン) でクローニングし、挿入塩基配列を確認した。

以上のようにして得られたマウスShh cDNA配列を鋳型として、マウスShhの1番目から198番目のアミノ酸配列をコードするcDNA配列の3'-末端にストップコドン (TGA) を付加した部分cDNA配列をPCR法によって取得した。プライマーセットとしては、

5' -ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3' (配列番号: 9)

5' -TCAGCCGCCGATTGGCCG-3' (配列番号: 10)

を用いた。

PCR反応はPfu Turbo (ストラタジーン) を用いて添付のプロトコールに従って実施した。得られたPCR産物はpcDNA3.1 (+) (インビトロジェン) でクローニングし、挿入塩基配列を確認した。

以上のようにして、マウスShh-N末フラグメント発現用プラスミド、pcDNA3.1/mShh-Nの構築を行った。

【2733】

試験例3. 組換え型マウスShh-N末フラグメントの取得

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地 (インビトロジェン) を用いて10 cmディッシュで生育させたHEK293細胞にpcDNA3.1/mShh-NをFuGENE 6 (ロシュ アプライドサイエンス) を用いて導入した。その後、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で24時間培養し、2% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地 (インビトロジェン) に交換した。さらに48時間培養してフィルターろ過 (0.22 μm) により組換え型マウスShh-N末フラグメントを含む培養上清を取得した。

【2734】

試験例4. Gli-1発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのNIH-3T3細胞への導入と発現細胞の取得

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM (インビトロジェン) を用いて10 cmディッシュで生育させたNIH-3T3細胞に発現用プラスミドpcDNA3.1と試験例1の方法で作製したGliレポータープラスミド (pGL3/δ-cry promoter, 8 x Gli binding site) をFuGENE 6 (ロシュ アプライドサイエンス) を用いて導入した。

24時間培養後、細胞を回収しジェネティシン(ライフテックオリエンタル)を終濃度500 μg/mlになるように加えた10% ウシ胎児血清を含むD-MEM培地で懸濁し、10⁴細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレートに播種して、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン耐性形質転換株を得た。

得られた形質転換株を96ウェルプレートで培養した後、試験例3で取得したマウスShh-N末フラグメント添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、NIH-3T3/Gli reporter細胞を選択した。

【2735】

試験例5. 化合物の評価

10% ウシ胎児血清を含むD-MEM (インビトロジェン) で培養したNIH-3T3/Gli reporter細胞を96ウェルホワイトプレートへ1x10⁴cells/wellとなるように播種し、一晚37°Cの炭

酸ガスインキュベーター中で培養した。培地を除去後、化合物50 μ lとマウスShh-N末フラグメント発現HEK293培養上清（2%ウシ胎児血清を含むD-MEM培地）50 μ lを添加し、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。Bright-Glo（プロメガ）を50 μ l添加して攪拌後、EnVision（パーキンエルマー）によりルシフェラーゼ活性を測定した。化合物を添加していないコントロールのルシフェラーゼ活性を100として阻害率を算出した。結果を以下の表に示す。さらに、化合物濃度と阻害率の値をPRISM3.00(グラフパッド社 ソフトウェア)を用いて解析することにより、化合物のIC₅₀値（阻害率の最大値の50%を示す化合物濃度）を算出した。

実施例 2、3、9、13、16、17、22、27、32、41、43、45、48、50、51、52、53、56、69、71、73、74、79、92、102、109 および 115 の化合物のIC₅₀値は1 μ M以下であった。

【2736】

【表3-1】

実施例	1 μ Mにおける阻害率 (%)
2	100
3	100
9	100
13	100
16	100
17	99
22	91
27	100
32	95
41	100
43	100
45	100
48	10
50	100
51	100
52	95
53	95
56	100
69	100
71	100
73	100
74	100
79	100
92	100
102	80
109	100
115	100
118	100

【2737】

【表 3 - 2】

実施例	1 μ Mにおける阻害率 (%)
1 2 4	1 0 0
1 3 1	1 0 0
1 3 2	1 0 0
1 3 5	1 0 0
1 3 6	1 0 0
1 3 7	1 0 0
1 3 8	1 0 0
1 3 9 - 1)	1 0 0
1 4 0	1 0 0
1 4 1	1 0 0
1 4 2	1 0 0
1 4 3 - 1)	1 0 0
5 1 0	1 0 0
5 1 7	1 0 0
5 2 2	1 0 0
5 6 2	1 0 0
5 6 3	1 0 0
5 8 3	1 0 0
5 8 4	1 0 0
6 4 3	1 0 0
6 4 4	1 0 0
6 5 0	1 0 0
6 5 4	1 0 0
6 5 6	1 0 0
6 5 7	1 0 0
6 5 8	1 0 0
6 6 0	1 0 0
6 6 1	1 0 0

【 2 7 3 8 】

試験例 6. In vivo抗腫瘍試験

Sasaki, K. et al., (2006) Cancer Res. 66:4215-4222の記載に従い、化合物の抗腫瘍効果をマウス髄芽腫の同種移植モデルを用いて評価した。具体的には、Patched 1 遺伝子変異マウス(系統名: Ptchl^{tm1Mps}/J)をThe Jackson Laboratoryから、p53遺伝子変異マウス(系統名: P53N4-M, Nomenclature: B6.129-Trp53tm/BrdN4)をTaconicから購入し、Patched 1 (+/-), p53 (-/-)となる遺伝子型のマウスを交配により作製した。7週齢から9週齢のPatched 1 (+/-), p53 (-/-)マウスの小脳に自然発症した髄芽腫の腫瘍組織を採取し、ヌードマウス(系統名: CAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrlCrlj)の皮下へ移植した。

抗腫瘍試験には皮下移植で継代した腫瘍を用いて実施した。腫瘍塊を40 μ mのセルストレーナー (BD Biosciences, Cat. No. 352340) で分離した後、腫瘍塊重量に対し2倍量のLeibovitz's L-15培地 (GIBCO, Cat. No. 11415-114) で腫瘍懸濁液を作製し、次に腫瘍懸濁液と等量のマトリゲル (BD Biosciences, Cat. No. 356237) と混合してマウス皮下に移植部位あたり100 μ lになるように移植した。移植後の腫瘍径を測定し、腫瘍サイズが150から250 mm³に達した時に1群あたり5匹で抗腫瘍試験を開始した。

試験化合物は、化合物が6.25 mg/kgの用量になるように0.5 % メチルセルロース(信越化学工業株式会社, Cat. No. SM-100)懸濁液にて調製し、1日2回、2週間の経口投与を行った。腫瘍サイズは電子ノギスを用いて腫瘍の長径と短径を測定して算出した。試験開始後、腫瘍サイズ測定を2日または3日毎に行い腫瘍サイズの増殖率を求めた。各試験化合物投与群において95 %以上の腫瘍増殖抑制効果を確認した。各試験化合物の試験終了時の腫瘍サイズの増殖率を以下の表に示す。

表中、それぞれの試験化合物投与による腫瘍増殖率および有意差検定の結果を示す。腫瘍サイズの増殖率は(T/C)、増殖率(T/C) = ((化合物投与群の投与終了時の腫瘍サイズ) - (化合物投与群の投与開始時の腫瘍サイズ)) / ((対照群の投与終了時の腫瘍サイズ) - (対照群の投与開始時の腫瘍サイズ)) × 100で算出した。

【2739】

【表4】

実施例	T/C (%)	P 値 (Dunnett' s test)
79-1)	0.8	≤ 0.001
124-1)	2.0	≤ 0.001
139-1)	0.4	≤ 0.001
140-1)	5.3	≤ 0.001
143-1)	0.0	≤ 0.001

【2740】

以上の結果より本発明化合物が抗腫瘍効果を示すことが確認された。

【産業上の利用可能性】

【2741】

本発明化合物は、優れたSm o 阻害作用を示すので、Sm o と関連した疾患（例えば、癌等）の臨床上有用な予防または治療剤を提供することができる。また、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態、溶解性、他の医薬品との相互作用、安全性、安定性の点でも優れているので、医薬として有用である。

【2742】

本出願は、日本で出願された特願2008-045134および特願2008-256755を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【配列表】

0004719317000001.app

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 藤井 伸寛
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 大黒 裕哉
茨城県つくば市和台１０番地 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 佐々木 聡
茨城県つくば市和台１０番地 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 近藤 滋
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内

審査官 岡山 太郎

- (56)参考文献 特開平６－１８４１４５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００８／１１２９１３（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２００８／１１０６１１（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２００７／１２０８２７（ＷＯ，Ａ１）

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/00
A61K 31/00
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)