I480282

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I480282 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：098105923 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D495/04 (2006.01)* *C07D471/04 (2006.01)*
A61K31/4365 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/26 日本 2008-045134
2008/10/01 日本 2008-256755

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：藤井伸寬 FUJII, NOBUHIRO (JP) ；大黑裕哉 OGURO, YUYA (JP) ；佐佐木聰 SASAKI, SATOSHI (JP) ；近藤滋 KONDO, SHIGERU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 5468750 WO 2007/039740A2
WO 2007/085188A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 765 頁

(54)名稱

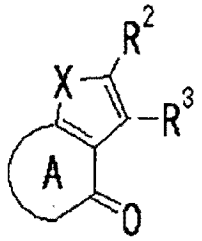
稠合雜環衍生物及其用途

FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供具有優良 Smo 抑制活性及較低毒性的化合物，該化合物足以作為良好的醫藥產物。

本發明提供如下式所示之化合物或其鹽

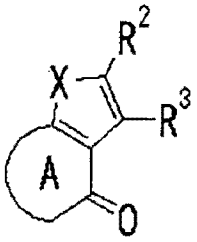


(I)

其中，環 A 為視需要具有取代基之 5-至 7-員環，其中取代基視需要彼此鍵結以形成環；X 為 O、S 或 NR^1 (R^1 為氫原子或視需要具有取代基之烴基)；R^2 為視需要具有取代基之胺甲醯基；以及 R^3 為視需要具有取代基之羥基。

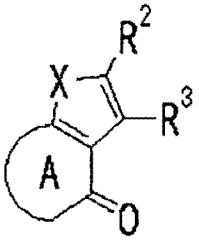
The present invention provides a compound having a superior Smo inhibitory activity and lower toxicity, which is sufficiently satisfactory as a pharmaceutical product.

The present invention provides a compound represented by the formula



(I)

wherein ring A is 5- to 7-membered ring optionally having substituent(s), where substituents are optionally bonded to each other to form a ring; X is O, S or NR^1 (R^1 is a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having substituent(s)); R^2 is carbamoyl optionally having substituent(s); and R^3 is hydroxy optionally having substituent(s), or a salt thereof.



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於稠合雜環衍生物及其用途。更特別地，本發明係關於具有強 Smo 抑制活性且有用於預防或治療癌症等的化合物及其用途。

【先前技術】

已使用果蠅(Drosophila)根據變體的篩選來進行在發育階段期間的形態發生之研究。發現 Hedgehog 基因(hh)為導致果蠅胚胎因其突變而形態異常的基因之一。Hedgehog 基因產物(Hh)為分泌蛋白質，其產生為約 45 kDa 的前驅物，之後因為自分解(autolysis)而分為主要活性成分的 20 kDa N-端側區域，及 25 kDaC-端側區域。為主要活性成分的 20 kDa N-端側區域在 N-端以脂肪酸修飾，而在其 C-端以膽固醇修飾。Hedgehog 訊息傳遞系統係由下述的蛋白質群組所形成。Hh 受體為 Patched(Ptch)，其為十二跨膜型蛋白。Ptch 作用於為七跨膜型蛋白的 Smoothened (Smo)，且在缺乏 Hh 時抑制 Smo 的作用。當 Hh 結合至受體 Ptch 時，鬆開對 Smo 的抑制且 Smo 被活化。由 Smo 的活化所產生之訊息活化轉錄因子 Ci，轉錄因子 Ci 調控涉於形態發生之基因群的表現(非專利文獻 1)。

相對於果蠅 Hedgehog 訊息傳遞系統的途徑，亦已在哺乳動物確認。例如，在人類已知三種基因產物，sonic hedgehog(Shh)、indian hedgehog(Ihh)及 deseart hedgehog(Dhh)相對於果蠅的 Hh，且如同果蠅的 Hh 經歷後

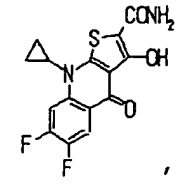
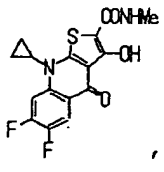
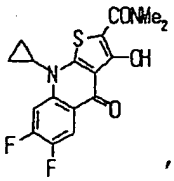
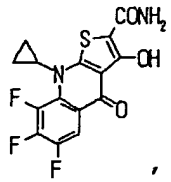
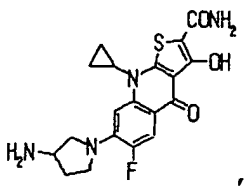
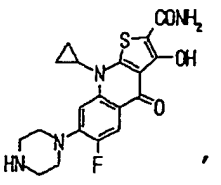
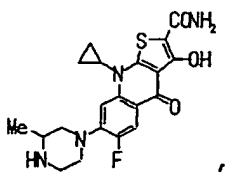
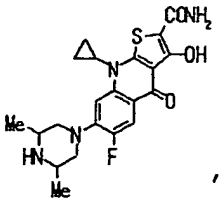
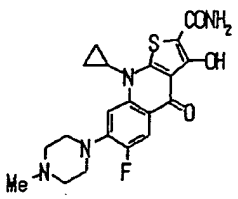
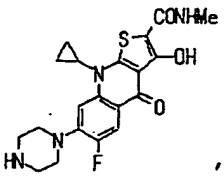
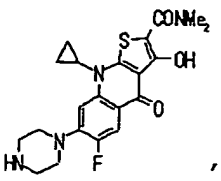
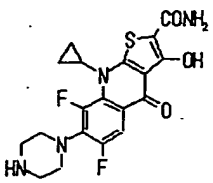
板畸形(非專利文獻 11)。

Hedgehog 訊息本質上為發育訊息，其在腫瘤組織中被促進且作用為癌細胞生長與存活的訊息。Hedgehog 訊息在腫瘤中被認為係以自泌(autocrine)模式對癌細胞的生長及存活作用，或者以旁分泌(paracrine)模式在癌細胞與癌間質細胞之間作用(非專利文獻 12)。在自泌模式中，其經由 Gli-1 的轉錄活化、經由因增加的 Cyclin D 表現及減少的 p21 表現所造成之異常細胞週期調控對癌細胞的生長及維持作用，經由 EGFR 途徑的活化促進增殖訊息作用等。另一方面，在旁分泌模式中，因為表現在癌細胞中之 Shh 作用在癌間質細胞中之 Smo，生長因子諸如：類胰島素生長因子-1、纖維母細胞生長因子、血小板衍生生長因子等從癌間質細胞傳送至癌細胞，且對癌細胞的生長及存活作用。亦認為因 Gli-1 對 VEGF、PDGF 途徑等的促進而增進腫瘤的血管生成(非專利文獻 13)。關於促進 Hedgehog 訊息的機制，已有報導其中因為 Ptch1 突變而造成促進 Hedgehog 訊息的癌症，以及因 Shh(為一種配體)過度表現而促進的癌症(非專利文獻 14)。關於其中因為突變而造成促進 Hedgehog 訊息的癌症，已知有基底細胞癌症與神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)，且在這些癌症中觀察到的 Ptch1 的突變以配體非依賴性的方式活化 Hedgehog 訊息(非專利文獻 15)。關於其中因為 Shh 過度表現而促進 Hedgehog 訊息的癌症，已報導有胰臟癌(非專利文獻 16)等。在其中強迫 Shh 表現於胰臟的基因轉殖鼠中，顯示

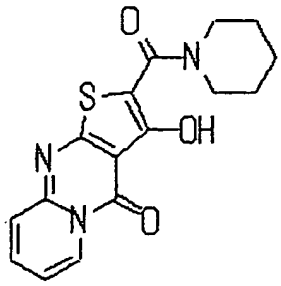
Hedgehog 訊息不僅涉及癌症的生長及維持，且亦涉及致癌的過程，因為在胰臟中發現於癌症發展的初始階段中之類 PanIN 的病灶(非專利文獻 17)。此外，Hedgehog 訊息被認為對癌幹細胞的生長及存活作用，且在腫瘤的轉移或術後復發等扮演重要的角色(非專利文獻 18)。

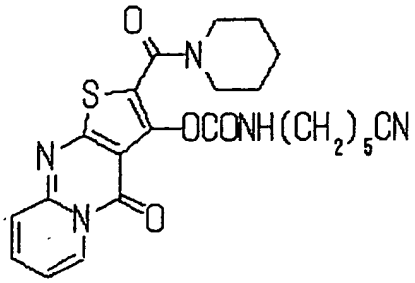
關於 Hedgehog 訊息的抑制劑，已知有下列者。已報導為天然存在之 Smo 抑制化合物的環巴胺顯示對神經膠質瘤的腫瘤生長抑制效果(非專利文獻 19)等。關於抑制 Smo 的合成低分子量化合物，已報導有 CUR-61414(非專利文獻 20)及 SANT-1、SANT-2、SANT-3、SANT-4(非專利文獻 21)。已報導關於 Hedgehog 訊息抑制之抗體(投予抗-Shh 的抗體至具有癌症之裸鼠(以結腸直腸癌細胞株 HT-29 移植)導致癌症逆行)(專利文獻 1)。

關於類似於本說明書所述之化合物的化合物，專利文獻 2 揭示下列具有抗菌活性的化合物。


，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

。

關於具有抗菌活性的化合物，專利文獻 3 揭示下列化合物。





。

專利文獻 1：WO2004/020599

專利文獻 2：JP-A-3-223289

專利文獻 3：WO93/13664

非專利文獻 1：Curr. Opin.Genet. Dev., vol. 12, pages 503-511(2002)

非專利文獻 2：Cell, vol. 103, pages 371-374(2000)

非專利文獻 3：J. Biol.Chem., vol. 273, pages 14037-14045(1998)

非專利文獻 4：Biochemistry, vol. 40, pages 4359-4371 (2001)

非專利文獻 5：Nature Rev.Cancer, vol. 2, pages 361-372 (2002)

非專利文獻 6：Curr. Opin.Cell Biol., vol. 19, pages 159-165(2007)

非專利文獻 7：Nat. Genet., vol. 14, pages 357-360 (1996)

非專利文獻 8：Am. J. Vet. Res., vol. 24, pages

1164-1175(1963)

非專利文獻 9：Development, vol. 125, pages 3553-3562 (1998)

非專利文獻 10：Nature, vol. 383, pages 407-413(1996)

非專利文獻 11：Cell, vol. 111, pages 63-75(2002)

非專利文獻 12：Nat. Rev. 藥品 Discov., vol. 5, pages 1026-1033(2006)

非專利文獻 13：ClinCancer Res., vol. 12, pages 5924-5928(2006)

非專利文獻 14：Nature Rev.Cancer, vol. 3, pages 903-911(2003)

非專利文獻 15：Am. J. Med. Gen., vol. 123A, pages 5-28 (2003)

非專利文獻 16：Nature, vol. 425, pages 846-851(2003)

非專利文獻 17：Nature, vol. 425, pages 851-856(2003)

非專利文獻 18：TrendsCell Biol., vol. 17, pages 438-227(2007)

非專利文獻 19：Development, vol. 128, pages 5201-5212 (2001)

非專利文獻 20:Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 100, pages 4616-4621(2003)

非專利文獻 21：Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., vol. 99, pages 14071-14076(2002)

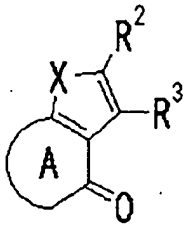
【發明內容】

本發明的目的係提供具有優良 Smo 抑制活性、低毒性且足以作為良好的醫藥產物的化合物。

本發明人進行密集的研究，意圖解決上述問題且發現由下列通式所示之化合物及其鹽具有優良的 Smo 抑制活性，以致完成本發明。

因此，本發明提供下列者。

[1] 一種下式所示之化合物(以下有時縮寫為化合物(I))或其鹽



(I)

其中，

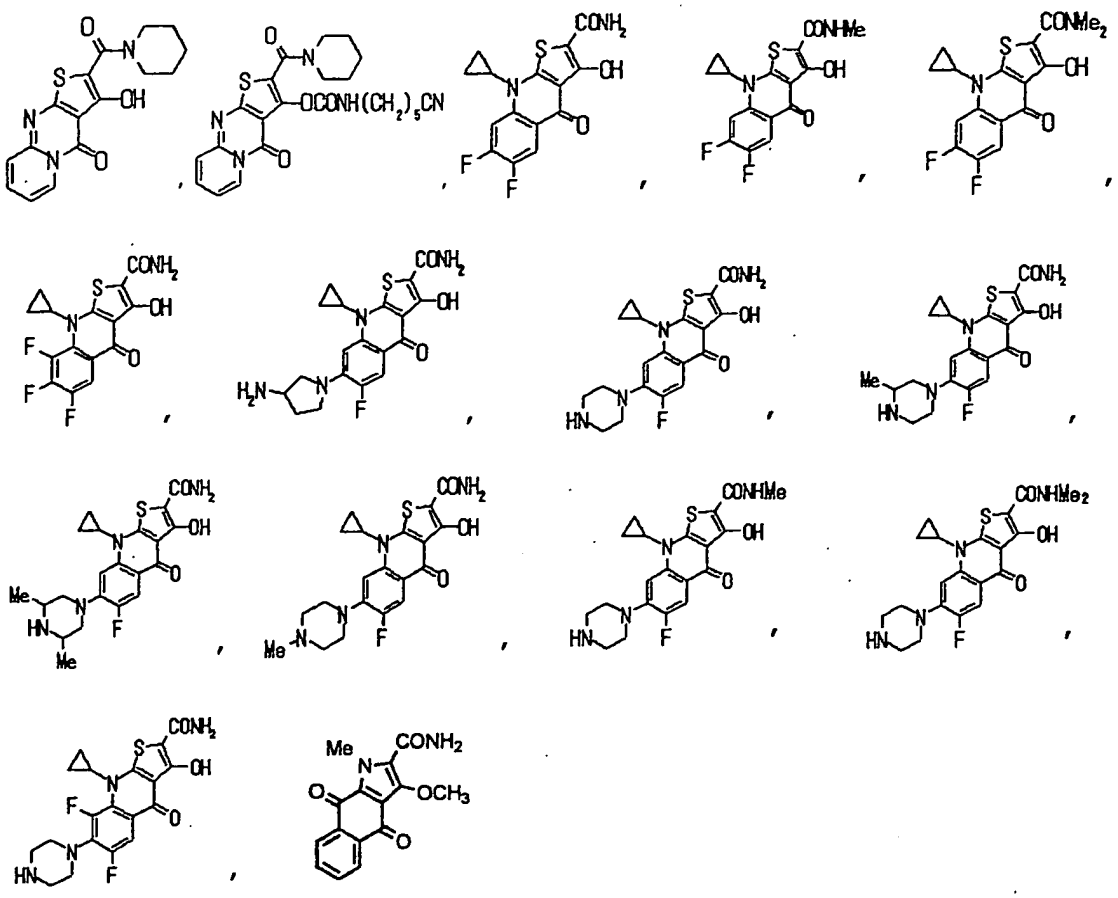
環 A 為視需要具有取代基之 5 至 7 員環，其中取代基視需要彼此鍵結以形成環；

X 為 O、S 或 NR^1(R^1 為氫原子或視需要具有取代基之烴基)；

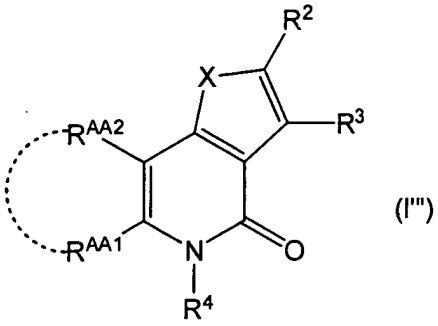
R^2 為視需要具有取代基之胺甲醯基；以及

R^3 為視需要具有取代基之羥基，

除了下列化合物以外；



[2] 上述[1]之化合物，其由下式所示



(I''')

其中，

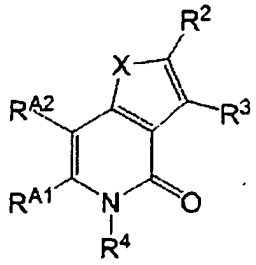
X、R^2及R^3係如上述[1]中所定義者，

R^{AA1}及R^{AA2}為相同或相異且各為氫原子或取代基，或者R^{AA1}及R^{AA2}為視需要彼此鍵結以形成視需要具有取代基之5至7員環、以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基

(以下有時縮寫為化合物(I''''))。

[3] 上述[2]之化合物，其由下式所示



(I")

其中，

X、R^2及R^3係如上述[1]中所定義者，

R^{A1}及R^{A2}為相同或相異且各為氫原子或取代基，以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基

(以下有時縮寫為化合物(I'))。

[4] 上述[3]之化合物，其中，X為O、S或N(C_{1-6}烷基)，

R^2為視需要具有取代基之胺甲醯基，

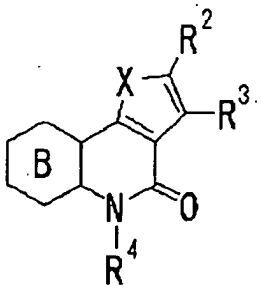
R^3為視需要具有C_{1-6}烷基之羥基，該C_{1-6}烷基視需要具有取代基，

R^{A1}為氫原子或C_{1-6}烷基，

R^{A2}為氫原子或C_{1-6}烷基，以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之C_{1-6}烷基。

[5] 上述[1]之化合物，其由下式所示



(I')

其中，

X、R^2及R^3係如上述[1]中所定義者，

環B為視需要具有取代基之6員環；以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基

(以下有時縮寫為化合物(I'))。

[6] 上述[5]之化合物，其中，環B為視需要具有取代基之6員環，

X為O、S或N(C_{1-6}烷基)，

R^2為視需要具有取代基之胺甲醯基，

R^3為視需要具有C_{1-6}烷基之羥基，該C_{1-6}烷基視需要具有取代基，以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之C_{1-6}烷基。

[7] N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺或其鹽。

[8] N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺或其鹽。

[9] 3-乙氧基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺或其鹽。

[10] N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺或其鹽。

[11] 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺或其鹽。

[12] 上述[1]之化合物的前藥。

[13] 包含上述[1]之化合物或其前藥的藥劑。

[14] 上述[13]之藥劑，其為 Smo 抑制劑。

[15] 上述[13]之藥劑，其為預防或治療癌症之藥劑。

[16] 在哺乳動物中抑制 Smo 的方法，包括對哺乳動物投予有效量之上述[1]之化合物或其前藥。

[17] 在哺乳動物中預防或治療癌症的方法，包括對哺乳動物投予有效量之上述[1]之化合物或其前藥。

[18] 上述[1]之化合物或其前藥在製造 Smo 抑制劑的用途。

[19] 上述[1]之化合物或其前藥在製造預防或治療癌症之藥劑的用途。

在本說明書中，化合物(I)含括化合物(I')、化合物(I'')及化合物(I''')。

(本發明之效果)

由於本發明之化合物具有強的 Smo 抑制作用，其可提供用於預防或治療癌症之臨床有效之藥劑、癌症生長抑制劑及癌症轉移抑制劑。

【實施方式】

以下詳細解釋本發明。

在化合物(I)中，X 為 O、S 或 NR^1(R^1 為氫原子或視需要具有取代基之烴基)。

對於 R^1 之“視需要具有取代基之烴基”的例子包括視需要具有取代基之烷基、視需要具有取代基之烯基、視需

要具有取代基之炔基、視需要具有取代基之環烷基、視需要具有取代基之芳基等。

上述“視需要具有取代基之烷基”之“烷基”的例子包括 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基)等。

上述“視需要具有取代基之烷基”可能具有之取代基的例子包括下列“取代基群組 A”等，且在可取代之位置可存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基：

(取代基群組 A)

(1) 鹵素原子(例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)，

(2) 氰基，

(3) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(1') C_{6-10} 芳基(例如：苯基、萘基)、

(2') 胺基、

(3') C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基)、

(4') 羥基、

(5') C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基)、以及

(6') 雜環基(例如：吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯基)，

(4) C_{2-6} 烯基(例如：乙烯基、烯丙基)，

(5) C_{2-6} 炔基(例如：乙炔基、炔丙基)，

(6) 視需要具有 1 個羥基之 C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基)，

(7) C_{6-10} 芳基(例如：苯基、萘基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(a) 鹵素原子(例如：氟原子、氯原子)、

(b) 羥基、

(c) 氰基、

(d) C_{1-6} 烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)、以及

(e) C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基)，其視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)，

(8) C_{1-6} 烷基-羰基(例如：乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、丁基羰基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(1') 羥基、

(2') C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)、

(3') 胺基、

(4') C_{1-6} 烷基胺基(例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基)、

(5') C_{1-6} 烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)、以及

(6') C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，

(9) C_{6-10} 芳基-羰基(例如：苯甲醯基、萘甲醯基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(a) 鹵素原子(例如：氯原子)、以及

(b) C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)，

(10) 胺甲醯基，

(11) 需要具有 1 個羥基之 C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基)，

(12) 二-C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如：二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基)，

(13) C_{6-10} 芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基、萘基胺甲醯基)，

(14) 5 至 7 員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌啡基羰基、4-嗎啉基羰基、4-硫代嗎啉基羰基、1-高哌啡基羰基)，

(15) 羧基，

(16) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基)，

(17) C_{6-10} 芳基氧基-羰基(例如：苯氧基羰基)，

(18) 視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基的胺基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)、以及

(b) 視需要具有 1 個羥基或 C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)之 C_{1-6} 烷基-羰基(例如：甲基羰基)，

(19) C_{1-6} 烷基胺基(例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基)，

(20) 視需要具有 1 個羥基之二-C_{1-6} 烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基)，

(21) C_{1-6} 烷基-羰基胺基(例如：乙醯基胺基、乙基羰基胺基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基-氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(c) 羥基，

(22) 二-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：二-(乙醯基)胺基、二-(乙基羰基)胺基、二-(丙基羰基)胺基)，

(23) C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，

(24) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-甲基胺基、N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(25) 脲基，

(26) C_{1-6}烷基-脲基(例如：甲基脲基、乙基脲基)，

(27) 羥基，

(28) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基)，其視需要具有1至3個C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(29) C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基、萘氧基)，

(30) 雜環基(例如：5或6員芳香族雜環基諸如：1-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、2-咪唑基、2-吡咔基、2-呋喃基、2-噻唑基、4-嘧啶基等；3至8員非芳香族雜環基諸如：3-氮雜環丁烷基、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌咔基、1-嗎啉基、N-嗎啉基、2-四氫呋喃基、四氫噻喃-4-基、四氫哌喃-4-基、3-氮雜環庚烷基、4-氮雜環庚烷基等；藉由稠合非芳香族雜環基諸如：1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基等及苯環所得之

基團)，其視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)選自下列之取代基

(1') C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(a) 鹵素原子(例如：氟原子)、以及

(b) 羥基、

(2') 羥基、

(3') 酮基、

(4') 氰基、

(5') 胺甲醯基、

(6') C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)、

(7') C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基)、

(8') C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)、以及

(9') C_{1-6} 烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有 1 至 3 個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基)、

(c) 胺基、

(d) C_{1-6} 烷基胺基(例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基)、

(e) 二-C_{1-6} 烷基胺基(例如：二甲基胺基)、以及

(f) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，

(31) 酮基，

(32) 硫酮基，

(33) C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)，

(34) 雜環基-羰基(例如：吡咯啶基羰基、四氫呋喃基羰基)。

上述“視需要具有取代基之烯基”的“烯基”之例子包括C_{2-6}烯基(例如：乙烯基、烯丙基)等。

上述“視需要具有取代基之烯基”之取代基的例子包括上述取代基群組 A 等，且在可取代之位置可存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。

上述“視需要具有取代基之炔基”的“炔基”之例子包括C_{2-6}炔基(例如：乙炔基、炔丙基)等。

上述“視需要具有取代基之炔基”可能具有之取代基的例子包括上述取代基群組 A 等，且在可取代之位置可存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。

上述“視需要具有取代基之環烷基”之“環烷基”的例子包括C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基)等。

上述“視需要具有取代基之環烷基”可能具有之取代基的例子包括

(1) 上述取代基群組 A、

(2) 視需要具有 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 等之取代基且在可取代之位置可存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基之C_{1-6}烷基。

再者，“視需要具有取代基之環烷基”可為藉由稠合C_{3-6}環烷基及苯環所得之基團(例如：1,2,3,4-四氫伸萘-1-

基)。

上述“視需要具有取代基之芳基”的“芳基”的例子包括 C_{6-10} 芳基(例如：苯基、萘基)等。

上述“視需要具有取代基之芳基”可能具有的取代基的例子包括

(1) 上述取代基群組 A(除了酮基及硫酮基以外)、

(2) 視需要具有 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 等之取代基且在可取代之位置可存在 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基之 C_{1-6} 烷基。

X 較佳為 O、S 或 $NR^{1'}$($R^{1'}$ 為視需要具有取代基之烷基)，且特佳為 O、S 或 N(C_{1-6} 烷基)(特別是 N(甲基))。

R^2 為視需要具有取代基之胺甲醯基。對於 R^2 之“視需要具有取代基之胺甲醯基”的例子包括

(1) 視需要具有 1 或 2 個選自“視需要具有取代基之烴基”及“視需要具有取代基之雜環基”之取代基的胺甲醯基、

(2) 視需要具有取代基之環狀胺甲醯基等。

上述“視需要具有取代基之烴基”的例子包括類似於上述 R^1 之“視需要具有取代基之烴基”者。

上述“視需要具有取代基之雜環基”的“雜環基”的例子及作為上述“視需要具有取代基之烷基”可具有的取代基之例子的“雜環基”等包括芳香族雜環基及飽和或不飽和非芳香族雜環基(脂肪族雜環基)，各含有作為環系統構成原子(環原子)之 1 至 3 種(較佳為 1 或 2 種)的至少一

個(較佳為1至4個、更佳為1或2個)選自氧原子、硫原子(硫原子可經氧化)及氮原子的雜原子，以及使用在碳原子具有鍵的基團等。

“芳香族雜環基”的例子包括

(1) 5或6員單環芳香族雜環基諸如：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、三吡基等，及

(2) 8至12員縮合多環芳香族雜環基諸如：苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并哌喃基、1,2-苯并異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呔吡基、二氮雜萘基、嘌呤基、喋啶基、卟唑基、α-卟啉基、β-卟啉基、γ-卟啉基、咔啶基、啡噁吡基、啡噻吡基、啡吡基、啡噁噻基、噻嗯基、啡啶基、啡啉基、吲吡基、吡咯并[1,2-b]嗒吡基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]嗒吡基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]嗒吡基等等。

“非芳香族雜環基”的例子包括(1)3至8員(較佳為5或6員)飽和或不飽和(較佳為飽和)非芳香族雜環基(脂肪

族雜環基)諸如：氧雜環丙烷基、氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環丙烷基(thioranyl)、哌啶基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌咔基等、

(2)非芳香族雜環基，其中，在上述單環芳香族雜環基或縮合多環芳香族雜環基中的雙鍵為部分或完全飽和，諸如：1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基等、以及

(3)其中，非芳香族雜環基諸如：苯并二氧雜環戊烯基等與苯環稠合的基團等。

上述“視需要具有取代基之雜環基”的“取代基”的例子包括

(1) 上述取代基群組 A、

(2) 相似於上述“視需要具有取代基之烴基”(較佳為視需要具有 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 之取代基的 C_{1-6} 烷基)等，且在可取代之位置可存在可取代數目之取代基。

關於“視需要具有取代基之環狀胺甲醯基”之環狀胺甲醯基，使用 5 至 7 員環狀胺甲醯基，且其例子包括吡咯啶-1-基羰基、哌啶-1-基羰基、哌咔-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、硫代嗎啉-4-基羰基、高哌咔-1-基羰基等。

“視需要具有取代基之環狀胺甲醯基”的“取代基”的例子包括上述取代基群組 A 等，且在可取代之位置可存在 1 至 3 個取代基。

此外，視需要具有取代基之環狀胺甲醯基的取代基可彼此鍵結以形成 5 至 7 員環。換句話說，5 至 7 員環及環

狀胺甲醯基可形成稠合環系統。稠合環系統包括螺稠合環系統。

5至7員環的例子包括

(1) 5至7員同素環(例如：環已烷、環己烯、環己二烯、環庚烷、苯)、以及

(2) 5至7員雜環(例如：哌啶、哌咔、嗎啉、硫代嗎啉、吡啶、吡咔、嘧啶、嗒咔、三咔、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、1,3-二氧雜環戊烯)。其中，較佳為環已烷環、苯環及1,3-二氧雜環戊烯環。

關於R^2，較佳為

(A) 視需要具有1或2個選自下列之取代基的胺甲醯基

(1) 視需要具有1或2個(較佳為1個)選自下列取代基之C_{1-6}烷基

(1') 鹵素原子、

(2') 氰基、

(3') 胺基、

(4') C_{1-6}烷基胺基、

(5') 視需要具有1個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基、

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基、

(7') 羥基、

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基、

(9') 5至7員環狀胺甲醯基、

(10') 視需要具有1至3個(較佳為1個)選自下列取代基之雜環基

(a) 羥基、

(b) 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6} 烷基、

(c) 酮基、

(d) C_{1-6} 烷氧基-羰基、以及

(e) 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自 C_{1-6} 烷基-羰基氧基及羥基的取代基之 C_{1-6} 烷基-羰基、

(11') C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(12') 視需要具有 1 個羥基之 C_{3-6} 環烷基、

(13') C_{1-6} 烷氧基、

(14') C_{2-6} 炔基、

(15') 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個) C_{1-6} 烷氧基之 C_{6-10} 芳基、

(16') 胺甲醯基、以及

(17') 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列取代基之 C_{1-6} 烷基-羰基-胺基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基氧基、

(b) C_{1-6} 烷氧基、以及

(c) 羥基，

(2) 視需要具有 1 或 2 個選自下列取代基之 C_{3-6} 環烷基或 1,2,3,4-四氫伸萘基

(1') 視需要具有 1 個選自下列取代基之胺基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基、以及

(b) 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自羥基及 C_{1-6} 烷基-羰基氧基的取代基之 C_{1-6} 烷基-羰基、

(2') 羥基、

(3') 羧基、

(4') C_{1-6}烷氧基-羰基、

(5') 視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基-胺甲醯基、

(6') 視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基、以及

(7') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)，

(3) C_{6-10}芳基，以及

(4) 視需要具有1至4個(較佳為1個)選自下列取代基之雜環基

(1') 視需要具有1至5個選自下列取代基之C_{1-6}烷基

(a) C_{6-10}芳基、

(b) 羥基、以及

(c) 鹵素原子、

(2') 視需要具有1至3個(較佳為1個)選自下列取代基之C_{1-6}烷基-羰基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基、

(b) 羥基、

(c) C_{1-6}烷氧基、

(d) C_{1-6}烷基-磺醯基、以及

(e) 胺基、

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基、以及

(4') 視需要具有1至3個(較佳為1個)選自下列取代基之5或6員芳香族雜環基

(a) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷基、

(b) 氰基、

(c) 胺甲醯基、

(d) C_{1-6} 烷氧基、以及

(e) C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、

(5') 酮基、

(6') C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、

(7') C_{1-6} 烷基-磺醯基、

(8') 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列取代基之 C_{6-10} 芳基

(a) 羥基、

(b) 氰基、以及

(c) C_{1-6} 烷基-磺醯基、

(9') 雜環基-羰基、以及

(10') C_{6-10} 芳基氧基-羰基(例如：苯氧基羰基)，

(B) 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列取代基之 5 至 7 員環狀胺甲醯基

(1) 視需要具有 1 至 3 個(較佳為 1 個)選自下列取代基之 C_{1-6} 烷基

(a) 雜環基、

(b) 胺基、

(c) C_{1-6} 烷氧基、以及

(d) C_{6-10} 芳基，

(2) 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷基-羰基之胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基，

(4) 雜環基，

(5) 視需要具有1個選自下列取代基之C_{1-6}烷基-羰基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基、

(c) 胺基、

(d) C_{1-6}烷基胺基、

(e) 二-C_{1-6}烷基胺基、以及

(f) C_{1-6}烷基-羰基氧基，

(6) C_{6-10}芳基，以及

(7) 酮基，或

(C) 與5至7員環稠合之5至7員環狀胺甲醯基。

R^3為視需要具有取代基之羥基。關於R^3之“視需要具有取代基之羥基”的“取代基”，可述及上述R^1之“視需要具有取代基之烴基”、上述“視需要具有取代基之雜環基”等。

關於R^3，較佳為視需要具有烷基之羥基，該烷基視需要具有取代基，

再較佳為視需要具有下列之羥基

(1) 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基之C_{1-6}烷基、

(2) 視需要具有1至5個(較佳為1至3個)鹵素原子之C_{1-6}烷基、

(3) 視需要具有1個C_{6-10}芳基之C_{1-6}烷基、或

(4) 視需要具有1個雜環基之C_{1-6}烷基，且

再更佳為經下列取代之羥基

(1) 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基之 C_{1-6} 烷基、

(2) 視需要具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)鹵素原子之 C_{1-6} 烷基、

(3) 視需要具有 1 個 C_{6-10} 芳基之 C_{1-6} 烷基、或

(4) 視需要具有 1 個雜環基之 C_{1-6} 烷基。

環 A 為視需要具有取代基之 5 至 7 員環。關於環 A 之“視需要具有取代基之 5 至 7 員環”的“5 至 7 員環”，可述及

(1) 5 至 7 員同素環(例如：環己烷、環己烯、環己二烯、環庚烷、苯)、以及

(2) 5 至 7 員雜環(例如：哌啶、哌咔、嗎啉、硫代嗎啉、吡啶、吡咔、嘧啶、嗒咔、三咔、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、1,3-二氧雜環戊烯)。

環 A 的“視需要具有取代基之 5 至 7 員環”之“5 至 7 員環”可能具有的“取代基”的例子包括

(1) 上述取代基群組 A、

(2) 類似於上述“視需要具有取代基之烴基”(較佳為視需要具有 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 之取代基的 C_{1-6} 烷基) 等，且在可取代之位置可存在可取代數目之取代基。

此外，關於環 A 的“視需要具有取代基之 5 至 7 員環”之“5 至 7 員環”可能具有的“取代基”，2 個取代基視需要彼此鍵結以形成環。關於由彼此鍵結的此等“取代基”所形成之環，可述及

(1) 5至7員同素環(例如：環已烷、環己烯、環己二烯、環庚烷、苯)、以及

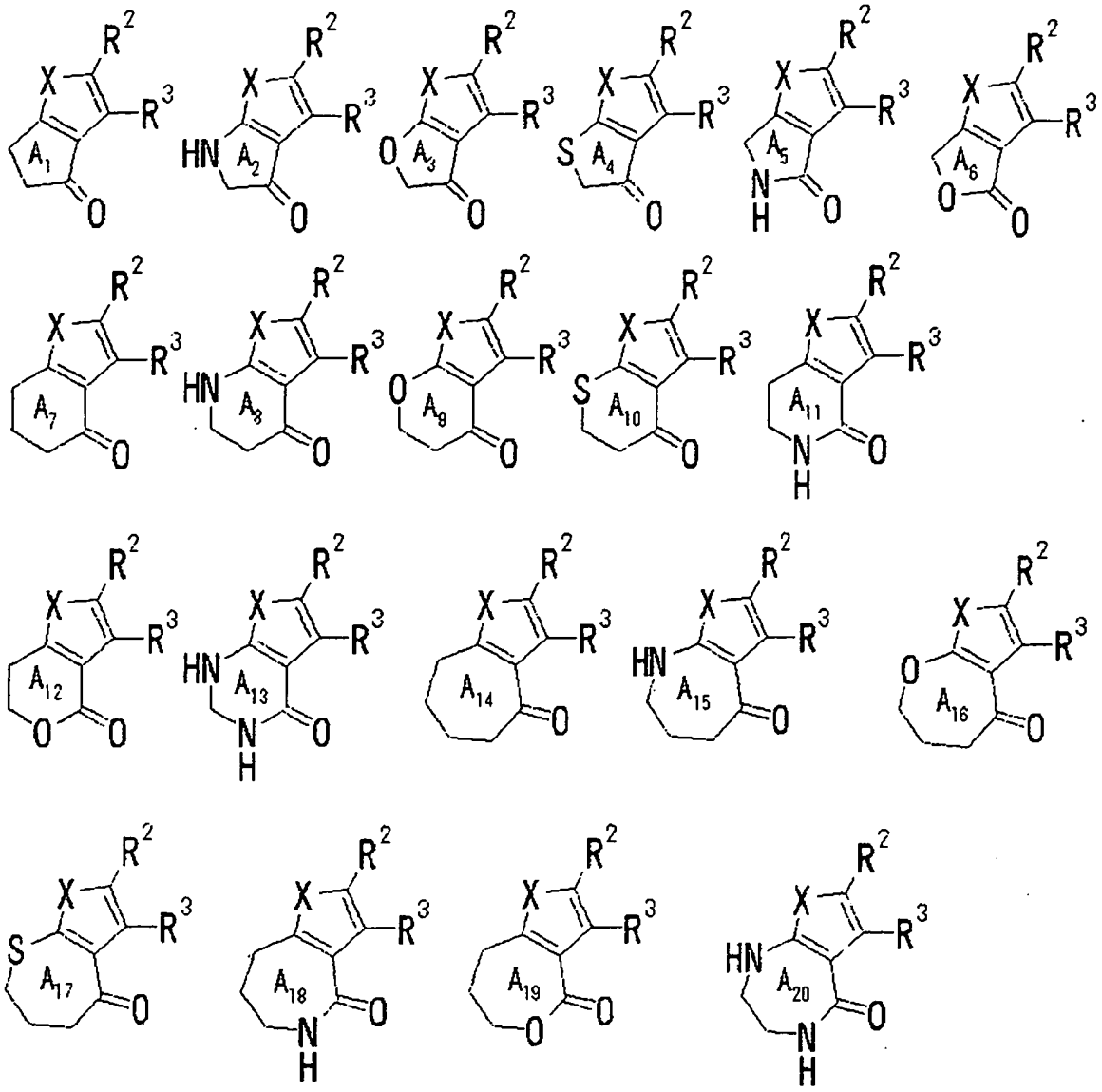
(2) 5至7員雜環(例如：哌啶、哌咔、嗎啉、硫代嗎啉、吡啶、吡咔、嘧啶、嗒咔、三咔、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃、1,3-二氧雜環戊烯)。

由環A的取代基(彼此鍵結)所形成之環可具有取代基且取代基的例子包括

(1) 上述取代基群組A、

(2) 類似於上述“視需要具有取代基之烴基”(較佳為視需要具有1至3個選自上述取代基群組A之取代基的C_{1-6}烷基)等，且在可取代之位置可存在可取代數目之取代基。

化合物(I)具體地具有下式所示之結構。

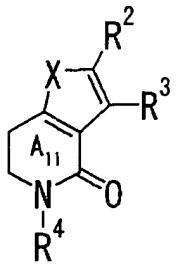


其中，環 A_1 至環 A_{20} 視需要進一步具有取代基，取代基為視需要彼此鍵結以形成環，在環 A_1、環 A_7、環 A_8、環 A_9、環 A_{10}、環 A_{11}、環 A_{12}、環 A_{14}、環 A_{15}、環 A_{16}、環 A_{17}、環 A_{18}、環 A_{19} 及環 A_{20} 中構成環的 $-CH_2-CH_2-$ 部分為視需要轉換成 $-CH=CH-$，在環 A_2、環 A_5、環 A_8、環 A_{11}、環 A_{13}、環 A_{15}、環 A_{18} 及環 A_{20} 中構成環的 $-NH-CH_2-$ 部分視需要轉換成 $-N=CH-$，而其他符號如上述所定義者。

關於環 A_1 至環 A_{20} 可能具有之取代基，可述及類似於環 A 之“視需要具有取代基之 5 至 7 員環”的“5 至 7 員環”

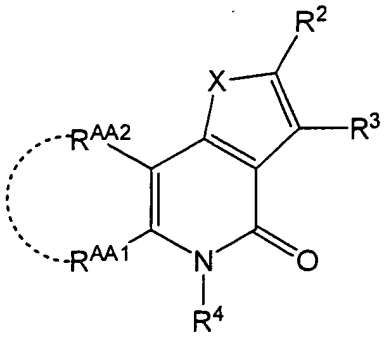
可能具有之“取代基”者。

關於化合物(I)，下式所示之化合物為較佳



其中，各符號係如上述所定義者。

上述化合物中，下式所示之化合物(I''')為較佳



(I''')

其中， X、R^2及R^3係如上述所定義者，R^{AA1}及R^{AA2}為相同或相異且各為氫原子或取代基，或者R^{AA1}及R^{AA2}為視需要彼此鍵結以形成視需要具有取代基之5至7員環，以及R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基。

以下詳細解釋化合物(I''')。

X、R^2及R^3係如上述所定義者。

R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基。關於R^4之“視需要具有取代基之烴基”，可述及類似於上述R^1的“視需要具有取代基之烴基”。

關於R^4，較佳為氫原子或視需要具有取代基之烷基。特別是，較佳為

(1) 氫原子，

(2) 視需要具有 1 個選自下列取代基之 C_{1-6} 烷基

(1') C_{3-6} 環烷基，

(2') C_{6-10} 芳基，其視需要具有(i)1 或 2 個視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基或(ii)1 至 3 個鹵素原子，

(3') C_{1-6} 烷基-羰基，

(4') 視需要具有 1 個鹵素原子或 C_{1-6} 烷氧基之 C_{6-10} 芳基-羰基，

(5') C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(6') C_{6-10} 芳基-胺甲醯基，

(7') 視需要具有 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基之雜環基，該 C_{1-6} 烷基視需要具有 1 至 3 個鹵素原子，

(8') C_{6-10} 芳基氧基，

(9') 羧基，

(10') 氰基，以及

(11') 視需要具有 1 個 C_{6-10} 芳基之 C_{1-6} 烷氧基，

(3) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷基等。

(1) R^{AA1} 及 R^{AA2} 為相同或相異且各為氫原子或取代基。關於取代基，可述及類似於上述環 A 之取代基者。

關於 R^{AA1}，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

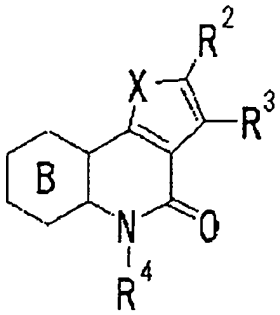
關於 R^{AA2}，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

或者，

(2) R^{AA1} 及 R^{AA2} 彼此鍵結以形成視需要具有取代基之 5 至 7 員環。關於“視需要具有取代基之 5 至 7 員環”，可述及類似於上述環 A 之“視需要具有取代基之 5 至 7 員

環”。5至7員環在可取代位置視需要具有可取代數目之取代基。

在一具體實施例中，在上述化合物(I’’’)中，較佳為下式所示之化合物(I’)



(I’)

其中，X、R^2及R^3係如上述所定義者，環B為視需要具有取代基之6員環，以及R^4為氫原子或視需要具有取代基之烴基，其中R^{AA1}及R^{AA2}彼此鍵結以形成視需要具有取代基之6員環。

以下詳細解釋化合物(I’)。

X、R^2、R^3及R^4係如上述所定義者。

在式(I’)中，R^2的較佳例子包括

(A) 視需要具有1或2個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基、1-乙基丙基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(1’) 鹵素原子(例如：氟原子)，

(2’) 氰基，

(3’) 胺基，

(4’) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)，

(5’) 視需要具有1個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：

二甲基胺基、二乙基胺基、二-異丙基胺基），

（6'）C_{1-6}烷氧基-羰基胺基（例如：第三丁氧基羰基胺基），

（7'）羥基，

（8'）二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基（例如：二乙基胺甲醯基），

（9'）5至7員環狀胺甲醯基（例如：1-吡咯啶基羰基），

（10'）雜環基（例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌吡基、1-嗎啉基、N-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡吡基、2-呋喃基、2-四氫呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基），其視需要具有1個

（a）羥基、

（b）視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基（例如：甲基、乙基）、

（c）酮基、

（d）C_{1-6}烷氧基-羰基（例如：第三丁氧基羰基）、或

（e）視需要具有1個選自C_{1-6}烷基-羰基氧基（例如：甲基羰基氧基）及羥基的取代基之C_{1-6}烷基-羰基（例如：甲基羰基），

（11'）C_{1-6}烷氧基-羰基（例如：乙氧基羰基），

（12'）視需要具有1個羥基之C_{3-6}環烷基（例如：環丙基、環己基），

(13') C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、異丙氧基)、

(14') C_{2-6}炔基(例如：乙炔基)、

(15') 視需要具有1或2個C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)之C_{6-10}芳基(例如：苯基)、

(16') 胺甲醯基、以及

(17') 視需要具有1個選自下列取代基之C_{1-6}烷基-羰基-胺基(例如：甲基羰基胺基)

(a) C_{1-6}烷基-羰基-氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(c) 羥基，

(2) C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環己基)或1,2,3,4-四氫伸萘基(例如：1,2,3,4-四氫伸萘-1-基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(1') 視需要具有1個選自下列取代基之胺基

(a) C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，及

(b) 視需要具有1個羥基或C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)之C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，

(2') 羥基，

(3') 羧基，

(4') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基)，

(5') 視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：乙基胺甲醯基)，

(6') C_{1-6}烷基(例如：甲基)，其視需要具有1個羥基、

以及

(7') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)，

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(4) 雜環基(例如：3-氮雜環丁烷基、3-吡咯啶基、4-哌啶基、2-四氫呋喃基、3-氮雜環庚烷基、4-氮雜環庚烷基、四氫噻喃-4-基、四氫哌喃-4-基)，其視需要具有1至4個選自下列之取代基

(1') C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)，其視需要具有1至5個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、

(b) 羥基、以及

(c) 鹵素原子，

(2') 視需要具有1個選自下列之取代基之C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基、乙基羰基、異丙基羰基、異丁基羰基)

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(b) 羥基、

(c) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(d) C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)、以及

(e) 胺基，

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，

(4') 視需要具有1個選自下列之取代基之5或6員芳香族雜環基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-

噻唑基、4-嘧啶基）

（a）視需要具有1至3個鹵素原子（例如：氟原子）之 C_{1-6} 烷基（例如：甲基），

（b）氰基，

（c）胺甲醯基，

（d）C_{1-6} 烷氧基（例如：甲氧基），以及

（e）C_{1-6} 烷基-胺甲醯基（例如：甲基胺甲醯基），

（5'）酮基，

（6'）C_{1-6} 烷基-胺甲醯基（例如：乙基胺甲醯基），

（7'）C_{1-6} 烷基-磺醯基（例如：甲基磺醯基），

（8'）視需要具有1個選自下列之取代基之 C_{6-10} 芳基（例如：苯基）

（a）羥基、

（b）氰基、以及

（c）C_{1-6} 烷基-磺醯基（例如：甲基磺醯基），

（9'）雜環基-羰基（例如：2-吡咯啶基羰基、2-四氫呋喃基羰基），以及

（10'）C_{6-10} 芳基氧基-羰基（例如：苯氧基羰基），

(B) 5至7員環狀胺甲醯基（例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌啡基羰基、1-高哌啡基羰基、N-嗎啉基羰基、硫代N-嗎啉基羰基），其視需要具有1個選自下列之取代基

(1) C_{1-6} 烷基（例如：甲基、乙基），其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、

(b) 胺基、

(c) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(d) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(2) 視需要具有1個C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基)之胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡啶基)，

(5) 視需要具有1個選自下列之取代基之C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)、

(c) 胺基、

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)、

(e) 二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基)、以及

(f) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，

(6) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(7) 酮基，以及

(C) 與5至7員環(例如：環已烷環、苯環、1,3-二氧雜環戊烯環)稠合之5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-哌啶基羰基)。

在式(I')中，R^3的較佳例子包括羥基，其視需要具有(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丁基)，其視需要具有

1 個

(a) C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)、

(b) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、或

(c) 雜環基(例如：4-吡啶基、N-嗎啉基、2-四氫呋喃基)，或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)

[較佳為經下列取代之羥基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丁基)，其視需要具有 1 個

(a) C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)、

(b) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、或

(c) 雜環基(例如：4-吡啶基、N-嗎啉基、2-四氫呋喃基)，或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)]。

在式中(I')，R^4的較佳例子包括

(1) 氫原子，

(2) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、異戊基、2-乙基丁基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環己基)，

(2') C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其視需要具有(i) 1 個視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷氧

基(例如：甲氧基)或(ii) 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子、氯原子)，

(3') C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基、第三丁基羰基)，

(4') C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，

(5') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(6') C_{6-10}芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)，

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-吡咯基、2-咪唑基、2-呋喃基、2-四氫呋喃基)，其視需要具有 1 或 2 個 C_{1-6}烷基(例如：甲基)，該 C_{1-6}烷基視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)，

(8') C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基)，

(9') 羧基，

(10') 氰基，以及

(11') 視需要具有 1 個 C_{6-10}芳基(例如：苯基)之 C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)，以及

(3) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷基(例如：乙基)。

環 B 為視需要具有取代基之 6 員環。關於“視需要具有取代基之 6 員環”之“6 員環”，可述及

(1) 同素環(例如：環己烷、環己烯、環己二烯、苯)，以及

(2) 雜環(例如：哌啶、哌吡、嗎啉、硫代嗎啉、吡啶、吡吡、嘧啶、嗒吡、三吡、哌喃、二氫哌喃、四氫哌喃)。

環 B 可具有之取代基的例子包括

(1) 上述取代基群組 A，

(2) 視需要具有 1 至 3 個選自上述取代基群組 A 之取代基的 C_{1-6} 烷基等，以及在可取代之位置可存在可取代數目之取代基。

關於環 B，較佳為視需要具有取代基之環己烯環、視需要具有取代基之苯環、或視需要具有取代基之吡啶環，且更佳為環己烯環、視需要具有 1 個鹵素原子(例如：氟原子)之苯環或吡啶環。特別是，較佳為苯環及吡啶環。

化合物(I')中，較佳為化合物其中，

環 B 為視需要具有取代基之 6 員環，

X 為 O、S 或 N(C_{1-6}烷基)，

R^2為視需要具有取代基之胺甲醯基，

R^3為視需要具有 C_{1-6}烷基之羥基，該 C_{1-6}烷基視需要具有取代基，以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之 C_{1-6}烷基。

較佳化合物(I')之具體的例子包括下述。

[化合物(I'-1)]

化合物(I')，其中，

X 為 O、S 或 N(C_{1-6}烷基)(特別是 N(甲基))；

R^2為

(A) 視需要具有 1 或 2 個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基)，其視需要具有 1 個選自下列之取

代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)，

(2') 氰基，

(3') 胺基，

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)，

(5') 視需要具有 1 個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基)，

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)，

(7') 羥基，

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：二乙基胺甲醯基)，

(9') 5 至 7 員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基)，

(10') 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌吩基、1-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基)，其視需要具有 1 個

(a) 羥基，或

(b) 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，以及

(11') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

(2) C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 胺基、以及

(2') 羥基，

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(4) 雜環基(例如：3-吡咯啶基、4-哌啶基)，其視需要具有1個C_{1-6}烷基(例如：甲基)，該C_{1-6}烷基視需要具有1或2個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(b) 羥基，或

(B) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-高哌啉基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)，以及

(b) 胺基，

(2) 胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基)，以及

(5) C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(c) 胺基、以及

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)；

R^3 為視需要具有 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)之羥基，該 C_{1-6} 烷基視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基(例如：乙氧基)；

R^4 為

(1) 氫原子，或

(2) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基)，

(2') 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)之 C_{6-10} 芳基(例如：苯基)，

(3') C_{1-6} 烷基-羰基(例如：第三丁基羰基)，

(4') C_{6-10} 芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，

(5') C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

(6') C_{6-10} 芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)，

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基)，

(8') C_{6-10} 芳基氧基(例如：苯氧基)，以及

(9') 羧基；以及

環 B 為苯環。

[化合物(I'-2)]

化合物(I')，其中，

X 為 O、S 或 N(C_{1-6} 烷基)(特別是 N(甲基))；

R^2 為

(A) 視需要具有 1 或 2 個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基)，其視需要具有 1 或

2個選自下列之取代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)，

(2') 氰基，

(3') 胺基，

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)，

(5') 視需要具有1個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基)，

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)，

(7') 羥基，

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：二乙基胺甲醯基)，

(9') 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基)，

(10') 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌吩基、1-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基)，其視需要具有1個(a)羥基或(b)視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，

(11') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，以及

(12') C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，

(2) C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(1') 胺基、以及

(2') 羥基，

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(4) 雜環基(例如：3-吡咯啶基、4-哌啶基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{1-6}烷基(例如：甲基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(b) 羥基，

(2') C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、以及

(b) 羥基，

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，以及

(4') 5 或 6 員芳香族雜環基(例如：4-吡啶基)，或

(B) 5 至 7 員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-高哌啡基羰基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、以及

(b) 胺基，

(2) 胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基)，以及

(5) C_{1-6} 烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)、

(c) 胺基、以及

(d) C_{1-6} 烷基胺基(例如：異丙基胺基)；

R^3 為羥基，其視需要具有

(1) 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基(例如：乙氧基)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)

[較佳為，經下列取代之羥基

(1) 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基(例如：乙氧基)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)]；

R^4 為

(1) 氫原子，或

(2) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基)、

(2') 視需要具有 1 個 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)之 C_{6-10} 芳基(例如：苯基)、

(3') C_{1-6}烷基-羰基(例如：第三丁基羰基)、

(4') C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)、

(5') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)、

(6') C_{6-10}芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)、

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基)、

(8') C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基)、以及

(9') 羧基；以及

環B為環己烯環或苯環(特別是苯環)。

[化合物(I'-3)]

化合物(I')其中，

X為O、S或N(C_{1-6}烷基)(特別是N(甲基))；

R^2為

(A) 視需要具有1或2個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基、1-乙基丙基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)，

(2') 氰基，

(3') 胺基，

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)，

(5') 視需要具有1個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基、二-異丙基胺基)，

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)、

(7') 羥基，

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：二乙基胺甲醯基)，

(9')5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基)，

(10') 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啡基、1-嗎啉基、N-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡啡基、2-呋喃基、2-四氫呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)，其視需要具有1個

(a) 羥基，

(b) 視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，

(c) 酮基，

(d) C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，或

(e) C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有1個選自C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)及羥基的取代基，

(11') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

(12') 視需要具有1個羥基之C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環己基)，

(13') C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、異丙氧基)，

(14') C_{2-6}炔基(例如：乙炔基)，

(15') C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其視需要具有1或2

個 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)，

(16') 胺甲醯基，以及

(17') C_{1-6} 烷基-羰基-胺基(例如：甲基羰基胺基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(a) C_{1-6} 烷基-羰基-氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(b) C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(c) 羥基，

(2) C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基、環己基)或 1,2,3,4-四氫伸萘基(例如：1,2,3,4-四氫伸萘-1-基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 視需要具有 1 個選自下列取代基之胺基

(a) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)、以及

(b) C_{1-6} 烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有 1 個羥基或 C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(2') 羥基、

(3') 羧基、

(4') C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基)、

(5') 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如：乙基胺甲醯基)、

(6') 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基)、以及

(7') C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)、

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(4) 雜環基(例如：3-氮雜環丁烷基、3-吡咯啶基、4-哌啶基、2-四氫呋喃基、3-氮雜環庚烷基、4-氮雜環庚烷基、四氫噻喃-4-基、四氫哌喃-4-基)，其視需要具有1至4個選自下列之取代基

(1') C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)，其視需要具有1至5個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、

(b) 羥基、以及

(c) 鹵素原子，

(2') C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基、乙基羰基、異丙基羰基、異丁基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、

(b) 羥基、

(c) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(d) C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)、以及

(e) 胺基，

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，

(4') 5或6員芳香族雜環基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻唑基、4-嘧啶基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：甲基)、

(b) 氰基、

(c) 胺甲醯基、

(d) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(e) C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：甲基胺甲醯基)、

(5') 酮基，

(6') C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：乙基胺甲醯基)，

(7') C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)，

(8') C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) 氰基、以及

(c) C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：甲基磺醯基)，

(9') 雜環基-羰基(例如：2-吡咯啶基羰基、2-四氫呋喃基羰基)，以及

(10') C_{6-10}芳基氧基-羰基(例如：苯氧基羰基)，

(B) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌呾基羰基、1-高哌呾基羰基、N-嗎啉基羰基、N-硫代嗎啉基羰基)，其視需要具有1個選自下列的基團

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、

(b) 胺基、

(c) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、以及

(d) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(2) 視需要具有1個C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基)之胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡啶基)，

(5) C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)、

(c) 胺基、

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)、

(e) 二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基)、以及

(f) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，

(6) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(7) 酮基，或

(C) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-哌啶基羰基)，其與5至7員環(例如：環已烷環、苯環、1,3-二氧雜環戊烯環)稠合；

R^3為羥基，其視需要具有

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丁基)，其視需要具有1個

(a) C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)、

(b) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、或

(c) 雜環基(例如：4-吡啶基、N-嗎啉基、2-四氫呋喃基)、或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)，

[較佳為經下列基團取代之羥基

(1) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丁基)，其視需要具有 1 個

(a) C_{1-6} 烷氧基(例如：乙氧基)、

(b) C_{6-10} 芳基(例如：苯基)、或

(c) 雜環基(例如：4-吡啶基、N-嗎啉基、2-四氫呋喃基)，或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基)]；

R^4 為

(1) 氫原子，

(2) C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、異戊基、2-乙基丁基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基、環己基)、

(2') C_{6-10} 芳基(例如：苯基)，其視需要具有(i) 1 個視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)或(ii) 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子、氯原子)，

(3') C_{1-6} 烷基-羰基(例如：甲基羰基、第三丁基羰基)，

(4') C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，

(5') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基)，

(6') C_{6-10}芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)，

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-吡咯基、2-咪唑基、2-呋喃基、2-四氫呋喃基)，其視需要具有1或2個C_{1-6}烷基(例如：甲基)，該C_{1-6}烷基視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)，

(8') C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基)，

(9') 羧基，

(10') 氰基，以及

(11') 視需要具有1個C_{6-10}芳基(例如：苯基)之C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)，或

(3) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：乙基)；以及

環B為環己烯環、視需要具有1個鹵素原子(例如：氟原子)之苯環、或吡啶環(特別是苯環及吡啶環)。

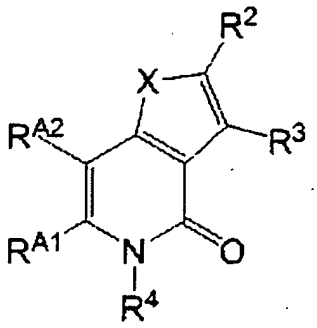
[化合物(I'-4)]

N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺；

N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺；

或其鹽。

在另一具體實施例中，上述化合物(I'''')中，較佳為下式所示之化合物(I'')



(I")

其中，X、R^2、R^3及R^4係如上述所定義者，且R^{A1}及R^{A2}為相同或相異且各為氫原子或取代基。

以下詳細描述化合物(I'')。

X、R^2、R^3及R^4係如上述所定義者。

在式(I'')中，R^2的較佳例子為

(A) 視需要具有 1 或 2 個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)，

(2') 氰基，

(3') 胺基，

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)，

(5') 視需要具有 1 個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基)，

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺

基），

（7’）羥基，

（8’）二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基（例如：二乙基胺甲醯基），

（9’）5至7員環狀胺甲醯基（例如：1-吡咯啶基羰基），

（10’）雜環基（例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啡基、1-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-四氫呋喃基），其視需要具有1個

（a）羥基、或

（b）視需要具有1個羥基之C_{1-6}烷基（例如：甲基、乙基），

（11’）C_{1-6}烷氧基-羰基（例如：乙氧基羰基），以及

（12’）C_{3-6}環烷基（例如：環己基），

（2）C_{3-6}環烷基（例如：環己基），其視需要具有1或2個選自下列之取代基

（1’）胺基、以及

（2’）羥基，

（3）C_{6-10}芳基（例如：苯基），以及

（4）雜環基（例如：3-吡咯啶基、4-哌啶基、S-氧離子基-四氫噻喃-4-基），其視需要具有1個選自下列之取代基

（1’）C_{1-6}烷基（例如：甲基），其視需要具有1或2個選自下列之取代基

（a）C_{6-10}芳基（例如：苯基）、以及

（b）羥基，

(2')C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、以及

(b) 羥基，

(3')C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)，以及

(4') 5或6員芳香族雜環基(例如：4-吡啶基)，或

(B) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-高哌啡基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1)C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、以及

(b) 胺基，

(2) 胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基)，以及

(5)C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b)C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(c) 胺基、以及

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)。

在式(I'')中，R^3的較佳例子為羥基，其視需要具有

(1) 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基)，或

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基)

[較佳為經下列基團取代之羥基

(1) 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)]。

在式(I'')中，R^4的較佳例子為

(1) 氫原子，或

(2) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1') C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)，

(2') C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其視需要具有(i) 1或2個C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)或(ii) 1至3個鹵素原子(例如：氯原子)，

(3') C_{1-6}烷基-羰基(例如：第三丁基羰基)，

(4') C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，其視需要具有1個鹵素原子(例如：氯原子)或C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)，

(5') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

(6') C_{6-10}芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)，

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基)，

(8') C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基)，以及

(9') 羧基；以及

R^{A1}為氫原子或C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)。

R^{A1}及R^{A2}為相同或相異且各為氫原子或取代基。關於取代基，可述及類似於上述環A之取代基者。

關於R^{A1}，氫原子或C_{1-6}烷基為較佳。

關於R^{A2}，氫原子或C_{1-6}烷基為較佳。

化合物(I'')中，較佳為化合物其中，

X為O、S或N(C_{1-6}烷基)，

R^2為視需要具有取代基之胺甲醯基，

R^3為視需要具有C_{1-6}烷基之羥基，該C_{1-6}烷基視需要具有取代基，

R^{A1}為氫原子或C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)，

R^{A2}為氫原子或C_{1-6}烷基(例如：甲基)，以及

R^4為氫原子或視需要具有取代基之C_{1-6}烷基。

較佳化合物(I'')的具體例子包括下列。

[化合物(I''-1)]

化合物(I'')其中，

X為O、S或N(C_{1-6}烷基)(特別是N(甲基))；

R^2為

(A) 視需要具有1或2個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基

丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)、

(2') 氰基、

(3') 胺基、

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)、

(5') 視需要具有 1 個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基)、

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)、

(7') 羥基、

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：二乙基胺甲醯基)、

(9') 5 至 7 員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基)、

(10') 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啡基、1-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基)，其視需要具有 1 個

(a) 羥基、或

(b) 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、

(11') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)、以及

(12') C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，

(2) C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 胺基、以及

(2') 羥基，

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(4) 雜環基(例如：3-吡咯啶基、4-哌啶基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1') C_{1-6}烷基(例如：甲基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(b) 羥基、

(2') C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、以及

(b) 羥基、

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)、以及

(4') 5或6員芳香族雜環基(例如：4-吡啶基)，或

(B) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-高哌啡基羰基)，其視需要具有1個選自下列的基團

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、以及

(b) 胺基，

(2) 胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基)，以及

(5) C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(c) 胺基、以及

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)；

R^3為羥基，其視需要具有

(1) 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)

[較佳為經下列取代之羥基

(1) 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子(例如：氟原子)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)]；

R^4為

(1) 氫原子、或

(2) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1') C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)、

(2') 視需要具有1個C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)之C_{6-10}芳基(例如：苯基)、

(3') C_{1-6}烷基-羰基(例如：第三丁基羰基)、

(4') C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)、

(5') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)、

(6') C_{6-10}芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)、

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基)、

(8') C_{6-10}芳基氧基(例如：苯氧基)、以及

(9') 羧基；

R^{A1}為氫原子或C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)；以及

R^{A2}為氫原子或C_{1-6}烷基(例如：甲基)。

[化合物(I''-2)]

化合物(I'')其中，

X為O、S或N(C_{1-6}烷基)(特別是N(甲基))；

R^2為

(A) 視需要具有1或2個選自下列取代基之胺甲醯基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基丁基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(1') 鹵素原子(例如：氟原子)、

(2') 氰基、

(3') 胺基、

(4') C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)、

(5') 視需要具有 1 個羥基之二-C_{1-6}烷基胺基(例如：二甲基胺基、二乙基胺基)、

(6') C_{1-6}烷氧基-羰基胺基(例如：第三丁氧基羰基胺基)、

(7') 羥基、

(8') 二-C_{1-6}烷基-胺甲醯基(例如：二乙基胺甲醯基)、

(9') 5 至 7 員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基)、

(10') 雜環基(例如：1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基、1-吡唑基、1-咪唑基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌咔基、1-嗎啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-四氫呋喃基)，其視需要具有 1 個

(a) 羥基、或

(b) 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、

(11') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)、以及

(12') C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，

(2) C_{3-6}環烷基(例如：環己基)，其視需要具有 1 或 2 個選自下列之取代基

(1') 胺基、以及

(2') 羥基，

(3) C_{6-10}芳基(例如：苯基)，以及

(4) 雜環基(例如：3-吡咯啶基、4-哌啶基、S-氧離子基-四氫噻喃-4-基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{1-6}烷基(例如：甲基)，其視需要具有1或2個選自下列之取代基

(a) C_{6-10}芳基(例如：苯基)、以及

(b) 羥基，

(2') C_{1-6}烷基-羰基(例如：甲基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) C_{1-6}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)、以及

(b) 羥基，

(3') C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：第三丁氧基羰基)、以及

(4') 5或6員芳香族雜環基(例如：4-吡啶基)，或

(B) 5至7員環狀胺甲醯基(例如：1-吡咯啶基羰基、1-哌啶基羰基、1-高哌啡基羰基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(1) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有1個選自下列之取代基

(a) 雜環基(例如：1-吡咯啶基、苯并二氧雜環戊烯-5-基)、以及

(b) 胺基，

(2) 胺基，

(3) N-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基-羰基)胺基(例如：N-乙醯基-N-乙基胺基)，

(4) 雜環基(例如：1-吡咯啶基)，以及

(5) C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、丙醯基)，其視需要具

有 1 個選自下列之取代基

(a) 羥基、

(b) C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)、

(c) 胺基、以及

(d) C_{1-6}烷基胺基(例如：異丙基胺基)；

R^3為羥基，其視需要具有

(1) 視需要具有 1 個 C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基)、或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基)

[較佳為經下列取代之羥基

(1) 視需要具有 1 個 C_{1-6}烷氧基(例如：乙氧基)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)、或

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如：氟原子)之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)]；

R^4為

(1) 氫原子、或

(2) C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基)，其視需要具有 1 個選自下列之取代基

(1') C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)，

(2') C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其視需要具有(i) 1 或 2 個 C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基)或(ii)1 至 3 個鹵素原子(例如：氯原子)，

(3') C_{1-6}烷基-羰基(例如：第三丁基羰基)，

(4') C_{6-10} 芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，其視需要具有 1 個鹵素原子(例如：氯原子)或 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基)，

(5') C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

(6') C_{6-10} 芳基-胺甲醯基(例如：苯基胺甲醯基)，

(7') 雜環基(例如：2-吡啶基)，

(8') C_{6-10} 芳基氧基(例如：苯氧基)，以及

(9') 羧基；

R^{A1} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基)；以及

R^{A2} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如：甲基)。

[化合物(I''-3)]

3-乙氧基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺；

N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺；

6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺；

或其鹽。

當化合物(I)為鹽，此類鹽的例子包括金屬鹽、銨鹽、與有機鹼的鹽、與無機酸的鹽、與有機酸的鹽、與鹼性或

酸性胺基酸的鹽等。金屬鹽的較佳例子包括鹼金屬鹽諸如：鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽諸如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。與有機鹼的鹽的較佳例子包括與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等的鹽。與無機酸的鹽的較佳例子包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的鹽。與有機酸的鹽的較佳例子包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等的鹽。與鹼性胺基酸的鹽的較佳例子包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等的鹽，以及與酸性胺基酸的鹽的較佳例子包括與天門冬胺酸、麩胺酸等的鹽。

其中，醫藥上可接受之鹽為較佳。例如，當化合物具有酸性官能基時，可述及無機鹽諸如：鹼金屬鹽(例如：鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如：鈣鹽、鎂鹽等)等、銨鹽等，以及當化合物具有鹼性官能基時，可述及例如與無機酸諸如：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的鹽，或與有機酸諸如：乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等的鹽。

以下描述本發明化合物之製造方法。

於下列各製造方法中，當進行烷化反應、醯胺化反應(縮合反應)、酯化反應、還原反應、還原胺化反應、胺化反應、鹵化反應、氧化反應等時，根據已知方法進行這些

反應。此等方法的例子包括 Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989)、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc.(1989)等等中所述之方法。根據已知方法進行保護反應及脫保護反應，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc.(1999) 中所述的方法或其類似方法。

以下解釋在下列反應中所使用之一般名詞所指的溶劑。

“醇類”的例子包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、第三丁基醇等。

“醚類”的例子包括二乙基醚、二異丙基醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等。

“酯類”的例子包括乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸第三丁酯等。

“烴類”的例子包括苯、甲苯、二甲苯、環已烷、己烷、戊烷等。

“醯胺類”的例子包括 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺等。

“鹵化烴類”的例子包括二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、四氯乙烯、氯苯等。

“腈類”的例子包括乙腈、丙腈等。

“酮類”的例子包括丙酮、2-丁酮等。

“有機酸類”的例子包括甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙

酸、甲磺酸等。

“芳香胺類”的例子包括吡啶、2,6-二甲基吡啶、喹啉等。

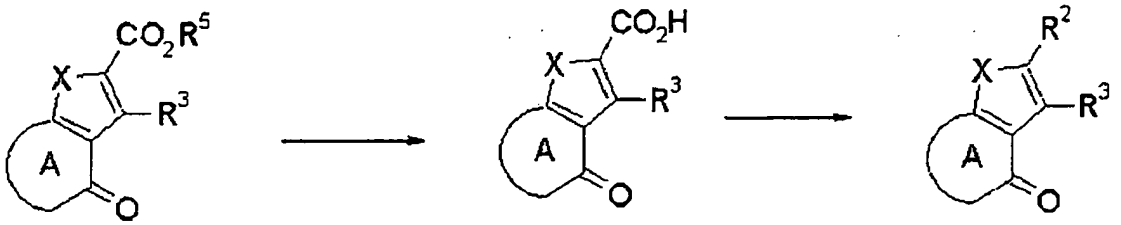
“亞碸類”的例子包括二甲基亞碸等。

在本製造方法中，起始材料化合物及製造中間物可為鹽類。關於此等鹽，可述及類似於上述化合物(I)的鹽類者。

可例如藉由下列所示之[方法 A]或其類似方法製造化合物(I)。

[方法 A]

化合物(III)經水解且所得之化合物(II)與胺經縮合，藉以可製造化合物(I)。



(III) (II) (I)

其中，R^5為 C_{1-6}烷基或苯甲基，而其他符號係如上述所定義者。

R^5之 C_{1-6}烷基的例子包括甲基、乙基等，較佳為乙基。

根據以下所示之化合物(IIIa)及化合物(IIIb)的製造方法可製造化合物(III)。

在酸性或鹼性環境下且於不會不利地影響反應的溶劑中藉由水解可將化合物(III)轉換成化合物(II)。特別地，當 R^5為苯甲基時，可使用在不會不利地影響反應的溶劑中之催化氫化反應。

關於用於水解之酸，可述及鹽酸、硫酸等，而關於鹼，可述及氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等。其量對於每 1 莫耳的化合物(III)，一般為 1 至 20 莫耳當量、較佳為 1 至 10 莫耳當量。

用於催化氫化反應之觸媒的例子包括 Raney 鎳、氧化鉑、或在活性碳之鈀、釕、銠、銥等、硫酸鋇、碳酸鈣等。其量對於每 1 莫耳的化合物(III)，一般為 0.01 至 1 莫耳當量、較佳為 0.05 至 0.5 莫耳當量。

關於氫的來源，可使用氫、環己烯、肼、甲酸銨等。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、醇類、烴類、酮類、腈類、醯胺類、酯類、水等，較佳為醇類、醚類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 100℃、較佳為 20 至 60℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時、較佳為 1 至 48 小時。

化合物(II)及胺的縮合反應，可在不會不利地影響反應的溶劑中及使用例如：縮合劑而進行。

在此反應中所使用之胺可與化合物(II)的羧基縮合以形成 R^2 之“視需要具有取代基之胺甲醯基”。此等胺可為商業上可獲得者，或可從對應之起始材料化合物以本身已知的方法製造。

縮合劑的例子包括碳二亞胺(carbodiimide)(例如：二環己基碳二亞胺(DCCD)、水溶性碳二亞胺(WSCD)等)、磷酸酯(例如：氰基膦酸二乙酯、氯膦酸二乙酯、二苯基偶磷基

疊氮等)、BOP 試劑(1H-苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶并鏻六氟磷酸鹽(PyBOP))、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、羰基二咪唑等，較佳為 WSCD。

所用之各胺及縮合劑的量對於每 1 莫耳的化合物(II)，一般為 1 至 10 莫耳當量、較佳為 1 至 2 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、酮類、腈類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

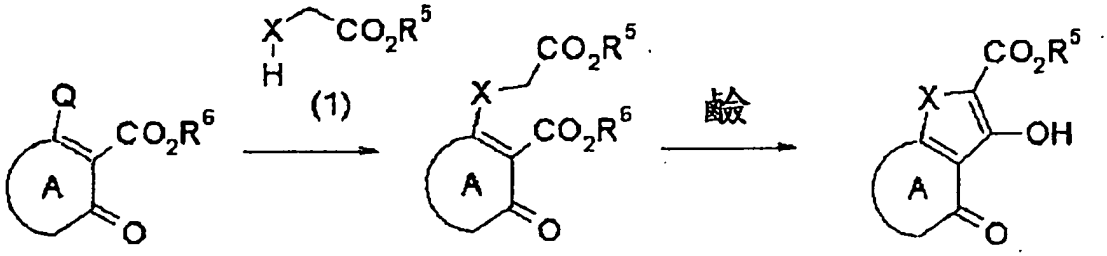
反應溫度一般為 0 至 100℃、較佳為 20 至 60℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時、較佳為 1 至 48 小時。

在化合物(III) 中，可以例如以下所示之[方法 B]或其類似方法製造化合物(IIIa)，其中，R^3為羥基。

[方法 B]

化合物(V)與化合物(1)反應且以鹼處理所得之化合物(IV) 以獲得化合物(IIIa)。



(V) (IV) (IIIa)

其中，Q 為離去基，R^6為 C_{1-6}烷基，而其他符號係如上述所定義者。

Q 之離去基的例子包括鹵素原子(例如：氯、溴、碘)、視需要經鹵化之 C_{1-6}烷基磺醯基氧基(例如：甲基磺醯基氧

基、乙基磺醯基氧基、三氟甲基磺醯基氧基)、視需要具有 C_{1-6} 烷基之 C_{6-10} 芳基磺醯基氧基(例如：苯磺醯基氧基、4-甲苯磺醯基氧基)、甲基甦基、甲烷磺醯基等，較佳為鹵素原子。

R^6 之 C_{1-6} 烷基的例子包括甲基、乙基等。

可根據以下所示之化合物(Va)及化合物(Va-2)的製造方法製造化合物(V)。

可在鹼存在下（如需要）及在不會不利地影響反應的溶劑中進行化合物(V)及化合物(1)的反應。

化合物(1)可為商業上可獲得者，或可從對應之起始材料化合物以本身已知的方法製造。

所使用之化合物(1)的量對於每 1 莫耳的化合物(V)，一般為 1 至 20 莫耳當量、較佳為 1 至 10 莫耳當量。如需要所使用的鹼的例子包括氫化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶等。其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(V)，一般為 1 至 20 莫耳當量、較佳為 2 至 10 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、醇類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 100℃，較佳為 20 至 90℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 48 小時。

在不會不利地影響反應的溶劑中使用鹼可轉換化合物

(IV)成為化合物(IIIa)。

鹼的例子包括甲醇鈉、乙醇鈉、氫氧化鈉、三乙胺等，且其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(IV)，一般為 1 至 20 莫耳當量、較佳為 2 至 10 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 100℃，較佳為 20 至 90℃。

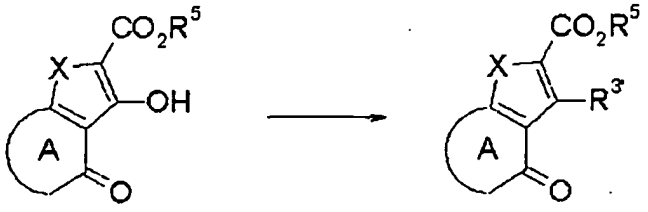
反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 48 小時。

不需要單離化合物(IV)，可直接轉換化合物(V)成為化合物(IIIa)。

在化合物(III)中，可例如藉由以下所示之[方法 C]或其類似方法製造化合物(IIIb)，其中，R^3 為視需要具有取代基之烷氧基。

[方法 C]

化合物(IIIa)與鹵化烷基、硫酸酯、視需要經鹵素原子取代之甲烷磺酸酯等反應以得到化合物(IIIb)。



(IIIa) (IIIb)

其中，$R^{3'}$ 為視需要具有取代基之烷氧基，而其他符號係如上述所定義者。

$R^{3'}$ 之“視需要具有取代基之烷氧基”指涵蓋於 R^3 之

“視需要具有取代基之羥基”中的“經視需要具有取代基之烷基取代之羥基”。

在鹼存在下且於不會不利地影響反應的溶劑中，可進行化合物(IIIa)與鹵化烷基、硫酸酯、視需要經鹵素原子取代之甲烷磺酸酯等之間的反應。

用於此反應中之鹵化烷基、硫酸酯及視需要經鹵素原子取代之甲烷磺酸酯可烷化化合物(IIIa)之羥基以形成$R^{3'}$之“視需要具有取代基之烷氧基”。此等鹵化烷基、硫酸酯、硫酸酯及視需要經鹵素原子取代之甲烷磺酸酯可為商業上可獲得者，或可從對應之起始材料化合物以本身已知的方法製造。

所用之鹵化烷基等的量對於每1莫耳的化合物(IIIa)，一般為1至3莫耳當量，較佳為1至2莫耳當量。所用之鹼的例子包括甲醇鈉、乙醇鈉、碳酸銫、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等，且其所使用的量對於每1莫耳的化合物(IIIa)，一般為1至5莫耳當量、較佳為1至3莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

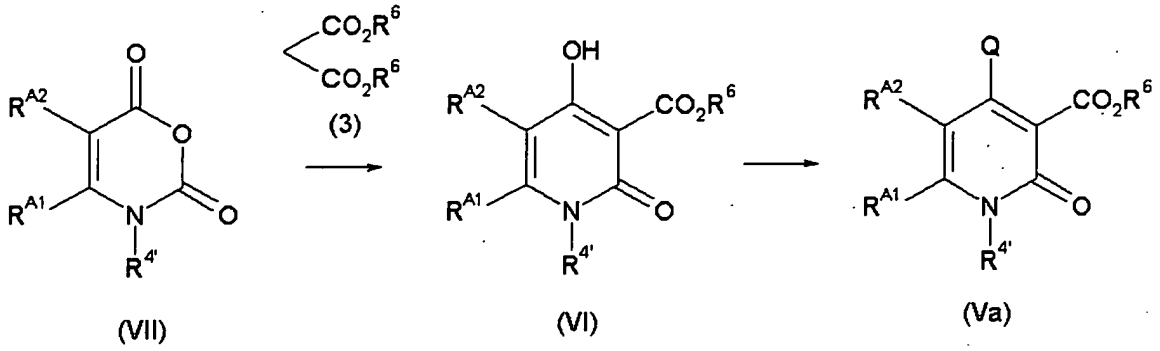
反應溫度一般為0至100℃，較佳為20至90℃。

反應時間一般為0.5至100小時，較佳為1至48小時。

化合物(V)中，可例如藉由以下所示之[方法 D]或其類似方法製造 2-酮基菸鹼酸酯(Va)其中，環 A 為吡啶環或稠合吡啶環。

[方法 D]

化合物(VII)與丙二酸酯(3)反應且所得之化合物(VI)的羥基經轉換成離去基 Q 以得到化合物(Va)。



(VII) (VI) (Va)

其中，$R^{4'}$為視需要具有取代基之烴基，而其他符號係如上述所定義者。

關於 $R^{4'}$之“視需要具有取代基之烴基”，可述及類似於 R^4之“視需要具有取代基之烴基”者。

在鹼存在下且於不會不利地影響反應的溶劑中可進行化合物(VII)與丙二酸酯(3)的反應。

丙二酸酯(3)可為商業上可獲得者，或可從對應之起始材料化合物以本身已知的方法製造。

所使用之丙二酸酯(3)的量對於每 1 莫耳的化合物(VII)，一般為 1 至 2 莫耳當量，較佳為 1 至 1.5 莫耳當量。所使用的鹼的例子包括氫化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、DBU 等，且其所使用的量對於

每 1 莫耳的化合物(VII)，一般為 1 至 10 莫耳當量、較佳為 1 至 5 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、酮類、腈類、醯胺類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 100℃，較佳為 0 至 80℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 48 小時。

可藉由例如使用鹵化劑及磺醯化劑，在不會不利地影響反應的溶劑中或不需要溶劑且如需要在鹼存在下進行化合物(VI)之羥基轉換成離去基 Q。

鹵化劑的例子包括亞硫醯氯、磷醯氯、五氯化磷、三溴化磷等。

所使用之鹵化劑的量對於每 1 莫耳的化合物(VI)，一般為 1 至 20 莫耳當量，較佳為 2 至 10 莫耳當量。

反應溫度一般為 0 至 130℃、較佳為 20 至 130℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時、較佳為 1 至 48 小時。

磺醯化劑的例子包括三氟甲磺酸酐、甲烷磺醯鹵化物、苯磺醯鹵化物等，且其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(VI)，一般為 1 至 2 莫耳當量，較佳為 1 至 1.5 莫耳當量。如需要所使用的鹼的例子包括三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶等且其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(VI)，一般為 2 至 5 莫耳當量，較佳為 2 至 3 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、

烴類、醇類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為-10至100℃，較佳為0至60℃。

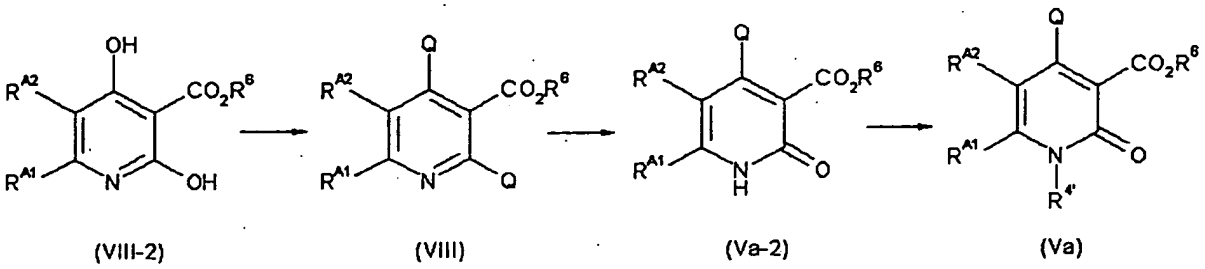
反應時間一般為0.5至100小時，較佳為1至48小時。

可以已知的方法例如，在 Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 12, pages 565-572(1975)中所述之方法，合成在[方法 D]中作為起始材料之化合物(VII)。

同樣，可藉由以下所示之[方法 E]或其類似方法製造化合物(Va)。

[方法 E]

化合物(VIII-2)的羥基轉換成離去基 Q，且所得之化合物(VIII)經水解以得到化合物(Va-2)。此化合物(Va-2)與鹵化烴等反應以得到化合物(Va)。



其中，各符號係如上述所定義者。

根據在上述[方法 D]中之化合物(Va)的合成方法製造化合物(VIII)。所使用之鹵化劑及磺醯化劑的量如需要可增加。

例如可在一旦以乙醯氧基或烷氧基取代離去基 Q 之後，或直接在鹼性環境或酸性環境下，於不會不利地影響反應的溶劑中進行化合物(VIII)的水解。

當離去基 Q 一旦經乙醯氧基或烷氧基取代時，可使用例如：乙酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉等且其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(VIII)，一般為 1 至 20 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

對於在酸性環境下直接水解，可使用例如：乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸等作為酸。

對於在鹼性環境下直接水解，可使用例如：氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液等作為鹼。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、水等，較佳為醚類、醯胺類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 130℃，較佳為 20 至 130℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 48 小時。

可在不會不利地影響反應的溶劑中或不需要溶劑，如需要在鹼存在下，藉由反應化合物(Va-2)與如式 $R^{4'}$-Q' 所示之化合物(其中，$R^{4'}$ 為上述所定義者且 Q' 為離去基)轉換化合物(Va-2)成為化合物(Va)。

Q' 之離去基的例子包括鹵素原子(例如：氯、溴、碘)、視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基磺醯基氧基(例如：甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、三氟甲基磺醯基氧基)、視需要具有 C_{1-6} 烷基之 C_{6-10} 芳基磺醯基氧基(例如：苯磺醯基氧基、4-甲苯磺醯基氧基)、甲基巯基、甲烷磺醯基等，較佳為鹵素原子。

所使用之式 $R^{4'}$-Q' 所示之化合物的量對於每 1 莫耳的化合物(Va-2)，一般為 1 至 20 莫耳當量，較佳為 2 至 10 莫耳當量。

如需要所使用之鹼的例子包括三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銫、第三丁氧化鉀、第三丁氧化鈉等，較佳為第三丁氧化鈉，且其所使用的量對於每 1 莫耳的化合物(Va-2)，一般為 2 至 5 莫耳當量，較佳為 2 至 3 莫耳當量。

較佳地，將溴化四丁基銨等加至反應。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、醯胺類、酯類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為-10 至 100℃，較佳為 0 至 60℃。

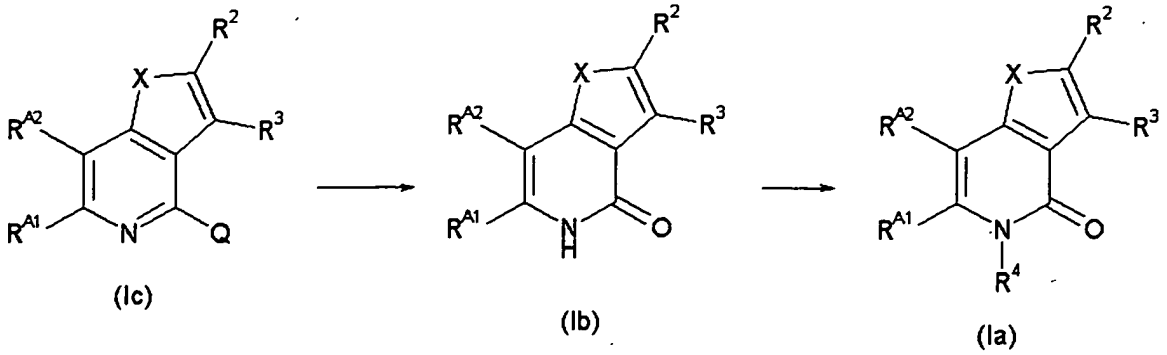
反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 48 小時。

可藉由已知的方法例如，在 Journal of Organic Chemistry, vol. 46, pages 3040-3048(1981)中所述之方法，合成在[方法 E]中作為起始材料之化合物(VIII-2)。

在化合物(I) 中，可藉由例如以下所示之[方法 F]或其類似方法製造化合物(Ia)及化合物(Ib)。

[方法 F]

可從化合物(Ic)藉由根據[方法 E]之反應產生化合物(Ib) 及化合物(Ia)。



其中，各符號係如上述所定義者。

可根據[方法 E]中從化合物(VIII)至化合物(Va-2)的反應進行從化合物(Ic)至化合物(Ib)的反應。

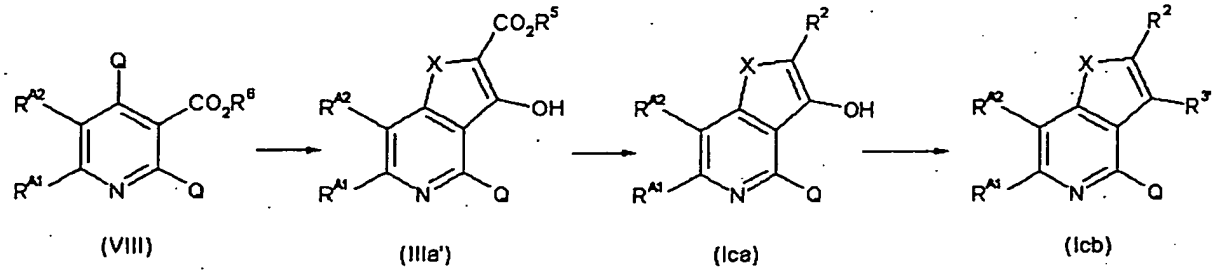
可根據[方法 E]中從化合物(Va-2)至化合物(Va)的反應進行從化合物(Ib)至化合物(Ia)的反應。

可根據以下所示之化合物(Ica)及化合物(Icb)的製造方法製造化合物(Ic)。

在化合物(Ic)中，可藉由例如以下所示之[方法 G]或其類似方法製造化合物(Ica)(其中，R^3 為羥基)及化合物(Icb)(其中，R^3 為視需要具有取代基之烷氧基)(在下式(Icb)中由 $R^{3'}$ 所示)。

[方法 G]

可藉由根據[方法 A]、[方法 B]及[方法 C]的反應從化合物(VIII)製造化合物(Ica)及化合物(Icb)。



其中，各符號係如上述所定義者。

可根據[方法 B]進行從化合物(VIII)至化合物(IIIa')

的反應。

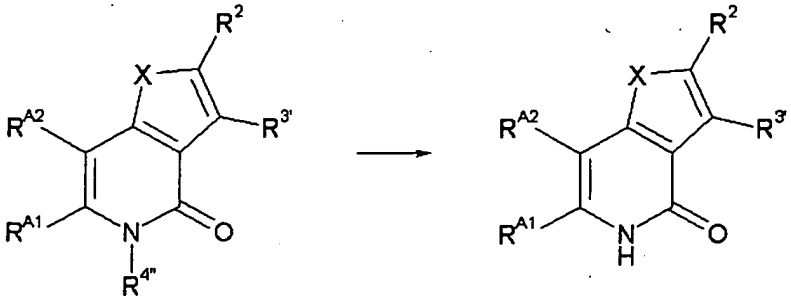
可根據[方法 A]進行從化合物(IIIa')至化合物(Ica)的反應。

可根據[方法 C]進行從化合物(Ica)至化合物(Icb)的反應。

同樣，可藉由例如以下所示之[方法 H]或其類似方法製造化合物(Ib)。

[方法 H]

化合物(Ib)中，可從來自化合物(Ia)中之化合物(Id)(其中，R^3為視需要具有取代基之烷氧基(在下式(Id)中由$R^{3'}$所示)且 R^4為視需要具有取代基之苯甲醯甲基、甲氧基甲基、4-甲氧基苯甲基或2,4-二甲氧基苯甲基(在下式(Id)中由$R^{4''}$所示))移除$R^{4''}$而製造化合物(Ib')(其中，R^3為視需要具有取代基之烷氧基(在下式(Ib')中由$R^{3'}$所示))。



其中，$R^{4''}$為視需要具有取代基之苯甲醯甲基、甲氧基甲基、4-甲氧基苯甲基或2,4-二甲氧基苯甲基，而其他符號係如上述所定義者。

當 $R^{4''}$為視需要具有取代基之苯甲醯甲基時，可例如在金屬諸如：鋅等存在下，於酸性環境下，在不會不利地

影響反應的溶劑中進行化合物(Id)轉換成化合物(Ib')。所使用的鋅的量對於每1莫耳的化合物(Id)，一般為1至20莫耳當量，較佳為1至10莫耳當量。關於酸，使用鹽酸、硫酸等。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、水等，較佳為醚類、醯胺類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為20至120℃，較佳為20至100℃。

反應時間一般為0.5至100小時，較佳為1至24小時。

當$R^{4''}$為甲氧基甲基時，可在不會不利地影響反應的溶劑中，酸性環境下進行化合物(Id)轉換成化合物(Ib')。關於酸，可使用鹽酸、硫酸等。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、水等，較佳為醚類、醯胺類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為0至120℃，較佳為20至60℃。

反應時間一般為0.5至100小時，較佳為1至24小時。

當$R^{4''}$為4-甲氧基苯甲基時，可在不會不利地影響反應的溶劑中，強酸環境下進行化合物(Id)轉換成化合物(Ib')。關於酸，可使用三氟乙酸、三氟甲磺酸等。在此例中，可以對於每1莫耳的化合物(Id)，一般為1至20莫耳當量，較佳為1至5莫耳當量的量使用苯甲醚作為陽離子

捕捉劑。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類等，較佳為醚類及醯胺類。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為 0 至 120℃，較佳為 20 至 60℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 24 小時。

當 $R^{4''}$ 為 2,4-二甲氧基苯甲基時，可在不會不利地影響反應的溶劑中，氧化劑諸如：硝酸二銨鈰(IV)(CAN)、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等存在下進行化合物(Id)轉換成化合物(Ib')。

所使用之氧化劑的量對於每 1 莫耳的化合物(Id)，一般為 1 至 20 莫耳當量，較佳為 1 至 5 莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、水等，較佳為醚類、腈類、醯胺類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

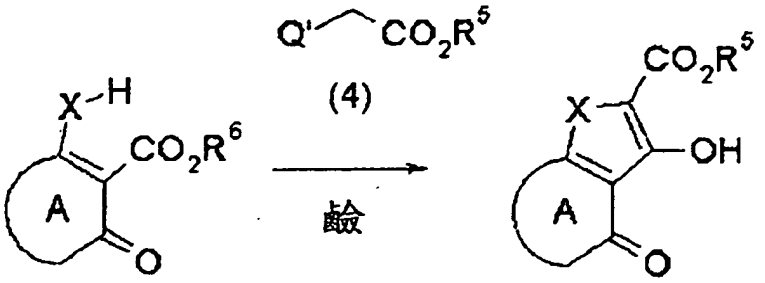
反應溫度一般為 0 至 120℃，較佳為 20 至 60℃。

反應時間一般為 0.5 至 100 小時，較佳為 1 至 24 小時。

同樣，可例如藉由以下所示之[方法 I]或其類似方法製造化合物(IIIa)。

[方法 I]

化合物(Vb)與化合物(4)反應以得到化合物(IIIa)。



(Vb) (IIIa)

其中，Q'為離去基，而其他符號係如上述所定義者。

Q'之離去基的例子包括類似於上述 Q 的離去基者，較佳為鹵素原子。

化合物(4)可為商業上可獲得的試劑，或可以本身已知的方法合成。

可藉由已知的方法，例如在 Journal of Chemical Society of Japan, vol. 46, pages 3849-3853(1973)中所述之方法，合成在[方法 I]中為起始材料之化合物(Vb)例如：6-胺基-2,4-二酮基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-羧酸酯衍生物等。例如，可藉由已知的方法，例如在 Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 27, pages 839-843(1990)中所述之方法，合成 2-巯基-4-酮基-1,4-二氫喹啉-3-羧酸酯衍生物等。

可在不會不利地影響反應的溶劑中，鹼存在下進行化合物(Vb)及化合物(4)之間的反應。

所使用之化合物(4)的量對於每 1 莫耳的化合物(Vb)，一般為 1 至 3 莫耳當量，較佳為 1 至 2 莫耳當量。鹼的例子包括甲醇鈉、乙醇鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡

啶等且其所使用的量對於每1莫耳的化合物(Vb)，一般為2至5莫耳當量，較佳為2至3莫耳當量。

不會不利地影響反應的溶劑的例子可述及包括醚類、烴類、醇類、酮類、腈類、醯胺類、水等，較佳為醚類、醯胺類及水。上述溶劑可用適當比例以混合物的方式使用兩種或更多種。

反應溫度一般為20至120℃，較佳為20至100℃。

反應時間一般為0.5至100小時，較佳為1至24小時。

亦可對化合物(I)施用本身已知的手段，導入取代基及轉換官能基來製造落入本發明範疇內之化合物。對於取代基的轉換，可使用已知的習知方法。可述及例如，藉由水解酯來轉換成羧基、藉由羧基的醯胺化來轉換成胺甲醯基、藉由羧基的還原來轉換成羥基甲基、藉由羰基的還原或烷化來轉換成醇化合物、羰基的還原性胺化、羰基的肟化、胺基的醯化、脲化、磺醯化或烷化、藉由胺置換及胺化活性鹵素、藉由還原的硝基安化、羥基的烷化、羥基的置換及胺化等。當在導入取代基及轉換官能基期間存在導致非目標反應的反應性取代基時，如需要，事先以本身已知的手段導入保護基團至反應性取代基，且在目標反應後以本身已知的手段移除保護基團，藉以亦可製造落入本發明範疇之化合物。

在上述製造方法中，當起始化合物或本發明之化合物具有胺基、羧基、羥基或巰基作為取代基時，可在這些基團導入一般用於胜肽化學等之保護基。在各反應圖的任何

步驟中可根據習知方法移除保護基團。

可以本身已知的手段諸如：相轉移、濃縮、溶劑萃取、分餾、液態轉換、結晶、再結晶、層析術等單離及純化化合物(I)。當獲得呈游離化合物之化合物(I)，可以本身已知的方法或其類似方法將之轉換成所欲之鹽。相反地，當獲得呈鹽之化合物，可以本身已知的方法或其類似方法將之轉換成游離狀態或其他所欲之鹽。

可使用化合物(I)作為前藥。化合物(I)的前藥表示在活體中之生理環境下藉由因為酵素、胃酸等導致的反應轉換成化合物(I)的化合物，即藉由因酵素導致的氧化、還原、水解等轉換成化合物(I)之化合物、藉由因胃酸導致的水解等轉換成化合物(I)之化合物等。

化合物(I)的前藥可為藉由將化合物(I)中之胺基經醯化、烷化或磷酸化所獲得之化合物(例如：藉由將化合物(I)之胺基經二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啶基甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化或第三丁基化所獲得之化合物)；藉由將化合物(I)中之羥基經醯化、烷化、磷酸化或硼化所得之化合物(例如：藉由將本發明化合物(I)中之羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、反丁烯二醯基化、丙胺醯化或二甲基胺基甲基羰基化所得之化合物)；藉由將化合物(I)中之羧基經酯化或醯胺化所得之化合物(例如：藉由將化合物(I)中之羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基

酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己基氧基羰基乙基酯化或甲基醯胺化所得之化合物)等。可藉由本身已知的方法從化合物(I)製造這些化合物之任一者。

化合物(I)的前藥亦可為在諸如 IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)所述之生理環境下轉換成化合物(I)之化合物。

當化合物(I)具有異構物諸如：光學異構物、立體異構物、位置異構物、轉動異構物等，任何異構物及其混合物均涵蓋在化合物(I)中。例如，當化合物(I)具有光學異構物時，從消旋物解析之光學異構物亦涵蓋在化合物(I)中。可以本身已知的合成手段或分離手段(濃縮、溶劑萃取、管柱層析術、再結晶等)獲得此等異構物作為獨立產物。

化合物(I)可為晶體，且單一晶體及晶體混合物兩者均涵蓋在化合物(I)中。可根據本身已知的結晶方法藉由結晶製造晶體。

化合物(I)亦可為共晶體。

化合物(I)亦可為水合物、非水合物、溶劑合物或非溶劑合物，均可涵蓋於化合物(I)中等。

標記同位素(例如：^{2}H、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I 等)之化合物亦涵蓋在化合物(I)中。

本發明化合物(I)或其鹽，或其前藥(在本說明書中有

時縮寫為“本發明之化合物”)與例如人類 Smo 蛋白質互相作用且改變其立體結構，藉以抑制與在細胞質中涉及訊息傳遞之蛋白質形成複合物且抑制 Hedgehog 訊息傳遞系統。或者，本發明之化合物與人類 Smo 蛋白質互相作用且直接抑制人類 Smo 蛋白質與涉及細胞質中 Hedgehog 訊息傳遞系統的蛋白質形成複合物，藉以抑制 Hedgehog 訊息傳遞系統。或者，本發明之化合物與 Smo 蛋白質的位置(例如，經涉及 Hedgehog 訊息傳遞系統之蛋白質修飾的磷酸化位置等)互相作用，藉以抑制修飾諸如：Smo 的磷酸化等且抑制 Hedgehog 訊息傳遞系統。

可測量 Hedgehog 訊息傳遞系統的抑制，例如，藉由根據實驗例 1 之螢光強度，量化連接至 Gli 結合位置的下游之報告子基因表現程度的減少。或者，可藉由定量 PCR 方法等量化在細胞萃取物中 Gli-1 mRNA 的表現來測量。可例如，藉由將螢光標記之環巴胺及測試化合物結合至表現 Smo 的細胞、測量細胞的螢光程度、且與未添加測試化合物者比較數值發現減少，可確認抑制以 Smo 為目標之 Hedgehog 訊息的化合物。

因此，本發明之化合物係有用於作為哺乳動物(例如：小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)之 Smo 抑制劑。本發明之化合物係有用於作為藥劑，諸如：預防或治療可能受 Smo 影響之疾病例如：癌症[例如：結腸直腸癌(例如：結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺傳非息肉性結腸直腸癌、胃腸道基質瘤等)、肺癌(例

如：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤等)、間皮瘤、胰臟癌(例如：胰管癌、胰臟內分泌腫瘤等)、咽癌、喉頭癌、食道癌、胃癌(例如：乳突狀腺癌、黏液腺癌、腺鱗癌等)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例如：侵襲性乳管乳癌、原位導管癌、發炎性乳癌等)、卵巢癌(例如：卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤等)、睪丸腫瘤、前列腺癌(例如：激素依賴性前列腺癌、非激素依賴性前列腺癌等)、肝癌(例如：肝細胞癌、原發性肝癌、肝外膽管癌等)、甲狀腺癌(例如：髓質性甲狀腺癌等)、腎癌(例如：腎細胞癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌等)、子宮癌(例如：子宮頸癌、子宮體的癌症、子宮肉瘤等)、腦瘤(例如：神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、松果體星狀細胞瘤、毛狀星狀細胞瘤、瀰漫性星狀細胞瘤、退行性星狀細胞瘤、腦垂體腺瘤等)、視網膜胚細胞瘤、皮膚癌(例如：基底細胞癌、惡性黑色素瘤等)、肉瘤(例如：橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、軟組織肉瘤等)、惡性骨腫瘤、膀胱癌、血癌(例如：多發性骨髓瘤、白血病、惡性淋巴瘤、何杰金氏症(Hodgkin's disease)、慢性骨髓增殖性疾病等)、不明原發性癌症等]的藥劑、癌症生長抑制劑、癌症轉移抑制劑、細胞凋亡促進劑等。其中，本發明之化合物對例如：腦瘤、皮膚癌、肺癌、胰臟癌、膽管癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、肉瘤及乳癌有效。特別是，本發明之化合物對神經膠質瘤、神經管胚細胞瘤、基底細胞腫瘤、小細胞肺癌、胰臟癌、膽管癌、前列腺癌、

食道癌、胃癌、結腸直腸癌、橫紋肌肉瘤及乳癌有效。

本發明之化合物可呈其原態或與醫藥上可接受之載劑呈混合物，口服投予或腸胃外投予。

用於口服投予的本發明化合物的劑型為例如：錠劑(包括糖包衣錠劑、膜包衣錠劑)、丸劑、顆粒劑、粉末劑、囊劑(包括軟囊劑、微囊劑)、糖漿、乳劑、懸浮液等，而用於腸胃外投予的劑型為例如：注射液、注射劑、滴液、栓劑等。此外，本發明化合物有效於藉由結合化合物及適當鹼來製造持續釋放製劑(例如：丁酸的聚合物、羥乙酸的聚合物、丁酸-羥乙酸的共聚物、丁酸的聚合物及羥乙酸的聚合物的混合物、聚甘油脂肪酸酯等)。

關於製造上述劑型中之本發明化合物的方法，可利用一般用於相關領域中之已知的製造方法。當製造上述劑型時，如製造需要，適當地添加適當量的添加劑諸如：一般用於製藥領域中的賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等。

當製備本發明之化合物為錠劑時，例如，可藉由添加賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等製造，而當欲製備丸劑或顆粒劑時，可藉由添加賦形劑、結合劑、崩解劑等製造。當欲製備粉末劑或囊劑時，可藉由添加賦形劑等製備，當欲製備糖漿，可藉由添加甜味劑等製備，而當欲製備乳劑或懸浮液時，可藉由添加懸浮劑、界面活性劑、乳化劑等製備。

賦形劑的例子包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、蔗糖、

微晶纖維素、粉末化甘草、甘露醇、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣等。

結合劑的例子包括5至10重量%的澱粉液態糊、10至20重量%的阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1至5重量%的黃著膠溶液、羧基甲基纖維素溶液、藻酸鈉溶液、甘油等。

崩解劑的例子包括澱粉、碳酸鈣等。

潤滑劑的例子包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、精製滑石等。

甜味劑的例子包括葡萄糖、果糖、轉化糖、山梨醇、木糖醇、甘油、單糖漿等。

界面活性劑的例子包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯80、山梨醇酐單脂肪酸酯、硬脂酸-40-聚烴氧基酯(polyoxyl 40 stearate)等。

懸浮劑的例子包括阿拉伯膠、藻酸鈉、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、膨潤土(bentonite)等。

乳化劑的例子包括阿拉伯膠、黃著膠、明膠、聚山梨醇酯80等。

再者，當製造本發明之化合物成上述劑型時，如需要可添加適當量之典型用於製備領域中之著色劑、防腐劑、芳香劑、調味劑、安定劑、增稠劑等。

關於注射液，述及靜脈內注射液以及皮下注射液、皮內注射液、肌肉內注射液、滴液等，而關於持續釋放製劑，述及離子穿透經皮吸收劑等。

藉由本身已知的方法或溶解、懸浮或乳化本發明之化

合物於無菌水性液體或油性液體來製備此等注射液。關於注射液的水性液體，可述及生理食鹽水、含葡萄糖或其他輔助藥物(例如：D-山梨醇、D-甘露醇、氯化鈉等)等的等張溶液，且可與適當的助溶劑諸如：醇類(例如：乙醇)、多元醇類(例如：丙二醇、聚乙二醇)、非離子界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80、HCO-50)等組合使用。關於油性液體，可述及芝麻油、大豆油等，其可與助溶劑諸如：苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等組合使用。此外，可混合緩衝液(例如：磷酸鹽緩衝液、乙酸鈉緩衝液)、舒緩劑(例如：氯化苯二甲烴銨、鹽酸普卡因(procaine hydrochloride)等)、安定劑(例如：人類血清白蛋白、聚乙二醇等)、防腐劑(例如：苯甲醇、酚等)等。經製備之注射液一般充填於安瓿中。

儘管本發明化合物在本發明藥劑中的含量隨著醫藥製劑的類型而異，其相對於整個製劑一般為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 2 至 85 重量%，更佳為約 5 至 70 重量%。

儘管在本發明藥劑中之添加劑的含量隨著醫藥製劑的類型而異，其相對於整個製劑一般為 約 1 至 99.9 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

本發明之化合物為安定且低毒性，且可安全使用。儘管每日的劑量隨著患者的情況及體重、化合物種類、投予途徑等而異，在例如，口服投予至患者以治療癌症的例子中，每日給予成人的劑量(體重約 60 kg)以活性成分(本發明之化合物)計為約 1 至 1000 mg，較佳為約 3 至 300 mg，更佳為約 10 至 200 mg，其可以單次投予或以每日 2 或 3

次投予而給藥。

當腸胃外投予本發明之化合物時，其一般為呈液態(例如：注射液)形式投予。儘管劑量隨著投予個體、目標器官、症狀、投予方法等而異，其相對於 1 kg 的體重，呈注射液的類型計為例如，約 0.01 mg 至約 100 mg，較佳為約 0.01 至約 50 mg，更佳為約 0.01 至約 20 mg，其較佳以靜脈內注射液給藥。

可與其他藥品同時使用本發明之化合物。更具體地，可與醫藥物諸如：激素治療劑、化療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體的作用之醫藥劑等一起使用本發明之化合物。以下，可與本發明化合物組合使用之藥品簡稱為伴隨藥品。

“激素治療劑”的例子包括磷雌酚(fosfestrol)、己烯雌酚(diethylstylbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、醋酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、醋酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、達那唑(danazol)、烯丙雌醇(allylestrenol)、孕三烯酮(gestrinone)、美帕曲星(mepartricin)、雷洛西芬(raloxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、左美洛昔芬(levormeloxifene)、抗動情素(例如：檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)等)、避孕藥製劑、美雄烷(mepitiostane)、睪內

酯酮(testrolactone)、氨魯米特(aminoglutethimide)、LH-RH 促效劑(例如：醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、布舍瑞林(buserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)等)、屈洛昔芬(droloxifene)、環硫雄醇(epitiostanol)、磺酸炔雌醇(ethinylestradiol sulfonate)、芳香化酶(aromatase)抑制劑(例如：法倔唑(fadrozole)鹽酸鹽、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(retrozole)、依西美坦(exemestane)、伏氯唑(vorozole)、福美斯坦(formestane)等)、抗雄性素(例如：氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicartamide)、尼魯米特(nilutamide)等)、5α-還原酶抑制劑(例如：非那甾胺(finasteride)、愛普列特(epristeride)等)、促腎上腺皮質激素藥物(例如：地塞米松(dexamethasone)、波尼松龍(prednisolone)、倍他米松(betamethasone)、曲安奈德(triamcinolone)等)、雄性素合成抑制劑(例如：阿比特龍(abiraterone)等)、類視色素及阻止類視色素代謝的藥品(例如：利阿唑(liarozole)等)、甲狀腺激素、及其 DDS(藥品傳遞系統)製劑等。

“化療劑”的例子包括烷化藥劑、抗代謝物、抗癌抗生素、衍生自植物的抗癌藥劑等。

“烷化劑”的例子包括氮芥、氮芥-N-氧化物鹽酸鹽、氯醯丁基(chlorambutyl)、環磷酸醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、塞替派(thiotepa)、卡波醌(carboquone)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosylate)、白消安(busulfan)、尼莫司汀(nimustine)鹽酸鹽、二溴甘露醇

(mitobronitol)、美法侖(melphalan)、達卡巴仁(dacarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、雌莫司汀磷酸鈉(sodium estramustine phosphate)、三伸乙基蜜胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、哌泊溴烷(pipobroman)、依托格魯(etoglucid)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、米鉑(miboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、草酸鉑(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、氨莫司汀(ambamustine)、二溴螺胺(dibrospidium)鹽酸鹽、福莫司汀(fotemustine)、皮尼莫司汀(prednimustine)、嘌嘧替派(pumitepa)、苯達莫司汀(ribomustin)、替莫唑胺(temozolomide)、曲奧舒凡(treosulphan)、曲磷胺(trophosphamide)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿多來新(adozelesin)、半胱胺亞硝脲(cystemustine)、比折來新(bizelesin)、其 DDS(藥品傳遞系統) 製劑等。

“抗代謝物”的例子包括巯嘌呤、6-巯嘌呤核糖苷(6-mercaptopurine riboside)、硫基肌苷(thioinosine)、甲氨喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、依諾他濱(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、安西他濱(ancitabine)鹽酸鹽、5-FU 藥物(例如：氟尿嘧啶(fluorouracil)、替加氟(tegafur)、UFT、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、加洛西

他畢(gallocitabine)、依密特氟(emmitefur)、卡培他濱(capecitabine)等)、氨基蝶呤(aminopterine)、奈拉濱(nelzarabine)、菊白葉酸鈣(leucovorin calcium)、泰步依得(tabloid)、布魯托辛(butocine)、亞葉酸鈣(calcium folinate)、左亞葉酸鈣(levofolinate calcium)、克拉曲濱(cladribine)、乙嘧替氟(emitefur)、氟拉達濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、噴司他丁(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、碘苷(idoxuridine)、米托胍腙(mitoguazone)、賽歐普林(thiazophrine)、氨莫司汀(ambamustine)、苯達莫司汀(bendamustine)、其 DDS 製劑等。

“抗癌抗生素”的例子包括放線菌素 D(actinomycin-D)、放線菌素 C、絲裂黴素 C(mitomycin-C)、色黴素 A3(chromomycin-A3)、博來黴素(bleomycin)鹽酸鹽、硫酸博來黴素、硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)、柔紅黴素(daunorubicin)鹽酸鹽、阿黴素(doxorubicin)鹽酸鹽、阿克拉黴素(aclarubicin)鹽酸鹽、吡喃阿黴素(pirarubicin)鹽酸鹽、表阿黴素(epirubicin)鹽酸鹽、新制黴菌素(neocarzinostatin)、米拉黴素(mithramycin)、肉瘤霉素(sarcomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、米托坦(mitotane)、佐柔黴素(zorubicin)鹽酸鹽、米托蒽醌(mitoxantrone)鹽酸鹽、依達比星(idarubicin)鹽酸鹽、

其 DDS 製劑等。

“衍生自植物的抗癌藥劑”的例子包括依托泊甙(etoposide)、磷酸依托泊甙、硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)、硫酸長春地辛(vindesine sulfate)、替尼泊甙(teniposide)、太平洋紫衫醇、多烯紫衫醇(docetaxel)、維諾理賓(vinorelbine)、其 DDS 製劑等。

“免疫治療劑(BRM)”的例子包括溶鏈菌製劑(picibanil)、雲芝素(krestin)、西佐喃(sizofiran)、香菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、介白素、巨噬細胞集落刺激因子、顆粒球集落刺激因子、紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、短小棒狀桿菌(*Corynebacterium parvum*)、左旋咪唑(levamisole)、多醣 K、丙考達唑(procodazole)、抗-CTLA4 抗體等。

“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用的藥劑”中之“細胞生長因子”的例子包括任何促進細胞增殖的物質，其正常為具有不超過 20,000 分子量的胜肽，且其能夠在低濃度藉由結合至受體而呈現其活性，包括(1)EGF(表皮生長因子)或實質上具有與 EGF 相同活性的物質[例如：TGF-α 等]、(2)胰島素或實質上具有與胰島素相同活性的物質[例如：胰島素、IGF(類胰島素生長因子)-1、IGF-2、等]、(3) FGF(纖維母細胞生長因子)或實質上具有與 FGF 相同活性的物質[例如，酸性 FGF、鹼性 FGF、KGF(角質細胞生長因子)、FGF-10、等]、以及(4)其他細胞生長因

子[例如，CSF(集落刺激因子)、EPO(紅血球生成素)、IL-2(介白素-2)、NGF(神經生長因子)、PDGF(血小板衍生性生長因子)、TGFβ(轉變生長因子β)、HGF(肝細胞生長因子)、VEGF(血管內皮生長因子)、細胞分裂因子(heregulin)、血管生成素(angiopoietin)等]。

“細胞生長因子受體”的例子包括任何能夠結合至上述細胞生長因子的受體，包括 EGF 受體、細胞分裂因子受體(HER3 等)、胰島素受體、IGF 受體-1、IGF 受體-2、FGF 受體-1 或 FGF 受體-2、VEGF 受體、血管生成素受體(Tie2 等)、PDGF 受體等。

關於“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑”，使用 EGF 抑制劑、TGFα 抑制劑、細胞分裂因子抑制劑、胰島素抑制劑、IGF 抑制劑、FGF 抑制劑、KGF 抑制劑、CSF 抑制劑、EPO 抑制劑、IL-2 抑制劑、NGF 抑制劑、PDGF 抑制劑、TGFβ 抑制劑、HGF 抑制劑、VEGF 抑制劑、血管生成素抑制劑、EGF 受體抑制劑、HER2 抑制劑、HER4 抑制劑、胰島素受體抑制劑、IGF-1 受體抑制劑、IGF-2 受體抑制劑、FGF 受體-1 抑制劑、FGF 受體-2 抑制劑、FGF 受體-3 抑制劑、FGF 受體-4 抑制劑、VEGF 受體抑制劑、Tie-2 抑制劑、PDGF 受體抑制劑、Abl 抑制劑、Raf 抑制劑、FLT3 抑制劑、c-Kit 抑制劑、Src 抑制劑、PKC 抑制劑、Trk 抑制劑、Ret 抑制劑、mTOR 抑制劑、Aurora 抑制劑、PLK 抑制劑、MEK(MEK1/2)抑制劑、MET 抑制劑、CDK 抑制劑、Akt 抑制劑、ERK 抑制劑等。更具體地，使用抗 VEGF 抗體(貝

伐珠單抗(bevacizumab)等)、抗 HER2 抗體(曲妥珠單抗(Trastuzumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)等)、抗 EGFR 抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)等)、抗 VEGFR 抗體、抗 HGF 抗體、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)、厄洛替尼(Erlotinib)、鈣替尼(Gefitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、紓尼替尼(Sunitinib)、大沙替尼(Dasatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]喹唑啉(AZD-2171)、來他替尼(Lestaurtinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、卡奈替尼(Canertinib)、坦度替尼(Tandutinib)、3-(4-溴-2,6-二氟苯甲基氧基)-5-[3-[4-(1-吡咯啶基)丁基]脲基]異噻唑-4-甲醯胺(CP-547632)、阿西替尼(Axitinib)、N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-2-(吡啶-4-基甲基胺基)吡啶-3-甲醯胺(AMG-706)、尼羅替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌啡-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、西羅莫司(Temsirolimus)、依維莫司(Everolimus)、恩札奈林(Enzastaurin)、N-[4-[4-(4-甲基哌啡-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基胺基)嘧啶-2-基硫基]苯基]環丙烷甲醯胺(VX-680)、磷酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)胺甲醯基甲基]-1H-吡唑-3-基胺基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基胺基]乙基酯(AZD-1152)、4-[9-

氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并吖呯-2-基胺基]苯甲酸(MLN-8054)、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺醯基甲基]苯基]甘胺酸鈉鹽(ON-1910Na)、4-[8-環戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-酮基-5,6,7,8-四氫喋啶-2-基胺基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺(BI-2536)、5-(4-溴-2-氯苯基胺基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-羧羥胺酸 2-羥基乙基酯(AZD-6244)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺(PD-0325901)、依維莫司(Everolimus)(RAD001)等。

除了上述藥品，亦可使用 L-天門冬醯胺酶、醋葡醛內酯(aceglatone)、甲基苄肼(procarbazine)鹽酸鹽、原卟啉(protoporphyrin)-鈷複合物鹽、血卟啉汞(mercuric hematoporphyrin)-鈉、拓樸異構酶 I(topoisomerase I)抑制劑(例如：愛萊諾迪肯(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)等)、拓樸異構酶 II 抑制劑(例如：索布佐生(sobuzoxane)等)、分化誘導劑(例如，類視色素、維他命 D 等)、其他血管新生抑制劑(例如：夫馬潔林(humagillin)、鯊魚萃取物、COX-2 抑制劑等)、α-阻斷劑(例如：坦索羅辛(tamsulosin)鹽酸鹽等)、雙膦酸(例如：帕米膦酸(pamidronate)、唑來膦酸(zoledronate)等)、沙利竇邁(thalidomide)、5-氮胞核苷、地西他濱(decitabine)、蛋白酶體抑制劑(例如：硼替左米(bortezomib)等)、抗腫瘤抗體諸如：抗 CD20 抗體等、毒

素標記抗體等。

藉由結合本發明化合物及伴隨藥品，可達到優良的效果諸如：

(1) 與單獨投予本發明之化合物或伴隨藥品相比，可減少劑量，

(2) 可依據患者的情況(輕微的病例、嚴重的病例等)選擇與本發明之化合物組合之藥品，

(3) 可設定較長的治療時間，

(4) 可設計持續的治療效果，

(5) 可藉由本發明之化合物與伴隨藥品等的組合使用提供協同效果。

在本說明書中，用於組合的本發明化合物及伴隨藥品係稱為“本發明的組合劑”。

關於本發明的組合劑之使用，不限制本發明化合物與伴隨藥品之投予時間，且可同時投予本發明之化合物與伴隨藥品至投予個體，或可在不同時間投予。可根據臨床設定的劑量而決定伴隨藥品的用量，且可隨著投予個體、投予途徑、疾病、組合等適當地選擇伴隨藥品的用量。

本發明之化合物與伴隨藥品的組合使用之投予模式的例子包括下列方法：(1)同時製造本發明之化合物與伴隨藥品以得到之後投予的單一製劑。(2)分別製造本發明之化合物與伴隨藥品以得到以相同投予途徑同時投予的兩種製劑。(3)分別製造本發明之化合物與伴隨藥品以得到在不同時間以相同投予途徑投予的兩種製劑。(4)分別製造本發明

之化合物與伴隨藥品以得到以不同投予途徑同時投予的兩種製劑。(5)分別製造本發明之化合物與伴隨藥品以得到在不同時間以不同投予途徑投予的兩種製劑(例如：以本發明之化合物、伴隨藥品之順序投予或以相反順序投予)。依照伴隨藥品的臨床劑量適當地決定伴隨藥品的劑量，且隨著投予個體、投予途徑、目標疾病、症狀、組合等適當地決定本發明之化合物與伴隨藥品的比例。例如，當投予個體為人類時，相對於 1 重量份的本發明之化合物，以 0.01 至 100(重量份)使用伴隨藥品。

本發明的組合劑具低毒性，且例如，可根據本身已知的方法混合本發明之化合物及/或上述伴隨藥品與醫藥上可接受之載劑以得到醫藥組成物諸如：錠劑(包括糖包衣錠劑、膜包衣錠劑)、粉末劑、顆粒劑、囊劑(包括軟囊劑)、溶液、注射液、栓劑、持續釋放劑等，其可安全地口服或腸胃外(例如：局部、直腸、靜脈等) 投予。可以靜脈內、肌肉內、皮下或器官內投予來投予注射液或直接投予至病灶。

關於可用來製備本發明組合劑之醫藥上可接受之載劑，可述及類似於上述可用來製造本發明藥劑的醫藥上可接受之載劑者。如需要，亦可以適當量適當地使用上述可用來製造本發明藥劑的添加劑諸如：防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕潤劑等。

在本發明的組合劑中，本發明之化合物對伴隨藥品的混合比例可隨著投予個體、投予途徑、疾病等適當設定。

例如，在本發明的組合劑中的本發明化合物的含量隨著劑型而異，且其以整個製劑為基準計，通常為約 0.01 至 100 重量%、較佳為約 0.1 至 50 重量%、更佳為約 0.5 至 20 重量%。

在本發明的組合劑中的伴隨藥品含量隨著劑型而異，且其以整個製劑為基準計，通常為約 0.01 至 90 重量%、較佳為約 0.1 至 50 重量%、更佳為約 0.5 至 20 重量%。

在本發明的組合劑中的添加劑含量隨著劑型而異，且其以整個製劑為基準計，通常為約 1 至 99.99 重量%、較佳為約 10 至 90 重量%。

當分別製備本發明之化合物與伴隨藥品時，可採用相同含量。

可以本身已知的方法(一般為用於製劑製程者)製造這些製劑。

例如，本發明之化合物與伴隨藥品可和分散劑(例如：Tween 80(由 Atlas Powder, US 製造)、HCO 60(由 Nikko Chemicals 製造)、聚乙二醇、羧基甲基纖維素、藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素、糊精等)、安定劑(例如：抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等)、界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80、聚乙二醇等)、助溶劑(例如：甘油、乙醇等)、緩衝液(例如：磷酸及其鹼金屬鹽、檸檬酸及其鹼金屬鹽等)、等張劑(例如：氯化鈉、氯化鉀、甘露醇、山梨醇、葡萄糖等)、pH 調整劑(例如：鹽酸、氫氧化鈉等)、防腐劑(例如：對羥苯甲酸乙酯、苯甲酸、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、

苯甲醇等)、溶解劑(例如：濃甘油、葡甲胺等)、助溶劑(例如：丙二醇、蔗糖等)、舒緩劑(例如：葡萄糖、苯甲醇等)等一起製成水性注射液，或可溶解、懸浮或乳化於植物油諸如：橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等或助溶劑諸如：丙二醇等且製備成油性注射液，藉以提供注射液。

此外，賦形劑(例如：乳糖、蔗糖、澱粉等)、崩解劑(例如：澱粉、碳酸鈣等)、結合劑(例如：澱粉、阿拉伯膠、羧基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、羥丙基纖維素等)、潤滑劑(例如：滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000 等)等可加至本發明之化合物或伴隨藥品，且之後如需要可根據本身已知的方法壓模混合物，為了包覆味道、腸內特性或耐久性的目的，可以本身已知的方法塗佈所模製之產物以得到用於口服投予的製劑。關於塗佈劑，可使用例如，羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙二醇、Tween 80、Pluronic F68、纖維素乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、Eudoragit(甲基丙烯酸・丙烯酸共聚物，由 Rohm, DE 製造)、色素(例如：氧化鐵紅、二氧化鈦等)等。用於口服投予的製劑可為立即釋放製劑及持續釋放製劑之任一者。

再者，根據本身已知的方法，藉由混合本發明之化合物與伴隨藥品和油性物質、水性物質或水性凝膠物質可製成油性或水性固體、半固體或液體栓劑。關於上述油性物質，述及例如：較高脂肪酸的甘油酯[例如：可可脂、

關於上述苯甲酸及水楊酸的鹽類，列出例如：鹼金屬諸如：鈉、鉀等的鹽類，鹼土金屬諸如：鈣、鎂等的鹽類、銨鹽、葡甲胺鹽、與有機鹼諸如：胺丁三醇(tromethamol)等的鹽類等。

在注射液中本發明之化合物或伴隨藥品的濃度為 0.5 至 50 w/v%，較佳為約 3 至 20 w/v%。苯甲酸鹽或/及水楊酸鹽的濃度為 0.5 至 50 w/v%，較佳為約 3 至 20 w/v%。

本發明的注射液適當地含有通常用於注射液中的添加劑，例如：安定劑(例如：抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等)、界面活性劑(例如：聚山梨醇酯 80、聚乙二醇等)、助溶劑(例如：甘油、乙醇等)、緩衝液(例如：磷酸及其鹼金屬鹽、檸檬酸及其鹼金屬鹽等)、等張劑(例如：氯化鈉、氯化鉀等)、分散劑(例如：羥丙基甲基纖維素、糊精)、pH 調整劑(例如：鹽酸、氫氧化鈉等)、防腐劑(例如：對羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸等)、溶解劑(例如：濃甘油、葡甲胺等)、助溶劑(例如：丙二醇、蔗糖等)、舒緩劑(例如：葡萄糖、苯甲醇等)等。這些添加劑一般以通常用於注射液中的比例混合。

藉由添加 pH 調整劑控制注射液的 pH 值為 pH 值 2 至 12，較佳為 pH 值 2.5 至 8.0 為有利的。

藉由將本發明之化合物或伴隨藥品及如需要，苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽，及如需要，上述添加劑溶於水而獲得注射液。該等可以任何順序溶解且可以相同於在製造注射液的習知方法中的方式適當地溶解。

可有利地加熱用於注射液的水溶液，或者，例如，可以相同於對於一般注射液的方式進行過濾滅菌、高壓熱滅菌等，以提供注射液。

有利的可為用於注射液的水溶液在 100 至 121℃經高壓熱滅菌 5 至 30 分鐘。

再者，亦可製造具有抗菌特性之溶液的製劑，以致可使用其作為分開且多次投予的製劑。

[2] 持續釋放製劑或立即釋放製劑，及其製劑

如需要以膜劑諸如：水不溶物質、可膨脹聚合物等塗佈含有本發明之化合物或伴隨藥品之核所製得的持續釋放製劑為較佳。例如，用於每日一次投予型的口服投予之持續釋放製劑為較佳。

關於用於膜劑水不溶物質，列出例如：纖維素醚類諸如：乙基纖維素、丁基纖維素等，纖維素酯類諸如：纖維素乙酸酯、纖維素丙酸酯等，聚乙烯酯類諸如：乙酸聚乙烯酯、丁酸聚乙烯酯等，丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物，甲基丙烯酸甲酯共聚物，甲基丙烯酸乙氧基乙基酯/甲基丙烯酸苯丙烯醯乙酯/甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物，聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸，甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物，聚(甲基丙烯酸甲酯)，聚甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯醯胺，甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物，聚(甲基丙烯酸酐)，甲基丙烯酸環氧丙酯共聚物，特別是，丙烯酸系聚合物諸如：Eudoragit(由 Rohm Pharma 製造)諸如：Eudoragit RS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲

基氯化物甲基丙烯酸酯/乙基銨共聚物)、Eudoragit NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物)等，氫化油類諸如：氫化蓖麻油(例如：Lubri 蠟(由 FreundCorporation 製造)等)，蠟類諸如：卡拿巴蠟，脂肪酸甘油酯，石蠟等，聚甘油脂肪酸酯類等。

關於可膨脹聚合物，具有酸性解離基團且顯示 pH 依賴性膨脹之聚合物為較佳，且在酸性區域諸如：胃中顯現小膨脹而在中性區域諸如：在小腸及大腸中顯現大膨脹的具有酸性解離基團之聚合物為較佳。

關於此類具有酸性解離基團且顯示 pH 依賴性膨脹之聚合物，列出可交聯之聚丙烯酸聚合物諸如：例如，Carbomer 934P、940、941、974P、980、1342 等，聚卡波非(polycarbophil)，聚卡波非鈣(全部由 BF Goodrich 製造)，Hiviswako 103、104、105、304(全部由 Wako PureChemical Industries, Ltd.製造)等。

用於持續釋放製劑的膜劑可進一步含有親水物質。

關於親水物質，可述及例如：可含有硫酸根之多醣類諸如：普魯蘭糖(pullulan)、糊精、鹼金屬藻酸鹽等，具有羥基烷基或羧基烷基之多醣類諸如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉等，甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇等。

在持續釋放製劑的膜劑中之水不溶物質的含量為約 30 至約 90%(w/w)，較佳為約 35 至約 80%(w/w)，更佳為約 40 至約 75%(w/w)，可膨脹聚合物的含量為約 3 至約 30%

(w/w)，較佳為約 3 至約 15%(w/w)。膜劑可進一步含有親水物質，且在此例中，於膜劑中之親水物質的含量為約 50%(w/w)或更少，較佳為約 5 至約 40%(w/w)，更佳為約 5 至約 35%(w/w)。此%(w/w)示以膜劑組成物(從膜劑溶液移除溶劑(例如：水、低碳數醇類諸如：甲醇、乙醇等)所得)為基準計的重量%。

藉由製備含有下述所例示之藥品的核、之後以膜劑溶液(加熱溶解水不溶物質、可膨脹聚合物等而製備)塗佈所得之核或藉由溶解或分散核於溶劑中而製得持續釋放製劑。

I. 含藥品之核的製備

欲以膜劑塗佈之含藥品之核的類型(以下有時簡稱為核)不特別限定，且較佳為形成核為粒子諸如：顆粒或細粒。

當核由顆粒或細粒所組成時，其平均粒度較佳為約 150 至約 2000 μm，更佳為約 500 至約 1400 μm。

可藉由一般製造方法達到核的製備。例如，適合的賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、安定劑等與藥品混合，而混合物經過濕擠壓製粒法、流化床製粒法等來製備核。

在核中之藥品的含量為約 0.5 至約 95%(w/w)、較佳為約 5.0 至約 80%(w/w)、更佳為約 30 至約 70%(w/w)。

關於含於核中之賦形劑，使用例如，醣類諸如：蔗糖、乳糖、甘露醇、葡萄糖等，澱粉、結晶纖維素、磷酸鈣、玉米澱粉等。其中，較佳為結晶纖維素、玉米澱粉。

關於結合劑，使用例如：聚乙烯醇、羥丙基纖維素、

聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、Pluronic F68、阿拉伯膠、明膠、澱粉等。關於崩解劑，使用例如：羧基甲基纖維素鈣(ECG505)、交聯羧甲纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、交聯聚乙烯基吡咯烷酮(Crospovidone)、低經取代之羥丙基纖維素(L-HPC)等。其中，較佳為羥丙基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、低經取代之羥丙基纖維素。關於潤滑劑及凝結抑制劑，使用例如：滑石、硬脂酸鎂及其無機鹽，而關於潤滑劑，使用聚乙二醇等。關於安定劑，使用酸類諸如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等。

除了上述製造方法以外，亦可以例如，滾粒法(其中將藥品或藥品與賦形劑、潤滑劑等的混合物逐份加至惰性載劑粒子(為核之芯)上，一邊噴灑溶於適當溶劑(諸如：水、低碳數醇(例如：甲醇、乙醇等)等)的結合劑)、鍋塗佈法、流化床塗佈法或熔融製粒法來製備核。關於惰性載劑粒子，例如，可使用由蔗糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素或蠟所製者，且其平均粒度較佳為約 100 μm 至約 1500 μm。

為了分隔含於核中之藥品與膜劑，可以保護劑塗佈核的表面。關於保護劑，例如，使用上述親水物質、水不溶物質等。關於保護劑，較佳為使用聚乙二醇、及具有羥基烷基或羧基烷基之多醣類，更佳為使用羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素。保護劑可含有作為安定劑之酸類諸如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等，及潤滑劑諸如：滑石等。當使用保護劑時，塗佈量以核為基準計，為約 1 至約 15%(w/w)、較佳為約 1 至約 10%(w/w)、

更佳為約 2 至約 8%(w/w)。

可以一般塗佈法塗佈保護劑，且具體地，可藉由噴灑塗佈核，例如，藉由流化床塗佈法、鍋塗佈法等來塗佈保護劑。

II. 以膜劑塗佈核

藉由熱溶解上述水不溶物質及 pH 依賴性可膨脹聚合物，與親水物質，或藉由溶解或分散上述物質於溶劑中所獲得之膜劑溶液塗佈得自上述步驟 I 中之核，以得到持續釋放製劑。

關於以膜劑溶液塗佈核的方法，列出例如：噴灑塗佈法等。

適當地選擇水不溶物質、可膨脹聚合物或親水物質於膜劑溶液中之組成比例以使於經塗佈膜中的這些成分的含量分別為上述含量。

膜劑的塗佈量以核為基準計(不包括保護劑的塗佈量)，為約 1 至約 90%(w/w)，較佳為約 5 至約 50%(w/w)，更佳為約 5 至約 35%(w/w)。

關於在膜劑溶液中之溶劑，可單獨使用水或有機溶劑或使用其混合物。在使用混合物的例子中，水對於有機溶劑的混合比例(水/有機溶劑：以重量計)可於 1 至 100%的範圍內變化，且較佳為 1 至約 30%。不特別限制有機溶劑，以其溶解水不溶物質為條件，且使用例如：低碳數醇類諸如：甲基醇、乙基醇、異丙基醇、正丁基醇等，低碳數烷酮諸如：丙酮等，乙腈、氯仿、二氯甲烷等。其中，較佳

為低碳數醇類，且特佳為乙基醇與異丙基醇。較佳使用水、及水與有機溶劑的混合物作為膜劑的溶劑。在此情況中，如需要亦可將酸諸如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等加至膜劑溶液以穩定膜劑溶液。

可藉由一般塗佈方法達到噴灑塗佈的塗佈操作，且具體地，可藉由以流化床塗佈法、鍋塗佈法等塗佈膜劑溶液至核上而達成。在此情況中，如需要亦可將滑石、氧化鈦、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、輕質矽酸酐等加入作為潤滑劑，且亦可將甘油脂肪酸酯、氫化蓖麻油、檸檬酸三乙酯、十六基醇、硬脂醇等加入作為塑化劑。

以膜劑塗佈後，如需要可混合抗靜電劑諸如：滑石等。

立即釋放製劑可為液體(溶液、懸浮液、乳劑等)或固體(粒劑、丸劑、錠劑等)。關於立即釋放製劑，使用口服投予劑及腸胃外投予劑諸如：注射液等，且較佳為口服投予劑。

除了活性成分藥品以外，立即釋放製劑通常亦可含有習知用於製藥領域中之載劑、添加劑及賦形劑(以下有時簡稱為賦形劑)。不特別限制所用之賦形劑，以其為一般用為製劑賦形劑的賦形劑為條件。例如，關於口服固體製劑的賦形劑，列出乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素(Avicel PH101，由 Asahi Kasei Corporation 等製造)、粉糖、粒糖、甘露醇、輕質矽酸酐、碳酸鎂、碳酸鈣、L-半胱胺酸等，且較佳地，列出玉米澱粉及甘露醇等。該等賦形劑可單獨使用或以兩種或更多種的組合使用。賦形劑的含量以

關於此類添加劑，有使用例如：結合劑(例如：蔗糖、明膠、阿拉伯膠粉末、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、普魯蘭糖、糊精等)、潤滑劑(例如：聚乙二醇、硬脂酸鎂、滑石、輕質矽酸酐(例如：Aerosil(由 Nippon Aerosil 製造)))、界面活性劑(例如：陰離子界面活性劑諸如：烷基硫酸鈉等、非離子界面活性劑諸如：聚氧乙烯脂肪酸酯及聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等)、著色劑(例如：焦油著色物質、焦糖、氧化鐵紅、氧化鈦、核黃素)、如需要的開胃劑(例如：甜味劑、調味劑等)、吸附劑、防腐劑、濕潤劑、抗靜電劑等。再者，關於安定劑亦可加入有機酸諸如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、反丁烯二酸等。

關於上述結合劑，較佳使用羥丙基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯基吡咯烷酮等。

可根據一般製造製劑的技術，藉由混合上述成分製備立即釋放製劑，且如需要進一步捏製混合物且模製之。藉由一般使用方法例如：混合、捏製等進行上述的混合。具體地，當形成立即釋放製劑為例如粒子時，可根據相同於上述製備持續釋放製劑的核之方法的手段，藉由使用立式製粒機、通用捏製機(由 Hata Tekkosho 製造)、流化床製粒機 FD-5S(由 Powrex Corporation 製造)等混合成分，之後藉由濕擠壓製粒法、流化床製粒法等製粒混合物來製備之。

可分別將因此所得之立即釋放製劑及持續釋放製劑本

身製成產物或可分別藉由一般方法與製劑賦形劑等一起適當地製成產物，之後，可同時投予或可以組合的方式在任何投予間隔投予，或可將兩者本身製成一口服投予的製劑(例如：顆粒劑、細粒劑、錠劑、囊劑等)或者與製劑賦形劑等一起適當地製成一口服投予的製劑。亦可允許將立即釋放製劑及持續釋放製劑製成顆粒或細粒，且填充於用作為口服投予製劑的相同囊劑。

[3] 舌下、頰內或口內快速崩解劑及其製劑

舌下、頰內或口內快速崩解劑可為固體製劑諸如：錠劑等，或可為口腔黏膜貼片(膜)。

關於舌下、頰內或口內快速崩解劑，含有本發明之化合物或伴隨藥品及賦形劑之製劑為較佳。其亦可含有輔助劑諸如：潤滑劑、等張劑、親水載劑、水可分散聚合物、安定劑等。再者，為了易於吸收且增加活體內使用效率，亦可含有 β-環糊精或 β-環糊精衍生物(例如：羥基丙基-β-環糊精等)等。

關於上述賦形劑，列出乳糖、蔗糖、D-甘露醇、澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐等。關於潤滑劑，列出硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠質氧化矽等，以及特別較佳為硬脂酸鎂及膠質氧化矽。關於等張劑，列出氯化鈉、葡萄糖、果糖、甘露醇、山梨醇、乳糖、蔗糖、甘油、尿素等，且特別較佳為甘露醇。關於親水載劑，列出可膨脹親水載劑諸如：結晶纖維素、乙基纖維素、可交聯聚乙烯基吡咯烷酮、輕質矽酸酐、矽酸、磷酸二鈣、碳酸鈣等，且特別較佳為

結晶纖維素(例如：微晶纖維素等)。關於水可分散性聚合物，列出膠類(例如：黃著膠、阿拉伯膠、瓜爾膠(cyamoposis gum))、藻酸鹽(例如：藻酸鈉)、纖維素衍生物(例如：甲基纖維素、羧基甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、明膠、水溶性澱粉、聚丙烯酸(例如：卡波姆(Carbomer))、聚甲基丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚卡波非、抗壞血酸、棕櫚酸鹽類等，且較佳為羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、藻酸鹽、明膠、羧基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇等。特別地，較佳為羥丙基甲基纖維素。關於安定劑，列出半胱胺酸、硫代山梨醇、酒石酸、檸檬酸、碳酸鈉、抗壞血酸、甘胺酸、亞硫酸鈉等，且特別較佳為檸檬酸及抗壞血酸。

可藉由本身已知的方法混合本發明之化合物或伴隨藥品及賦形劑來製造舌下、頰內或口內快速崩解劑。再者如需要，可混合上述輔助劑諸如：潤滑劑、等張劑、親水載劑、水可分散聚合物、安定劑、著色劑、甜味劑、防腐劑等。藉由同時或在時間間隔下混合上述成分獲得舌下、頰內或口內快速崩解劑，之後於壓力下將混合物經錠劑製造模製。為了獲得適當的硬度，亦可允許如需要在製錠製程之前及之後，及模製後藉由使用溶劑諸如：水、醇等將材料濕潤、乾燥材料以獲得產物。

在模製成黏膜貼片(膜)的情況中，將本發明之化合物或伴隨藥品及上述水可分散聚合物(較佳為羥丙基纖維

素、羥丙基甲基纖維素)、賦形劑等溶於溶劑諸如：水等，且鑄型所得之溶液以得到膜。再者，亦可添加添加劑諸如：塑化劑、安定劑、抗氧化劑、防腐劑、著色劑、緩衝液、甜味劑等。為了給予膜適當的彈性，可含有二醇類諸如：聚乙二醇、丙二醇等，或者為了增進膜對口內黏膜內襯的黏著性，亦可含有生物黏著性聚合物(例如：聚卡波非、卡波爾(carbopol))。在鑄型中，將溶液倒至非黏著性表面上，藉由施加工具諸如：刮刀等塗開成均勻厚度(較佳為約10至1000微米)，之後乾燥溶液以形成膜。有利的為在室溫或加熱乾燥由此所形成之膜且切成所欲之面積。

關於較佳之口內快速崩解劑，有列出由包含本發明之化合物或伴隨藥品之網狀體構成的固體快速分散劑量藥劑，以及對本發明之化合物或伴隨藥品為惰性之水溶性或水擴散性載劑。從固體組成物(由將本發明之化合物或伴隨藥品溶於適當溶劑所製備的溶液所組成)昇華溶劑而獲得此網狀體。

較佳口內快速崩解劑的組成物除了本發明之化合物或伴隨藥品以外，含有基質形成劑與第二成分。

基質形成劑的例子包括明膠、糊精、動物蛋白質或植物蛋白質諸如：大豆、小麥及洋車前子(psyllium seed)蛋白質等；橡膠物質諸如：阿拉伯膠、古亞膠、洋菜、三仙膠等；多醣類；海藻酸；羧基甲基纖維素；鹿角菜膠；葡萄聚糖；果膠；合成聚合物諸如：聚乙烯基吡咯烷酮等；衍生自明膠-阿拉伯膠複合物的物質等。再者，含有醣類諸

如：甘露醇、葡萄糖、乳糖、半乳糖、海藻糖等；環醣類諸如：環糊精等；無機鹽諸如：磷酸鈉、氯化鈉及矽酸鋁等；具有2至12個碳原子的胺基酸諸如：甘胺酸、L-丙胺酸、L-天門冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-苯基丙胺酸等。

在固化之前可導入一種或多種的基質形成劑於溶液或懸浮液。除了界面活性劑以外可存在此類基質形成劑，或可存在此類基質形成劑而排除界面活性劑。基質形成劑除了形成基質以外，有助於維持本發明之化合物或伴隨藥品在溶液或懸浮液中呈擴散狀態。

組成物可含有第二成分諸如：防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、增稠劑、著色劑、pH調控劑、調味劑、甜味劑、食品味道包覆劑等。關於適當的著色劑，有列出紅色、黑色及黃色氧化鐵、及由Ellis and Everard製造之FD & C染劑諸如：FD & C藍色2號、FD & C紅色40號等。適當的調味劑的例子包括薄荷、覆盆子、甘草精、橘子、檸檬、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃、葡萄味及其組合。適當的pH調控劑的例子包括檸檬酸、酒石酸、磷酸、鹽酸及順丁烯二酸。適當的甜味劑的例子包括阿斯巴甜、醋磺內酯鉀(acesulfame K)及索馬甜等。適當的食品味道包覆劑的例子包括碳酸氫鈉、離子交換樹脂、環糊精包合化合物、吸附劑物質及微囊化無水嗎啡。

製劑含有呈通常約0.1至約50重量%、較佳為約0.1至約30重量%的量之本發明化合物或伴隨藥品，且較佳為

於約 1 至約 60 分鐘、較佳為約 1 至約 15 分鐘，更佳為約 2 至約 5 分鐘的時間範圍內可溶解 90%或更多之本發明化合物或伴隨藥品(於水中)的製劑(諸如上述舌下劑、頰內劑等)，以及在置於口腔後於 1 至 60 秒、較佳為 1 至 30 秒、更佳為 1 至 10 秒的範圍內崩解的口內快速崩解製劑。

在整個製劑中之上述賦形劑的含量為約 10 至約 99 重量%，較佳為約 30 至約 90 重量%。在整個製劑中之 β-環糊精或 β-環糊精衍生物的含量為 0 至約 30 重量%。在整個製劑中之潤滑劑的含量為約 0.01 至約 10 重量%，較佳為約 1 至約 5 重量%。在整個製劑中之等張劑的含量為約 0.1 至約 90 重量%，較佳為約 10 至約 70 重量%。在整個製劑中之親水載劑的含量為約 0.1 至約 50 重量%，較佳為約 10 至約 30 重量%。在整個製劑中之水可分散聚合物的含量為約 0.1 至約 30 重量%，較佳為約 10 至約 25 重量%。在整個製劑中之安定劑的含量為約 0.1 至約 10 重量%，較佳為約 1 至 5 重量%。上述製劑如需要可進一步含有添加劑諸如：著色劑、甜味劑、防腐劑等。

本發明的組合劑的劑量隨著本發明化合物的種類、年齡、體重、情況、藥品類型、投予方法、投予時期等而不同，且例如，對於癌症患者(成人、體重：約 60 kg)，分別就本發明之化合物或伴隨藥品而言，一日一次或一日分開多次以約 0.01 至約 1000 mg/kg/日、較佳為約 0.01 至約 100 mg/kg/日、更佳為約 0.1 至約 100 mg/kg/日、特別是約 0.1 至約 50 mg/kg/日、尤其是約 1.5 至約 30 mg/kg/

日的劑量靜脈內投予組合劑。當然，由於上述劑量隨著各種情況而異，小於上述劑量的量可能有時候也足夠，再者有時必須投予超過上述範圍的劑量。

除非不確定副作用，不然伴隨藥品的量可以任何值設定。就伴隨藥品而言，每日劑量隨著症狀的嚴重度、年齡、性別、體重、投予個體的敏感度差異、投予時期、間隔、及性質、配藥、醫藥製劑的種類、有效成分的種類等而不同，且不特別限定，而在口服投予的情況中，藥品的量為例如，每 1 kg 的哺乳動物體重通常約 0.001 至 2000 mg、較佳為約 0.01 至 500 mg、更佳為約 0.1 至 100 mg，其通常每日投予 1 次至分別 4 次。

在本發明的組合劑的投予中，僅管可同時投予伴隨藥品及本發明之化合物，但可在投予伴隨藥品後投予本發明之化合物或在投予本發明之化合物後投予伴隨藥品。當在時間間隔下投予，此間隔隨著欲投予的有效成分、藥品類型及投予方法而不同，且例如，當先投予伴隨藥品時，例示其中在投予伴隨藥品後的 1 分鐘至 3 日、較佳為 10 分鐘至 1 日、更佳為 15 分鐘至 1 小時的時間範圍內投予本發明化合物的方法。當先投予本發明化合物時，例示其中在投予本發明化合物後的 1 分鐘至 1 日、較佳為 10 分鐘至 6 小時、更佳為 15 分鐘至 1 小時的時間範圍內投予伴隨藥品的方法。

在較佳的投予方法中，例如，已模製成口服投予製劑的伴隨藥品以每日約 0.001 至 200 mg/kg 的劑量口服投

予，且約15分鐘之後，以每日約0.005至100 mg/kg的劑量口服投予已模製成口服投予製劑的本發明化合物。

再者，可與非藥品療法同時使用本發明化合物或本發明的組合劑。明確地說，本發明之化合物或本發明的組合劑可與非藥品療法諸如：(1)手術、(2)使用升壓素II等的升壓化療法、(3)基因療法、(4)溫熱療法、(5)冷凍療法、(6)雷射燒灼、(7)放射性療法等組合。

例如，藉由在手術等之前或之後或其兩種或三種的組合治療之前或之後使用本發明化合物或本發明的組合劑，可提供諸如：避免出現抗性、無疾病存活的延長、抑制癌症轉移或復發、壽命的延長等效果。

此外，可能結合治療與本發明化合物或結合本發明的組合劑與支持性療法[(i)投予用於各種感染性疾病的併發症之抗生素(例如：β-內醯胺類諸如：泛司博林(pansporin)等，巨環內酯類諸如：克拉黴素(clarithromycin)等等)、(ii)投予用於營養失調改善的高卡路里輸液、胺基酸製劑或一般維他命製劑、(iii)投予用於疼痛緩解之嗎啡、(iv)投予用於改善副作用諸如：噁心、嘔吐、厭食、腹瀉、白血球減少、血小板減少症、減少的血紅素濃度、掉髮、肝病、腎病、DIC、發燒等的藥劑及(v)投予用於抑制癌症的多種藥品抗性的藥劑等]。

較佳地，在進行上述治療之前或之後口服、(包括持續釋放製劑)、靜脈內(包括濃注、輸注及籠形合物)、皮下及肌肉內(包括濃注、輸注及持續釋放製劑)、經皮、腫瘤內

或近端投予本發明化合物或本發明的組合劑。

關於手術等之前投予本發明之化合物或本發明的組合劑的時期，例如，可在手術等之前約 30 分鐘至 24 小時一次投予、或可在手術等之前約 3 個月至 6 個月以 1 至 3 個週期投予。以此方法，因為例如，在手術等之前投予本發明化合物或本發明的組合劑而減少癌組織，所以可輕易進行手術等。

關於手術等之後投予本發明之化合物或本發明的組合劑的時期，例如，可在手術等之後約 30 分鐘至 24 小時重複投予數週至 3 個月。以此方法，藉由手術等之後投予本發明之化合物或本發明的組合劑增進手術等的效果。

實施例

以下藉由參照參考例、實施例、配方例及實驗例詳細解釋本發明，但不以參考例、實施例、配方例及實驗例為限。

在參考例及實施例中，在下列 HPLC 條件下測量化合物的純度。

測量裝置：SHIMADZU Corporation LC-10 Avp 系統

管柱：CAPSEL PAKC 18UG120 S-3 μm, 2.0 × 50 mm

溶劑：溶液 A；含 0.1%三氟乙酸之水

溶液 B；含 0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、4.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、5.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、5.51 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、8.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=

90/10)

注射體積：2 μl

流速：0.5 ml/min

偵測方法：UV 220 nm

在參考例及實施例中，在下列條件下藉由製備型 HPLC 進行化合物的純化。

1) 測量裝置：Gilson Company Inc., High Throughput Purification 系統

管柱：YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μm, 50 × 20 mm

偵測方法：UV 220 nm

溶劑：溶液 A；含 0.1%三氟乙酸之水

溶液 B；含 0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：代表例 0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、5.20 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)、6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)、6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)，流速：25 mL/min、或者 0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、4.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=10/95)、8.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=10/95)、8.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、8.70 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)

流速：20 ml/min

2) 測量裝置：Gilson Company Inc., High Throughput Purification 系統

管柱：YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 × 50 mm (YMC)

溶劑：溶液 A；含 10 mM 碳酸銨之水

溶液 B；乙腈

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)、2.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)、4.02 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)、8.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)

3) 測量裝置：Gilson Company Inc., High Throughput Purification 系統

管柱：YMC CombiPrep, ProC18 RS, S-5 μm, 20 × 50 mm (YMC)

溶劑：溶液 A；含 0.1%三氟乙酸之水

溶液 B；含 0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、5.20 分鐘(溶液 A/溶液 B=60/40)、5.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)、6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=98/2)

注射體積：500 μl，流速：20 ml/min，偵測方法：UV 220 nm、254 nm

在參考例及實施例中，在下列條件下測量質譜(MS)。

測量裝置：Micromass platform II 或 Waters ZMD

游離法：大氣壓化學游離法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization：APCI)或電子撞擊游離法(電灑游離法(Electron Spray Ionization：ESI))

在參考例及實施例中，在下列條件下測量 HPLC-質譜

(LC-MS)。

1) 測量裝置：Micromass ZMD, Agilent Technologies HP1100 and 1200 LC/MSD

管柱：CAPCELL PAKC 18UG120, S-3 μm, 1.5 × 35 mm

溶劑：溶液 A；含 0.05%三氟乙酸之水

溶液 B；含 0.04%三氟乙酸之乙腈

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、2.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、2.75 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)、2.76 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)、3.45 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)

注射體積：2 μl

流速：0.5 ml/min

偵測方法：UV 220 nm

游離法：電子撞擊游離法(電灑游離法：ESI)

2) 測量裝置：Waters, 4-ch LC/MS 系統 with MUX

管柱：CAPCELL PAKC18 UG-120, S-3 μm, 1.5 × 35 mm (ShiseidoCo., Ltd.)

溶劑：溶液 A；含 5 mM 乙酸銨之水

溶液 B；含 5 mM 乙酸銨之乙腈

梯度循環：梯度：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=100/0)、2.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)、3.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)、3.01 分鐘(溶液 A/溶液 B=100/0)、3.30 分鐘(溶液 A/溶液 B=100/0)

注射體積：2 μL，流速：0.5 mL/min，偵測方法：UV 220 nm

游離法：電灑游離法(ESI)

測量模式：全掃瞄(正+負離子)

所測之質量值範圍：m/z=150 - 750

使用四甲基矽烷作為內部標準、使用 BRUKER AVANCE DPX-300(300 MHz)、AV300(300MHz)、AV400(400 MHz) 及 VARIAN Mercury-300(300 MHz)測量 ^{1}H-NMR 光譜，且所有 δ 值以 ppm 表達。

關於微波反應儀器(Microwave reaction apparatus)，使用 Emrys Optimizer, Biotage Japan Ltd.。

除非特別指出，否則混合溶劑的數值顯示各溶劑的體積混合比。除非特別指出，否則%表示重量%。而本說明書的室溫(環境溫度)代表約 10℃至約 35℃的溫度，但不特別嚴格的限定。

其他用於說明書的縮寫代表下列：

s：單峰

d：二重峰

t：三重峰

q：四重峰

m：多重峰

sext：六重峰

br：寬峰

J：耦合常數

Hz：赫茲(Hertz)

$CDCl_3$：氘化氯仿

DMSO-d_6：二甲基亞碸-d_6

CD_3OD：氘化甲醇

^1H-NMR：質子核磁共振(proton nuclear magnetic resonance)

LC/MS：液相層析術-質譜術光譜

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞碸

THF：四氫呋喃

WSCD：水溶性碳二亞胺(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺) 鹽酸鹽

HOBt：1-羥基苯并三唑

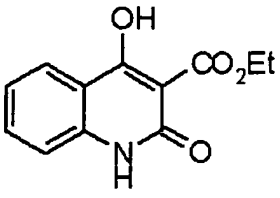
Boc：第三丁氧基羰基

K_2CO_3：碳酸鉀

M：莫耳濃度

參考例 1

製造 4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



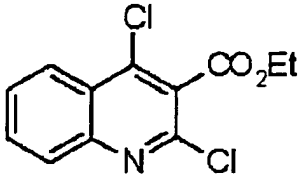
於胺基苯甲酸甲酯(121 g, 0.8 mol)與丙二酸二乙酯(128 g, 0.8 mol)之乙醇(900 mL)溶液中，添加乙醇鈉之乙醇 20%溶液(274 g)，並使該混合物於室溫攪拌 30 分鐘。蒸發乙醇，將混合物於 140℃攪拌 12 小時。冷卻後，使用乙醚洗滌所得之固體，並溶於水中。濾除不溶物質，使用

5N 鹽酸將濾液酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈淡黃色粉末之標題化合物(161 g, 86%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 2

製造 2,4-二氯喹啉-3-羧酸乙酯

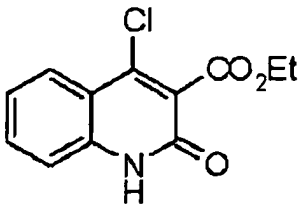


將參考例 1 化合物(75 g, 0.32 mol)與氧氯化磷(200 mL)之混合物於 110℃攪拌 6 小時。冷卻後，於減壓下濃縮該反應混合物，將殘餘物溶於少量乙酸乙酯，並將該混合物倒入冰水中。使用乙酸乙酯萃取所得之混合物，並依序以 1N 氫氧化鈉水溶液、水以及鹽水洗滌該萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(aminosilica gel chromatography)(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/5)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(68 g, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 3

製造 4-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯

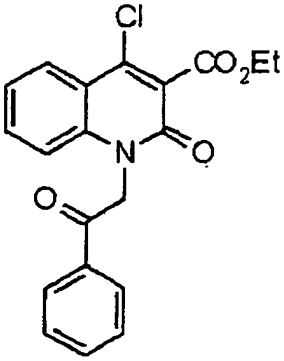


將參考例 2 化合物(68.0 g, 0.25 mol)與醋酸鈉(21.7 g, 0.26 mol)之乙酸(200 mL)混合物於 120℃攪拌 20 小時。冷卻後，將該反應混合物添加至水中，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(58.8 g, 94%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 4

製造 4-氯-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



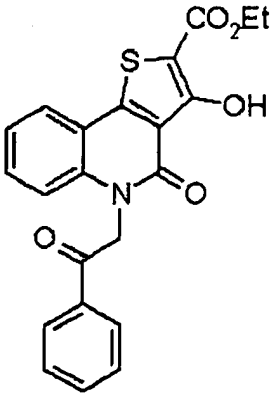
於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中, 1.7 g, 41.7 mmol)添加至參考例 3 化合物(10.0 g, 39.7 mmol)之 DMF(160 mL)溶液中，並攪拌該混合物 15 分鐘。於冰冷卻下，將 α-溴

苯乙酮(phenacyl bromide)(8.7 g, 43.7 mmol)添加至所得之混合物中，並攪拌該混合物 1 小時。將反應混合物添加至水(1.5 L)中，並以乙酸乙酯萃取該混合物。使用鹽水洗滌該萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/2 至 1/1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(10.5 g, 71%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 5

製造 3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



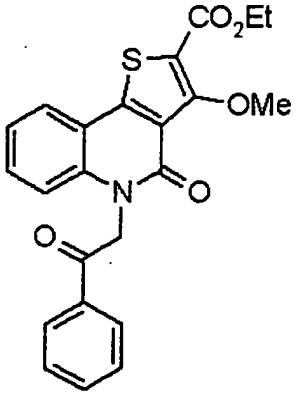
使用乙醇(50 mL)稀釋乙醇鈉之乙醇 20%溶液(17.2 g, 50.5 mmol)，於所得溶液中添加巰基乙酸乙酯(6.1 g, 50.5 mmol)，並將該混合物於室溫攪拌 5 分鐘。將參考例 4 化合物(9.3 g, 25.3 mmol)添加至混合物中，並使混合物於室溫攪拌 18 小時。以冰水(50 mL)稀釋反應混合物，添加 2N 鹽酸(30 mL)，並攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沉

澱之固體，以水及乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(10.0 g, 96%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 6

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



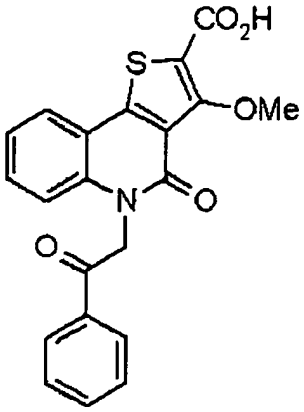
將參考例 5 化合物(7.0 g, 17.1 mmol)與 DBU(4.3 g, 18.3 mmol)之 DMF(150 mL)混合物於室溫攪拌 10 分鐘，並添加碘甲烷(4.0 g, 28.0 mmol)。使該混合物於室溫攪拌 4 小時，並於減壓下濃縮。以水稀釋殘餘物，並使用乙酸乙酯-THF 混合溶液萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。以乙酸乙酯-乙醚混合溶液洗滌殘餘物，並於減壓下乾燥，得到呈淡綠色粉末之標題化合物(5.7 g, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 7

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



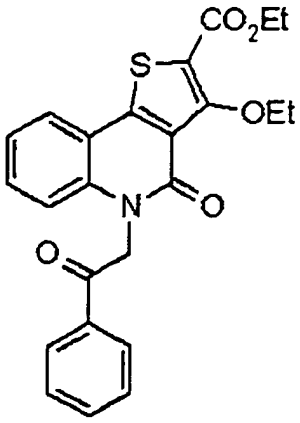
將參考例 6 化合物(5.7 g, 13.5 mmol)與 2N 氫氧化鈉水溶液(60 mL)之 THF(200 mL)-乙醇(100 mL)混合溶液於室溫攪拌 18 小時。使用 2N 鹽酸(60 mL)中和該反應混合物，並藉由過濾收集沉澱之固體。依序使用水及乙醚洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈淡粉紅色粉末之標題化合物(4.2 g, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 8

製造 3-乙氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫

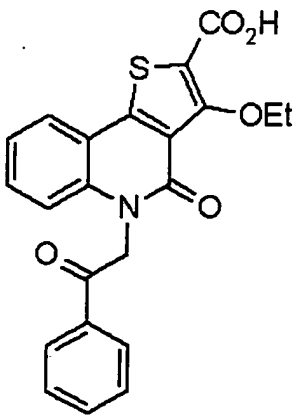
噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



依參考例 6 之相同方法，自參考例 5 化合物(500 mg, 1.22 mmol)、DBU (280 mg, 1.84 mmol)以及碘乙烷(302 mg, 1.84 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(461 mg, 87%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 9

製造 3-乙氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

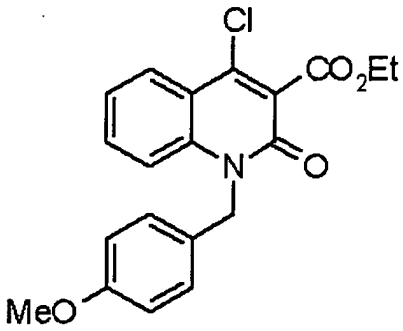


依參考例 7 之相同方法，自參考例 8 化合物(440 mg, 1.01 mmol)獲得呈淡粉紅色粉末之標題化合物(392 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 10

製造 4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯

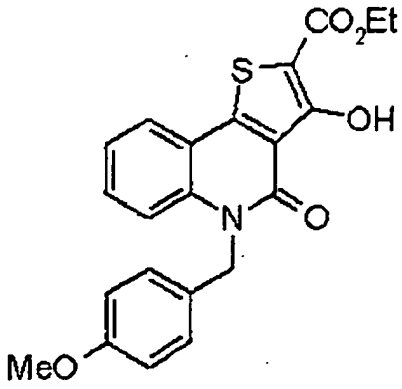


依參考例 4 之相同方法，自參考例 3 化合物(10.0 g, 39.8 mmol)以及 4-甲氧基苯甲基氯(7.48 mL, 47.8 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(10.8 g, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 11

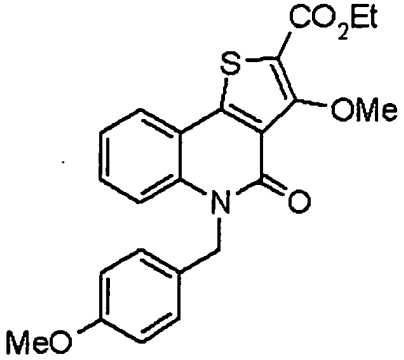
製造 3-羥基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



依參考例 5 之相同方法，自參考例 10 化合物(10.6 g, 31.0 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(10.4 g, 88%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 12

製造 3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

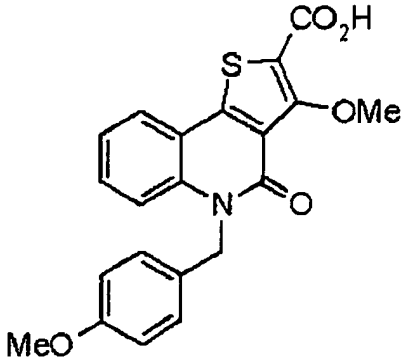


依參考例 6 之相同方法，自參考例 11 化合物(7.5 g,

19.8 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(5.2 g, 64%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 13

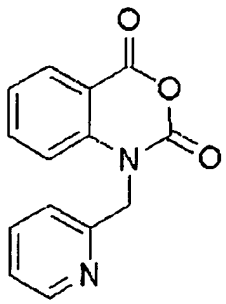
製造 3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



依參考例 7 之相同方法，自參考例 12 化合物(5.0 g, 12.3 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(4.75 g, 98%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 14

製造 1-(吡啶-2-基甲基)-2H-3,1-苯并噁吡-2,4(1H)-二酮

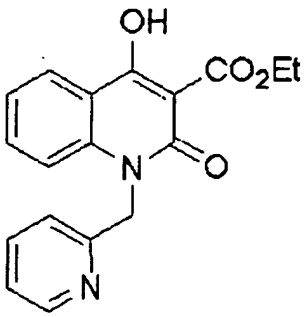


於冰冷卻下，將2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(28.1 g, 0.171 mol)以及氫化鈉(66%於油中, 12.5 g, 0.34 mol)添加至靛紅酸酐(isatoic anhydride)(25.4 g, 0.156 mol)之 DMF (300 mL)溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 42 小時。添加水(750 mL)至反應混合物中，並將該混合物冰冷卻。藉由過濾收集沉澱之固體，並於丙酮-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(13.4 g, 34%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 15

製造 4-羥基-2-酮基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



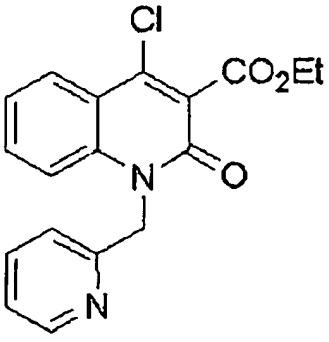
於冰冷卻下，將氫化鈉(66%於油中, 2.60 g, 72 mmol)

添加至丙二酸二乙酯(15.6 g, 97.4 mmol)之 DMF(90 mL)溶液中，並使該混合物於相同溫度攪拌 10 分鐘。將參考例 14 化合物(16.5 g, 64.9 mmol)以小量分批添加至所得之混合物中，並將該混合物於 120℃攪拌 6 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將冰水添加至殘餘物中，並以乙醚洗滌該混合物。於冰冷卻下，使用 5N 鹽酸(8 mL)將水層弱鹼化。藉由過濾收集沉澱之結晶，以水洗滌，並於乙酸乙酯-異丙醚中再結晶，得到標題化合物 (12.8 g, 60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 16

製造 4-氯-2-酮基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



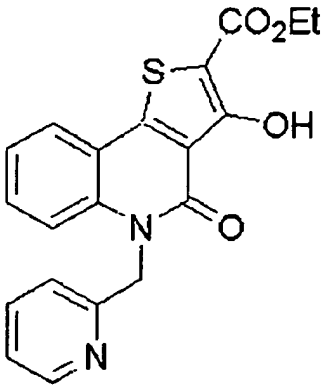
於參考例 15 化合物(16.1 g, 49.6 mmol)與甲苯(50 mL)之混合物中添加氧氯化磷(12 mL, 0.13 mol)，並將該混合物於 110℃攪拌 1 小時。使反應混合物冷卻，藉由傾析法

(decantation)移除溶劑。將水添加至殘餘物中，並以乙醚洗滌該混合物。使用碳酸鈉中和水層，並以氯仿萃取兩次。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水後，過濾，並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/1 至 3/1)純化，並於乙酸乙酯-己烷中結晶，得到標題化合物(2.54 g, 15%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 17

製造 3-羥基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



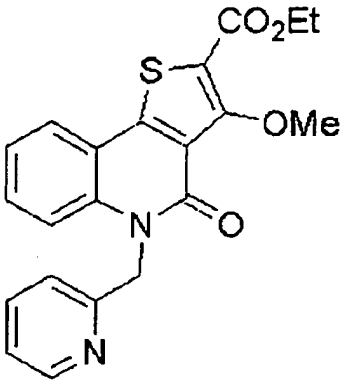
使用乙醇(15 mL)稀釋乙醇鈉之乙醇 20%溶液(4.51 g, 13 mmol)，並將巰基乙酸乙酯(1.74 mL, 15.9 mmol)添加至所得之溶液中。使該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將參考例 16 化合物(2.27 g, 6.62 mmol)添加至混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 5.5 小時。於冰冷卻下，使用冰水及

2N 鹽酸(3.2 mL)中和反應混合物，並以氯仿萃取兩次。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水後，過濾，並於減壓下濃縮。以乙醇洗滌所得之固體，得到標題化合物(2.50 g, 99%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 18

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



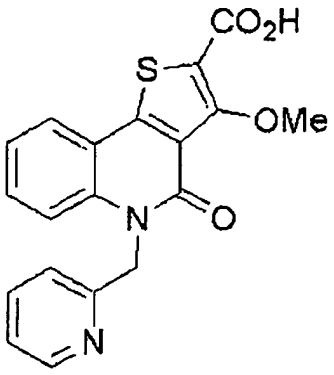
於參考例 17 化合物(2.26 g, 5.94 mmol)之 DMF(20 mL)懸浮液中添加 DBU(1.06 mL, 7.09 mmol)，並將碘甲烷(0.74 mL, 12 mmol)添加至所得之溶液中。使所得混合物於室溫攪拌 14 小時，添加水，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。將合併之有機層以水、0.5N 氫氧化鈉溶液以及水洗滌，藉由通過鹼性矽膠(以乙酸乙酯沖提)而脫水，並於減壓下濃

縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(1.16 g, 50%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 19

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



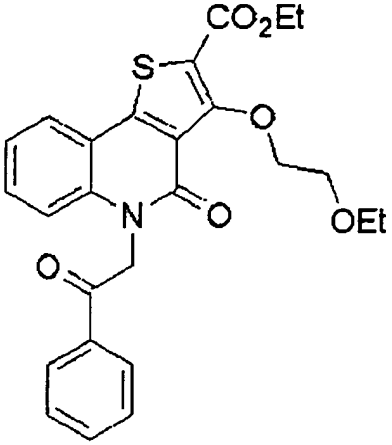
於參考例 18 化合物(1.21 g, 3.07 mmol)之 THF (10 mL)與乙醇(10 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.2 mL, 6.0 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 45 分鐘，添加乙醇(5 mL)，並進一步使該混合物攪拌 135 分鐘。將反應混合物予以冰冷卻，以 1N 鹽酸(6.0 mL)中和，並添加氯仿及水。分離有機層，並使用氯仿萃取水層兩次。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水後，過濾，並於減壓下濃縮。使殘餘物於氯仿-異丙醚中再結晶，得到標題化合

物(1.11g, 99%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 20

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



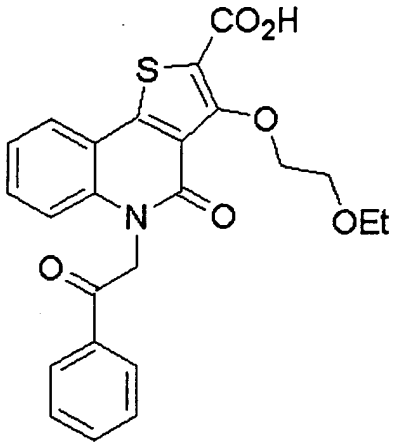
於參考例 5 化合物(1.35 g, 3.31 mmol)之 DMF(20 mL)懸浮液中添加 DBU(1.48 mL, 9.90 mmol)以及 2-溴乙基乙基醚(1.12 mL, 9.93 mmol)，並使該混合物於 60℃攪拌 30 小時。將氯仿及水添加至反應混合物中，分離有機層，並以氯仿萃取水層。將合併之有機層以 0.5N 氫氧化鈉溶液及水洗滌，並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/3 至 2/3)純化，並於二氯甲烷-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(1.36 g, 86%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 21

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



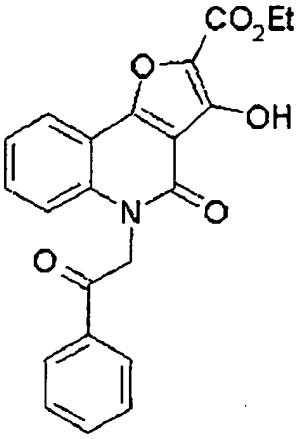
於參考例 20 化合物(1.20 g, 2.50 mmol)之 THF(16 mL)與乙醇(16 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.0 mL, 5.0 mmol)。使所得之化合物於室溫攪拌 3 小時。使用 1N 鹽酸將反應混合物酸化，並添加水。藉由過濾收集沉澱之結晶，並以水洗滌，得到標題化合物(1.09 g, 97%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 22

製造 3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

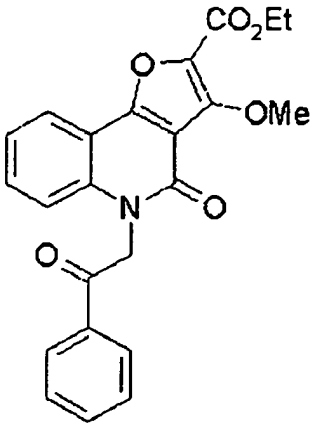


依參考例 5 之相同方法，自參考例 4 化合物(1.50 g, 4.06 mmol)、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(2.76 g, 8.11 mmol)以及羥乙酸乙酯(1.01 g, 9.73 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(1.10 g, 69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 23

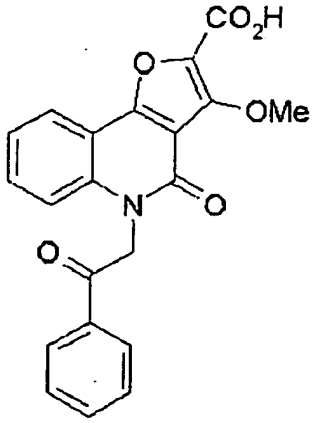
製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



依參考例 6 之相同方法，自參考例 22 化合物(1.05 g, 2.68 mmol)、DBU (612 mg, 4.02 mmol)以及碘甲烷(250 μL, 4.02 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(250 mg, 23%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 24

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



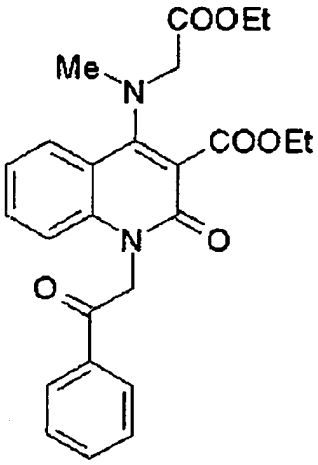
依參考例 7 之相同方法，自參考例 23 化合物(240 mg, 0.592 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.0 mL)以及乙醇(14 mL)

獲得呈白色粉末之標題化合物(160 mg, 72%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 25

製造 4-[(2-乙氧基-2-酮基乙基)(甲基)胺基]-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



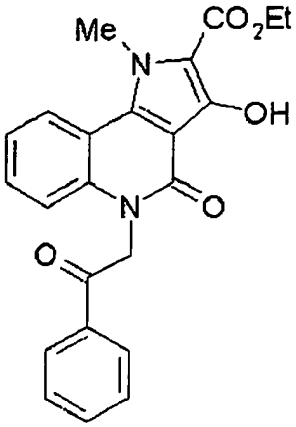
將參考例 4 化合物(24.1 g, 65.2 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(12.0 g, 78.2 mmol)、三乙胺(18.1 mL, 130 mmol)以及乙醇(200 mL)之混合物於 85℃攪拌 15 小時，再進一步添加肌胺酸乙酯鹽酸鹽(3.00 g, 19.6 mmol)以及三乙胺(18.1 mL, 130 mmol)，並使該混合物於 85℃攪拌 7 小時。冷卻後，添加水至反應混合物中，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(24.6 g, 84%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 26

製造 3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



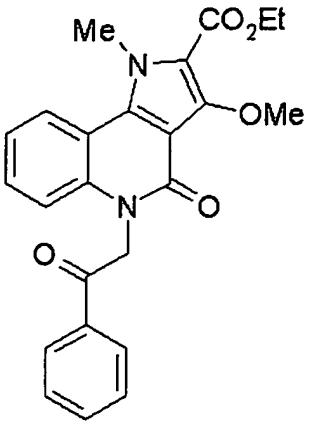
將參考例 25 化合物(1.25 g, 2.77 mmol)、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(1.23 g, 3.33 mmol)以及乙醇(25 mL)之混合物於 55℃攪拌 15 小時。以水稀釋該反應混合物，添加 1N 鹽酸(5 mL)，並攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱之固體，使用水、乙醇以及乙酸乙酯洗滌，並於二甲基甲醯胺-乙醇中再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(760 mg, 68%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 27

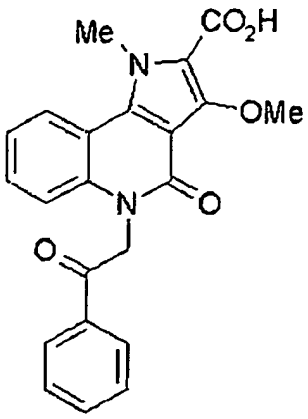
製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



依參考例 6 之相同方法，自參考例 26 化合物(740 mg, 1.83 mmol)、DBU(410 μL, 2.74 mmol)以及碘甲烷(171 μL, 2.74 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(420 mg, 55%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 28

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

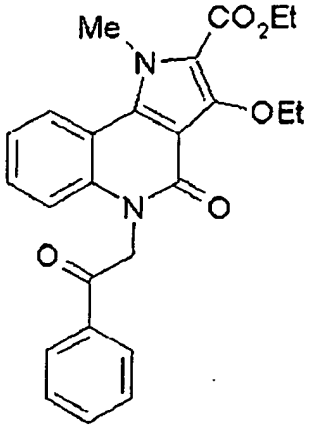


依參考例 7 之相同方法，自參考例 27 化合物(405 mg, 0.968 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)以及乙醇(15 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(345 mg, 91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 29

製造 3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



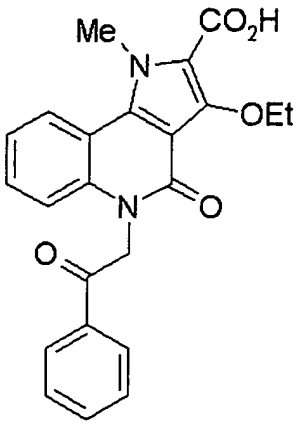
依參考例 6 之相同方法，自參考例 26 化合物(1.90 g, 4.70 mmol)、DBU (1.05 mL, 7.05 mmol)以及碘乙烷(564 μL,

7.05 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(2.10 g, 定量)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 30

製造 3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

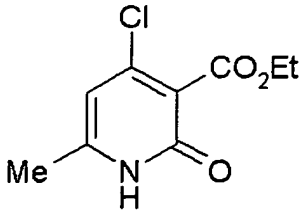


依參考例 7 之相同方法，自參考例 29 化合物(1.95 g, 4.51 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(2.0 mL)以及乙醇(14 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(1.62 g, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 31

製造 4-氯-6-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

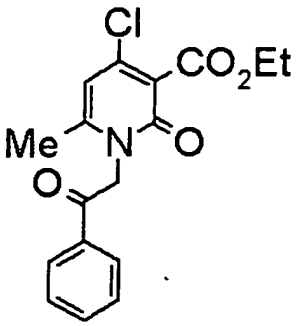


將 4-羥基-6-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(3.00 g, 15.2 mmol)、氧氯化磷(7.75 mL)、氯化正丁基三乙基銨(13.8 g, 60.8 mmol)以及乙腈(60 mL)之混合物於 40℃攪拌 30 分鐘，再於回流條件下攪拌 30 分鐘。冷卻後，於減壓下濃縮反應混合物，將水添加至殘餘物中，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。使用乙酸乙酯-己烷混合溶液洗滌殘餘物，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(1.45 g, 44%)。

^{1}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).

參考例 32

製造 4-氯-6-甲基-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯



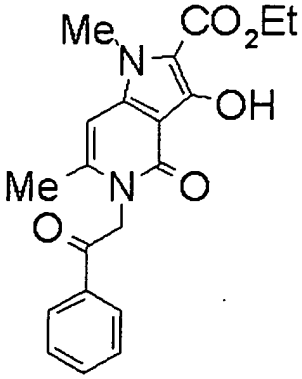
使參考例 31 化合物(9.00 g, 41.7 mmol)、碳酸鉀(17.3

g, 125 mmol)、α-溴苯乙酮(16.6 g, 83.5 mmol)以及 DMF (100 mL)之混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物倒入水(100 mL)中，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/9 至 7/3)純化殘餘物，得到呈白色粉末之標題化合物(3.18 g, 23%)。

^{1}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).

參考例 33

製造 3-羥基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



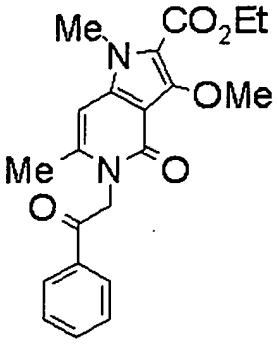
將參考例 32 化合物(2.00 g, 5.99 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(1.84 g, 12.0 mmol)、三乙胺(4.98 mL, 36.0 mmol)以及乙醇(20 mL)之混合物於 80℃攪拌 15 小時，添加乙醇鈉之乙醇 20%溶液(3.5 mL)，並使該混合物於 100℃攪拌 24 小時。冷卻後，以水(50 mL)稀釋反應混合物，添加 6N 鹽酸調整為 pH 3 至 4，並攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過

濾收集沉澱之固體，以水及乙酸乙酯/THF 洗滌，得到呈白色粉末之標題化合物(1.50 g, 68%)。

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

參考例 34

製造 3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



依參考例 6 之相同方法，自參考例 33 化合物(1.45 g, 3.94 mmol)、DBU (882 μL, 5.90 mmol)以及碘甲烷(367 μL, 5.90 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(390 mg, 26%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.59 (1 H, s), 7.54-7.66 (2 H, m), 7.69-7.79 (1 H, m), 8.05-8.16 (2 H, m).

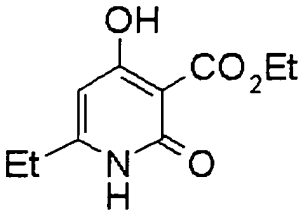
參考例 35

製造 3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

6.94 (1 H, s), 7.72 (1 H, br s).

參考例 37

製造 6-乙基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

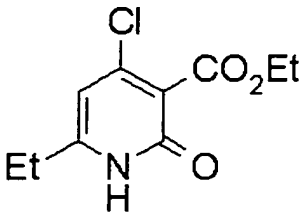


於參考例 36 化合物(50.0 g, 387 mmol)以及丙二酸二乙酯(58.8 mL, 387 mmol)之乙醇(400 mL)溶液中添加乙醇鈉之乙醇 20%溶液(133 g)，並將該混合物於 150℃攪拌 15 小時，同時蒸發乙醇。冷卻後，藉由過濾收集所得之固體，以乙酸乙酯洗滌，並溶於水中。濾除不溶物質，以 5N 鹽酸將濾液酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。使用水及乙酸乙酯-己烷洗滌所得之固體，得到呈白色粉末之標題化合物(36.4 g, 45%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.12 (3 H, t, J=7.6 Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.42 (2 H, q, J=7.6 Hz), 4.25 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, brs), 12.57 (1 H, s).

參考例 38

製造 4-氯-6-乙基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯



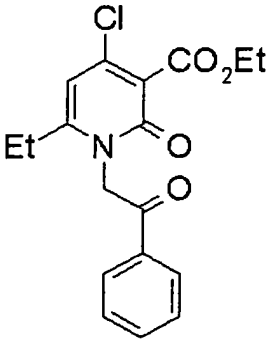
將參考例 37 化合物(15.0 g, 71.0 mmol)與氧氯化磷

(19.9 mL, 213 mmol)之混合物於 80℃攪拌 30 分鐘。於減壓下濃縮該混合物，將冰水添加至殘餘物中，藉由過濾收集沉澱之固體，並以水及乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(9.80 g, 60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.15 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.55 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.26 (1 H, s), 12.28 (1 H, s).

參考例 39

製造 4-氯-6-乙基-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

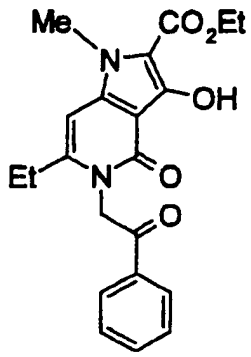


依參考例 32 之相同方法，自參考例 38 化合物(9.50 g, 41.4 mmol)、碳酸鉀(13.7 g, 99.2 mmol)、α-溴苯乙酮(9.88 g, 49.6 mmol)以及 DMF(100 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(1.00 g, 7%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.14 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.24 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.62 (2 H, q, J=7.4 Hz), 4.25 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.44 (1 H, s), 7.54-7.66 (2 H, m), 7.70-7.79 (1 H, m), 8.05-8.13 (2 H, m).

參考例 40

製造 6-乙基-3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



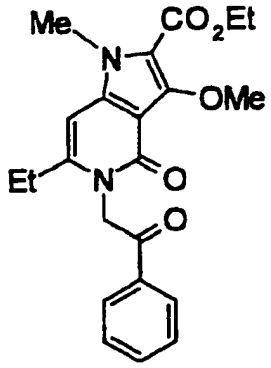
將參考例 39 化合物(950 mg, 2.73 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(839 mg, 5.46 mmol)、三乙胺(2.27 mL, 16.4 mmol)以及乙醇(10 mL)之混合物於 80℃攪拌 10 小時，再進一步添加三乙胺(2.27 mL, 16.4 mmol)，並使該混合物於 100℃攪拌 15 小時。冷卻後，添加水至反應混合物中，以 1N 鹽酸將該混合物酸化，並使用乙酸乙酯萃取。依序使用水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/甲醇=10/1)純化殘餘物，得到呈褐色固體之標題化合物(698 mg, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.18 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.31 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.56 (2 H, q, J=7.6 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.55 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.68-7.79 (1 H, m), 8.00-8.21 (2 H, m), 8.90 (1 H, s).

參考例 41

製造 6-乙基-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基

乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

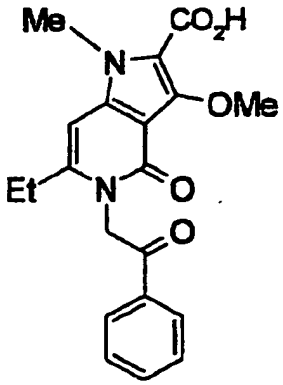


依參考例6之相同方法，自參考例40化合物(650 mg, 1.70 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(156 mg, 23%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.67-7.82 (1 H, m), 8.03-8.19 (2 H, m).

參考例42

製造6-乙基-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



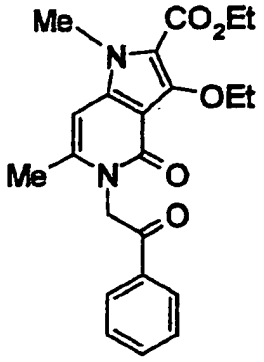
依參考例7之相同方法，自參考例41化合物(150 mg, 0.378 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(110 mg, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.3 Hz),

2.57 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 5.58 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.67-7.86 (1 H, m), 7.97-8.31 (2 H, m), 12.51 (1 H, br s).

參考例 43

製造 3-乙氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

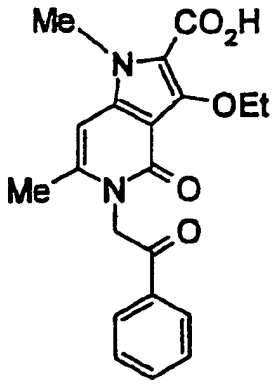


依參考例 6 之相同方法，自參考例 33 化合物(1.00 g, 2.71 mmol)以及碘乙烷(326 μL, 4.07 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(560 mg, 52%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.24 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.06-8.14 (2 H, m).

參考例 44

製造 3-乙氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

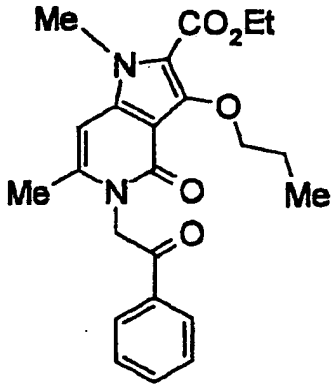


依參考例 7 之相同方法，自參考例 43 化合物(550 mg, 1.39 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(380 mg, 74%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.22 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.16 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.69-7.79 (1 H, m), 8.03-8.16 (2 H, m), 12.38 (1 H, br s).

參考例 45

製造 1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



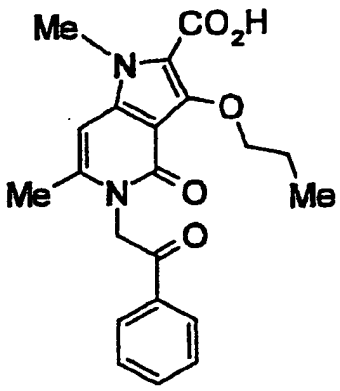
依參考例 6 之相同方法，自參考例 33 化合物(750 mg, 2.04 mmol)以及 1-溴丙烷(277 μL, 3.05 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(152 mg, 18%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.94 (3 H, t, J=7.5 Hz),

1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.57-1.73 (2 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, J=6.5 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.56-7.66 (2 H, m), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.06-8.15 (2 H, m).

參考例 46

製造 1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

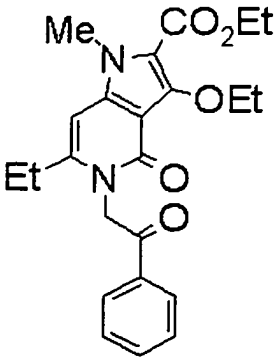


依參考例 7 之相同方法，自參考例 45 化合物(140 mg, 0.341 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(105 mg, 81%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.88-0.94 (3 H, m), 1.58-1.67 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.08 (2 H, t, J=6.6 Hz), 5.60 (2 H, s), 6.57 (1 H, s), 7.55-7.65 (2 H, m), 7.69-7.77 (1 H, m), 8.06-8.14 (2 H, m).

參考例 47

製造 6-乙基-3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

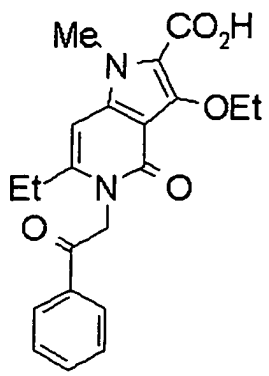


將參考例 40 化合物(330 mg, 0.863 mmol)、碳酸鉀(715 mg, 5.18 mmol)、碘乙烷(138 μL, 1.73 mmol)以及 DMF(5 mL)之混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋該反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由過濾收集殘餘物，並乾燥之，得到呈白色粉末之標題化合物(189 mg, 46%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.13-1.35 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, J=7.2 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.10-4.19 (2 H, m), 4.26 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1 H, m), 8.07-8.14 (2 H, m).

參考例 48

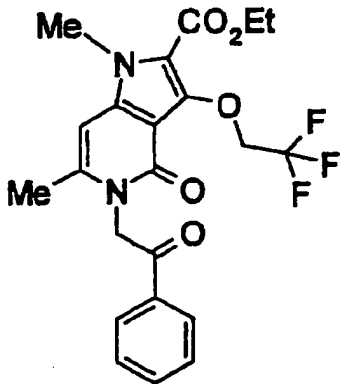
製造 3-乙氧基-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



將參考例 47 化合物(160 mg, 0.390 mmol)以及 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之乙醇(7 mL)溶液於 60℃攪拌 1 小時。以水稀釋該反應混合物，使用 6N 鹽酸予以酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(74.0 mg, 50%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.13-1.25 (6 H, m), 2.57 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.57 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.5 Hz), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.08-8.15 (2 H, m), 12.35 (1 H, br s).

參考例 49

製造 1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



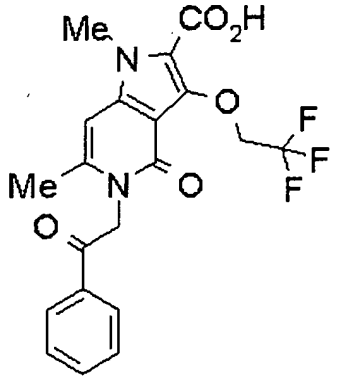
將參考例 33 化合物(750 mg, 2.04 mmol)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(603 μL, 6.12 mmol)、氟化鉀(119 mg, 2.04 mmol)以及二甲亞碸(10 mL)之混合物於 100℃攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉

由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(125 mg, 14%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.28 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.30 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.19-4.31 (2 H, m), 4.84 (2 H, q, J=9.3 Hz), 5.64 (2 H, s), 6.66 (1 H, s), 7.57-7.66 (2 H, m), 7.69-7.79 (1 H, m), 8.07-8.15 (2 H, m).

參考例 50

製造 1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



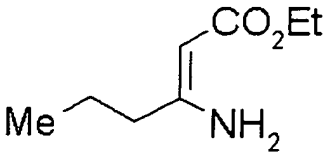
將參考例 49 化合物(110 mg, 0.244 mmol)以及 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之乙醇(7 mL)溶液於 60℃攪拌 1 小時。以水稀釋反應混合物，使用 6N 鹽酸予以酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(78.0 mg, 76%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：2.29 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, J=9.3 Hz), 5.63 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.78 (1 H, m),

8.07-8.15 (2 H, m), 12.57 (1 H, br s).

參考例 51

製造(2Z)-3-胺基己-2-烯酸乙酯

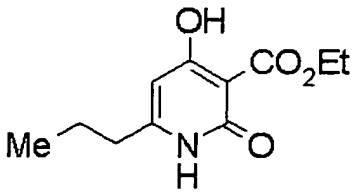


依參考例 36 之相同方法，自 3-酮基己酸乙酯(100 g, 632 mmol)、醋酸銨(244 g, 3.16 mmol)以及甲醇(750 mL)獲得呈淡黃色油之標題化合物(109 g, 定量)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.87 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.11-1.17 (3 H, m), 1.42-1.58 (2 H, m), 2.00-2.07 (2 H, m), 3.96 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.30 (1 H, s), 6.90 (1 H, br s), 7.73 (1 H, br s).

參考例 52

製造 4-羥基-2-酮基-6-正丙基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

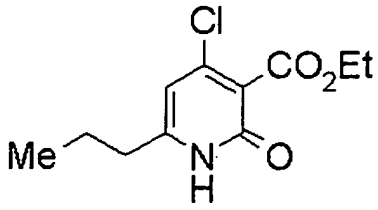


依參考例 37 之相同方法，自參考例 51 化合物(50.0 g, 0.387 mmol)、丙二酸二乙酯(58.8 mL, 387 mmol)以及乙醇(400 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(27.5 g, 34%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.87 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.49-1.65 (2 H, m), 2.38 (2 H, t), 4.25 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.79 (1 H, s), 11.37 (1 H, s), 12.56 (1 H, s).

參考例 53

製造 4-氯-2-酮基-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

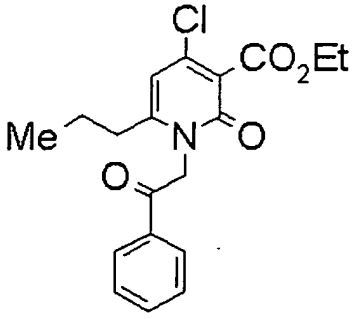


將參考例 52 化合物(37.0 g, 164 mmol)與氧氯化磷(45.9 mL, 493 mmol)之混合物於 80℃攪拌 30 分鐘。於減壓下濃縮該混合物，並將冰水添加至殘餘物中。藉由過濾收集沉澱之固體，並以水及乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(17.6 g, 44%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.87 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.26 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.65 (2 H, m), 2.40-2.48 (2 H, m), 4.25 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.27 (1 H, s), 12.17 (1 H, br s).

參考例 54

製造 4-氯-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-6-丙基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯



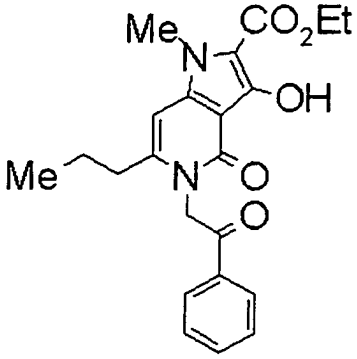
依參考例 4 之相同方法，自參考例 53 化合物(17.0 g, 69.8 mmol)、氫化鈉(60% in oil, 3.07 g, 76.7 mmol)、α-溴苯乙酮(16.7 g, 83.8 mmol)以及 DMF(150 mL)獲得

呈白色粉末之標題化合物(7.15 g, 28%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.91 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.24 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.47-1.64 (2 H, m), 2.55-2.66 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.80 (1 H, m), 8.06-8.17 (2 H, m).

參考例 55

製造 3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-6-丙基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



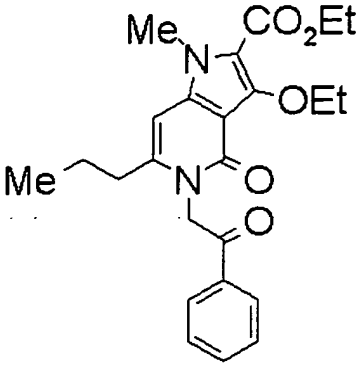
將參考例 54 化合物(7.00 g, 19.3 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(5.94 g, 38.7 mmol)、三乙胺(29.7 mL, 193 mmol)以及乙醇(100 mL)之混合物於回流條件下攪拌 2 天。於減壓下濃縮該混合物，添加水(200 mL)至殘餘物中，並使用 5N 鹽酸(3 mL)將該混合物酸化。藉由過濾收集沉澱之固體，並使用水及己烷-乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(5.70 g, 74%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.92 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.31 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.65 (2 H, m), 2.49-2.57 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.52

(2 H, s), 6.45 (1 H, s), 7.60 (2 H, t, J=7.5 Hz), 7.68-7.78 (1 H, m), 8.07-8.15 (2 H, m), 8.90 (1 H, br s).

參考例 56

製造 3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-6-丙基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

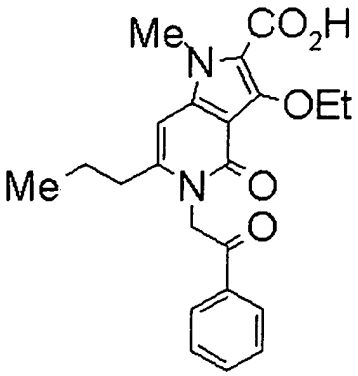


使參考例 55 化合物(1.00 g, 8.08 mmol)、硫酸二乙酯(397 μL, 3.03 mmol)、碳酸鉀(1.05 g, 7.57 mmol)以及丙酮(20 mL)之混合物於回流條件下攪拌 15 小時。將水(30 mL)添加至該混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，並以水及乙酸乙酯-己烷洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(876 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.93 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.23 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.66 (2 H, m), 2.51-2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.14 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.69-7.77 (1 H, m), 8.08-8.15 (2 H, m).

參考例 57

製造 3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-6-丙基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

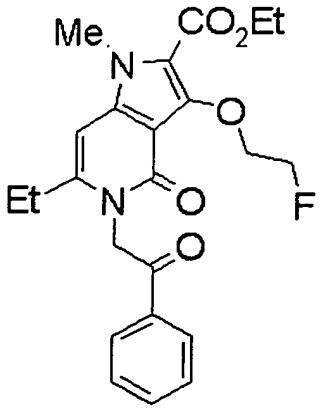


將參考例 56 化合物(850 mg, 2.00 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)之乙醇(14 mL)溶液於 60℃攪拌 30 分鐘。以水稀釋該反應混合物，使用 5N 鹽酸予以酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(705 mg, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.93 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.21 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.66 (2 H, m), 2.50-2.58 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.54 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.08-8.16 (2 H, m), 12.42 (1 H, br s).

參考例 58

製造 6-乙基-3-(2-氟乙氧基)-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

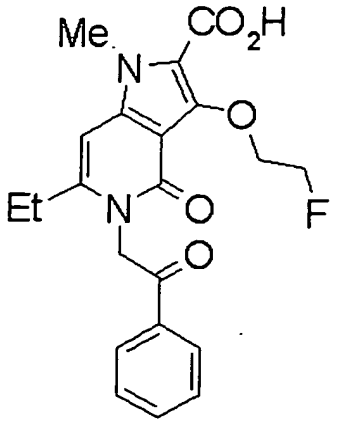


依參考例 6 之相同方法，自參考例 40 化合物(750 mg, 1.96 mmol)、DBU(440 μL, 2.94 mmol)以及 1-氟-2-碘乙烷(512 mg, 2.94 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(649 mg, 77%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.58 (2 H, q, J=7.3 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.32-4.36 (1 H, m), 4.42-4.47 (1 H, m), 4.53-4.59 (1 H, m), 4.69-4.75 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1 H, m), 8.08-8.14 (2 H, m).

參考例 59

製造 6-乙基-3-(2-氟乙氧基)-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

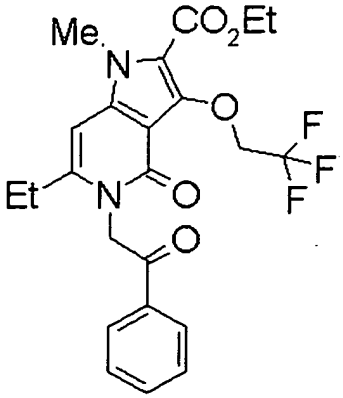


將參考例 58 化合物(620 mg, 1.45 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之乙醇(7 mL)溶液於 60℃攪拌 30 分鐘。以水稀釋反應混合物，使用 5N 鹽酸予以酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(470 mg, 56%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.85 (3 H, s), 4.32-4.36 (1 H, m), 4.42-4.47 (1 H, m), 4.54-4.59 (1 H, m), 4.70-4.74 (1 H, m), 5.58 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1 H, m), 8.09-8.15 (2 H, m), 12.48 (1 H, br s).

參考例 60

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



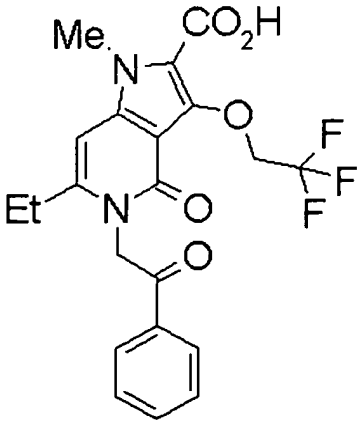
將參考例 40 化合物(1.00 g, 2.61 mmol)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(1.29 mL, 13.1 mmol)、碳酸銫(4.27 g, 13.1 mmol)以及二甲亞碸(10 mL)之混合物於 100℃攪拌 5 小時。過濾反應混合物，以 1N 鹽酸(30 mL)稀釋濾液，並使用乙

酸乙酯萃取該混合物。以水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；己烷/乙酸乙酯=9/1 至 0/10)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(278 mg, 23%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.28 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.59 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.83 (2 H, q, J=9.3 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.56 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.5 Hz), 7.70-7.78 (1 H, m), 8.08-8.14 (2 H, m).

參考例 61

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

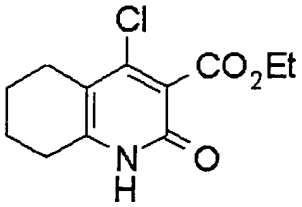


將參考例 60 化合物(270 mg, 0.581 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之乙醇(7 mL)溶液於 60℃攪拌 1 小時。以水稀釋反應混合物，使用 5N 鹽酸予以酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(235 mg, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (2 H, q, J=7.4 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.82 (2 H, q, J=9.2 Hz), 5.61 (2 H, s), 6.54 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.70-7.77 (1 H, m), 8.07-8.16 (2 H, m), 12.74 (1 H, br s).

參考例 62

製造 4-氯-2-酮基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-羧酸乙酯

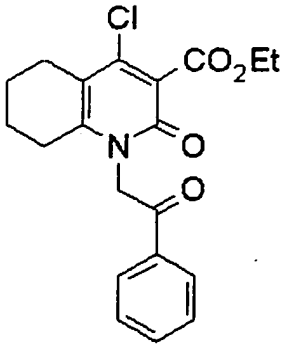


將 4-羥基-2-酮基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-羧酸乙酯(26.0 g, 110 mmol)與氧氯化磷(51.3 mL)之混合物於130℃攪拌 1.5 小時。冷卻後，於減壓下濃縮該反應混合物，並將冰添加至殘餘物中。使用飽和碳酸氫鈉溶液中和該混合物，並以乙酸乙酯萃取。依序使用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由過濾收集殘餘物，並以乙酸乙酯-己烷洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(4.65 g, 17%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.25 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.61-1.74 (4 H, m), 2.37-2.45 (2 H, m), 2.51-2.57 (2 H, m), 4.24 (2 H, q, J=7.2 Hz), 12.09 (1 H, s).

參考例 63

製造 4-氯-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-羧酸乙酯

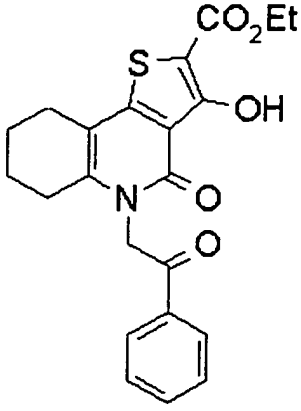


依參考例4之相同方法，自參考例62化合物(3.00 g, 11.7 mmol)、氫化鈉(60%於油中，516 mg, 12.9 mmol)以及α-溴苯乙酮(2.57 g, 12.9 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(710 mg, 16%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.50-2.65 (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).

參考例64

製造 3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5,6,7,8,9-六氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



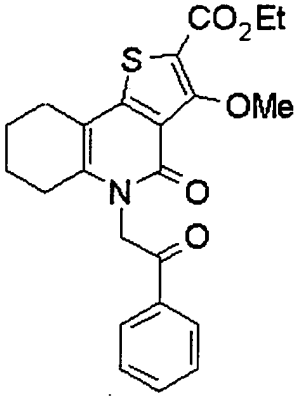
依參考例5之相同方法，自參考例63化合物(690 mg, 1.85 mmol)、乙醇鈉之乙醇20%溶液(1.26 g, 3.69 mmol)、巰基乙酸乙酯(486 μL, 4.43 mmol)以及乙醇(15 mL)獲得

呈白色粉末之標題化合物(751 mg, 100%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 65

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5,6,7,8,9-六氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



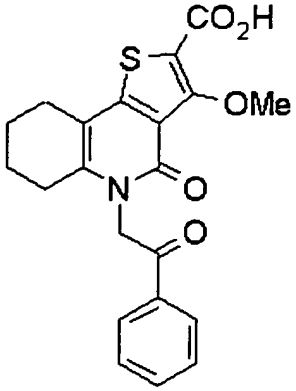
依參考例 6 之相同方法，自參考例 64 化合物(740 mg, 1.80 mmol)、碘甲烷(168 μL, 2.70 mmol)、DBU(404 μL, 2.70 mmol)以及 DMF(15 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(238 mg, 31%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 66

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5,6,7,

8,9-六氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

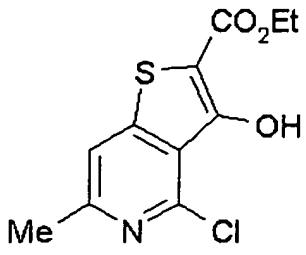


將參考例 65 化合物(220 mg, 0.517 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之乙醇(7 mL)溶液於 60℃攪拌 1 小時。使用 6N 鹽酸(1.5 mL)將反應混合物酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(162 mg, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 67

製造 4-氯-3-羥基-6-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



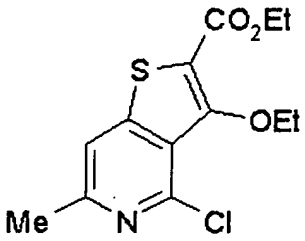
於 2,4-二氯-6-甲基吡啶-3-羧酸乙酯(10.0 g, 42.7 mmol)之乙腈(45 mL)懸浮液中添加碳酸鉀(8.85 g, 64.1 mmol)及巰基乙酸乙酯(4.68 mL, 42.7 mmol)，並將該混合物於回流條件下攪拌 15 小時。以水(150 mL)稀釋反應混合

物，添加 6N 鹽酸(15mL)，並攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱之固體，以水及乙醇-異丙醚(1/1)洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(10.9 g, 94%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 68

製造 4-氯-3-乙氧基-6-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

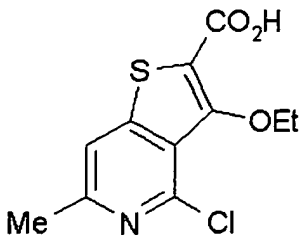


依參考例 6 之相同方法，自參考例 67 化合物(4.97 g, 18.3 mmol)、DBU(4.10 mL, 27.4 mmol)以及碘乙烷(2.19 mL, 27.4 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(4.30 g, 78%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 69

製造 4-氯-3-乙氧基-6-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

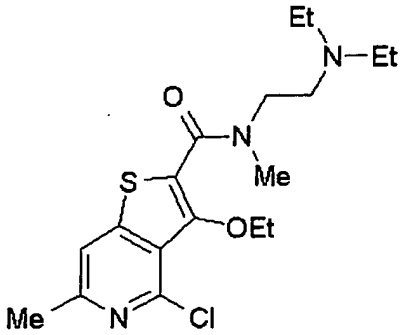


將參考例 68 化合物(4.30 g, 14.3 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(15 mL)之 THF(22 mL)-乙醇(22 mL)混合溶液於回流條件下攪拌 5 小時。使用 6N 鹽酸(22 mL)將反應混合物酸化，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(3.80 g, 97%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 70

製造 4-氯-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6-二甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



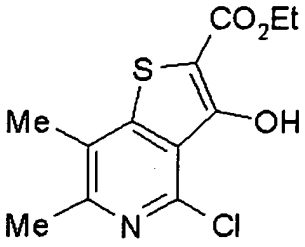
依實施例 25 之相同方法，自參考例 69 化合物(1.00 g, 3.68 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺(773 μL, 4.78 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(800 mg, 59%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 71

製造 4-氯-3-羥基-6,7-二甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

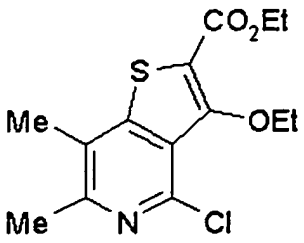


使用乙醇(5 mL)稀釋乙醇鈉之乙醇 20%溶液(1.73 g, 5.08 mmol)，並添加巰基乙酸乙酯(610 mg, 5.08 mmol)。將 2,4-二氯-5,6-二甲基吡啶-3-羧酸乙酯(630 mg, 2.54 mmol)添加至混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 2N 鹽酸(3 mL)至反應混合物中，並使該混合物分溶於鹽水與乙酸乙酯之間。使用硫酸鎂將有機層脫水，並濃縮之。以異丙醚-己烷洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(374 mg, 52%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 72

製造 4-氯-3-乙氧基-6,7-二甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

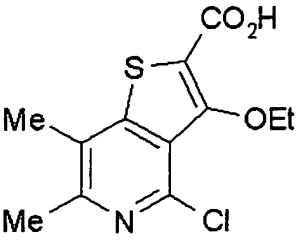


依參考例 6 之相同方法，自參考例 71 化合物(350 mg, 1.22 mmol)、DBU (380 mg, 2.02 mmol)以及碘乙烷(315 mg, 2.02 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(350 mg, 91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 73

製造 4-氯-3-乙氧基-6,7-二甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

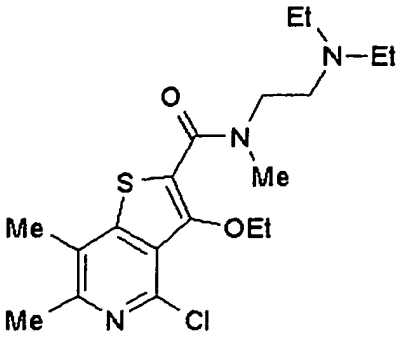


將參考例 72 化合物(250 mg, 0.80 mmol)與 4N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)之 THF(2 mL)-乙醇(1 mL)混合溶液於室溫攪拌 18 小時。使反應混合物分溶於 1N 鹽酸與乙酸乙酯之間，將有機層以硫酸鎂脫水，並於減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(210 mg, 92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 74

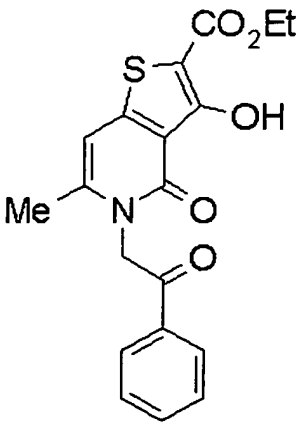
製造 4-氯-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6,7-三甲基噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



依實施例 25 之相同方法，自參考例 73 化合物(210 mg, 0.73 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺(144 mg, 1.10 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(230 mg, 79%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 75

製造 3-羥基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



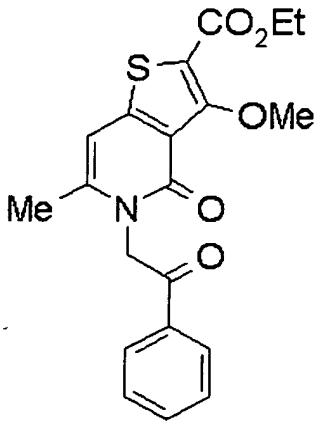
依參考例 5 之相同方法，自參考例 32 化合物(8.50 g, 25.5 mmol)、巰基乙酸乙酯(6.70 mL, 61.1 mmol)、乙醇

鈉之乙醇 20%溶液(17.4 g, 51.0 mmol)以及乙醇(100 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(8.31 g, 88%)。

^{1}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).

參考例 76

製造 3-甲氧基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



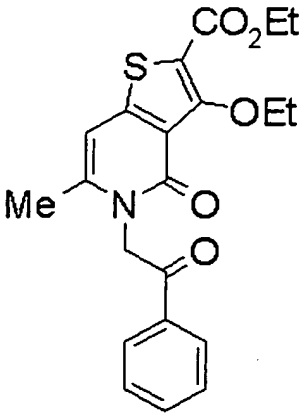
使參考例 75 化合物(3.00 g, 8.08 mmol)、硫酸二甲酯(4.58 mL, 48.4 mmol)、碳酸鉀(3.35 g, 24.2 mmol)以及丙酮(60 mL)之混合物於回流條件下攪拌 3 天。將水(120 mL)添加至混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，並以水、乙醇及乙酸乙酯洗滌，得到呈白色固體之標題化合物(2.45 g, 79%)。

^{1}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).

參考例 77

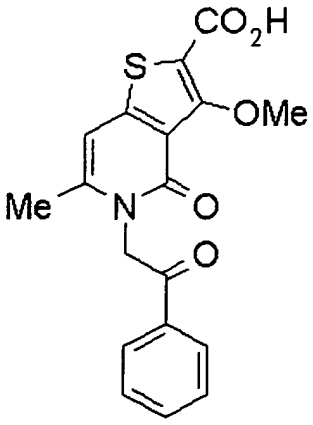
製造 3-乙氧基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



依參考例 6 之相同方法，自參考例 75 化合物(1.00 g, 2.69 mmol)、DBU(604 μL, 4.04 mmol)以及碘乙烷(323 μL, 4.04 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(585 mg, 54%)。^{1}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).

參考例 78

製造 3-甲氧基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

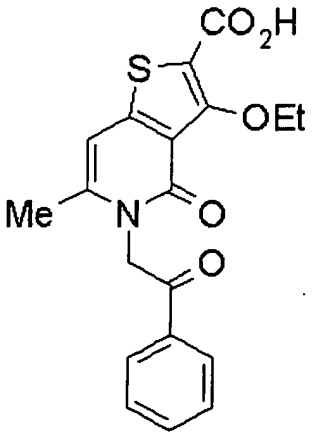


依參考例 7 之相同方法，自參考例 76 化合物(2.00 g, 5.19 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(3 mL)以及乙醇(21 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(1.25 g, 67%)。

^{1}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).

參考例 79

製造 3-乙氧基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

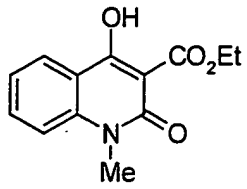


依參考例 7 之相同方法，自參考例 77 化合物(500 mg, 1.25 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)以及乙醇(7 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(311 mg, 67%)。

^{1}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).

參考例 80

製造 4-羥基-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



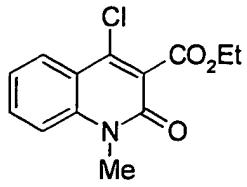
於冰冷卻下，在丙二酸二乙酯(68.0 g, 0.425 mol)之 DMF(400 mL)溶液中添加氫化鈉(66%於油中, 10.8 g, 0.30 mol)，並將該混合物於相同溫度攪拌 5 分鐘，再於室溫攪拌 15 分鐘。將 N-甲基靛紅酸酐(50.8 g, 0.287 mol)以小量分批添加至所得之混合物中，並使該混合物於 120℃攪拌 3 小時。將異丙醚(500 mL)添加至反應混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，並以異丙醚洗滌。將所得之固體懸浮於甲醇(250 mL)與水(500 mL)之混合物中，滴加 5N 鹽酸(60 mL)，並以乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使用異丙醚洗滌殘餘物，得到標題化合物(41.4 g, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 81

製造 4-氯-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯

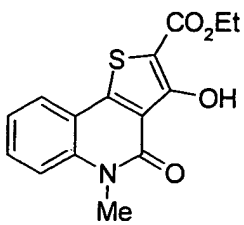


將參考例 80 化合物(58.0 g, 0.235 mol)與氧氯化磷(33 mL, 0.35 mol)之混合物於 110℃攪拌 30 分鐘。於減壓下濃縮反應混合物，並添加冰水及乙酸乙酯。分離有機層，並以乙酸乙酯萃取水層。使用水、1N 氫氧化鈉溶液(3次)以及水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(47.7 g, 76%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 82

製造 3-羥基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

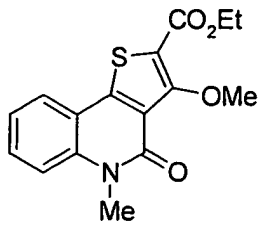


使用乙醇(70 mL)稀釋乙醇鈉之乙醇 20%溶液(23.2 g, 68 mmol)，將巯基乙酸乙酯(9.0 mL, 82 mmol)添加至所得之溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將參考例 81 化合物(9.04 g, 34.0 mmol)添加至此混合物中，並使混合物於室溫攪拌 4 小時。於冰冷卻下，使用冰水及 2N 鹽酸(40 mL)中和反應混合物，並以氯仿萃取該混合物兩次。使用水及鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉脫水後，過濾，並於減壓下濃縮。使殘餘物於 THF-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(9.12 g, 88%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 83

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



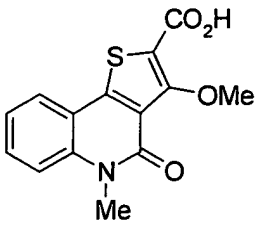
於參考例 82 化合物(3.04 g, 10.0 mmol)之 DMF 懸浮液中添加 DBU(1.65 mL, 11 mmol)，並於冰冷卻下將碘甲烷(0.81 mL, 13 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混

合物於室溫攪拌 21 小時，添加水，並藉由過濾收集沉澱之固體。經由加熱將此固體溶於乙醇中，以活性碳處理後，過濾，並於減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯中，使用水及 0.5N 氫氧化鈉溶液洗滌該混合物，經 Celite(商標名)過濾後，再以水洗滌兩次，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙醇-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(1.51 g, 48%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 84

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



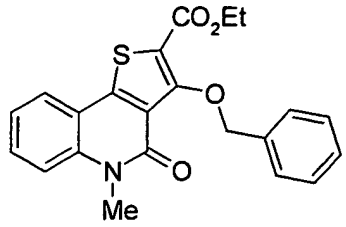
於參考例 83 化合物(1.90 g, 5.99 mmol)之 THF(20 mL)與乙醇(20 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉溶液(2.4 mL, 12 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將 1N 鹽酸(13 mL)添加至反應混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，並於甲醇中再結晶，得到標題化合物(1.14 g, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 85

製造 3-(苯甲基氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



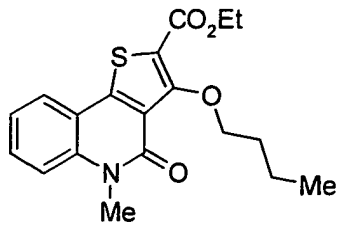
於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF 懸浮液中添加 DBU(0.592 mL, 3.96 mmol)，並將苯甲基溴化物(0.510 mL, 4.29 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 15 小時。添加乙酸乙酯及水至反應混合物中，並分離有機層。使用乙酸乙酯萃取水層兩次。以水及 0.5N 氫氧化鈉溶液洗滌合併之有機層，經 Celite(商標名)過濾後，再以水洗滌，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/4 至 1/2 至 2/1)純化殘餘物，得到標題化合物(980 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 86

製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹

啉-2-羧酸乙酯

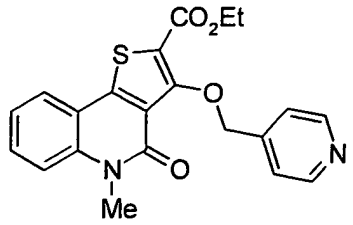


於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF(10 mL)懸浮液中添加 DBU(0.592 mL, 3.96 mmol)，並將 1-碘丁烷(0.488 mL, 4.29 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 15 小時。添加乙酸乙酯及水至反應混合物中，分離有機層，並使用乙酸乙酯萃取水層兩次。以水及 0.5N 氫氧化鈉溶液洗滌合併之有機層，經 Celite(商標名)過濾後，再以水洗滌，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/4 至 1/2 至 2/1)純化殘餘物，得到標題化合物(1.05 g, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 87

製造 5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

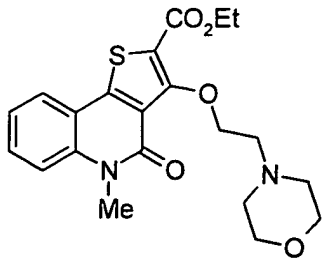


於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF(20 mL)懸浮液中添加 DBU(1.18 mL, 7.89 mmol)，並將 4-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(704 mg, 4.29 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 18 小時，於 45℃攪拌 2 小時，再於 60℃攪拌 18 小時。添加 DBU(1.18 mL, 7.89 mmol)以及 4-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(704 mg, 4.29 mmol)，並使該混合物於 60℃攪拌 10 小時。將氯仿及水添加至反應混合物中，分離有機層，並使用氯仿萃取水層。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(678 mg, 53%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 88

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

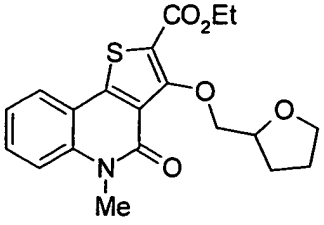


於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF(20 mL)懸浮液中添加 DBU(1.18 mL, 7.89 mmol)，並將 4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(798 mg, 4.29 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 17 小時。將氯仿及水添加至反應混合物中，並分離有機層。使用氯仿萃取水層。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(2.16 g, 85%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ：1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (4H, br t, J = 4.7 Hz), 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).

參考例 89

製造 5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

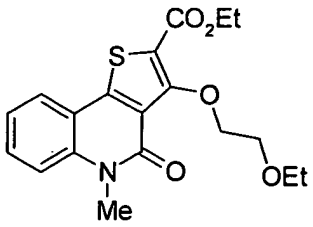


於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF(20 mL)

懸浮液中添加 DBU(0.740 mL, 4.95 mmol)，並將 2-(溴甲基)四氫呋喃(含 90%)(0.617 mL, 4.9 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於 40℃攪拌 19 小時，再於 80℃攪拌 23 小時，添加 DBU(0.740 mL, 4.95 mmol)以及 2-(溴甲基)四氫呋喃(含 90%)(0.617 mL, 4.9 mmol)，並使該混合物於 80℃攪拌 66 小時。將乙酸乙酯及水添加至反應混合物中，並分離有機層。使用乙酸乙酯萃取水層。以 0.5N 氫氧化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經 Celite(商標名)過濾後，以水洗滌，並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=3/17 至 2/1)純化，並於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(821 mg, 64%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 90

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



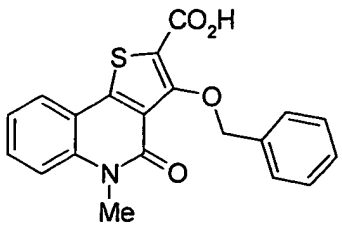
於參考例 82 化合物(1.00 g, 3.30 mmol)之 DMF(20 mL)

懸浮液中添加 DBU(1.48 mL, 9.90 mmol)，並將 1-溴-2-乙氧基乙烷(1.12 mL, 9.93 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於 60℃攪拌 24 小時。添加乙酸乙酯及水至反應混合物中，分離有機層，並使用乙酸乙酯萃取水層兩次。以 0.5N 氫氧化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經 Celite(商標名)過濾後，再以水洗滌，並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/4 至 1/1)純化，並於乙酸乙酯-己烷中結晶，得到標題化合物(986 mg, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ：1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.59 (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).

參考例 91

製造 3-(苯甲基氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



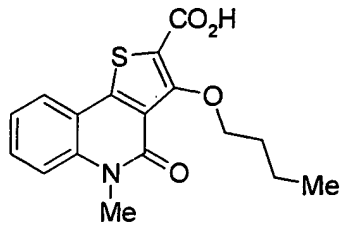
於參考例 85 化合物(867 mg, 2.20 mmol)之 THF(7 mL)與乙醇(7 mL)溶液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(0.88 mL, 4.4

mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 3 小時。添加 1N 鹽酸(5.0 mL)至反應混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌，並風乾，得到標題化合物(665 mg, 83%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 92

製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

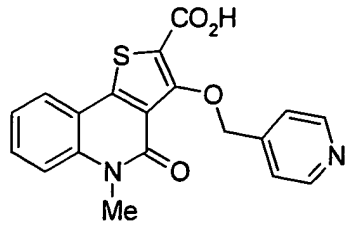


於參考例 86 化合物(923 mg, 2.57 mmol)之 THF(7 mL)與乙醇(7 mL)溶液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.0 mL, 5.0 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 3 小時。添加 1N 鹽酸(6.0 mL)至反應混合物中，藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌，並風乾，得到標題化合物(872 mg, 定量)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 93

製造5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

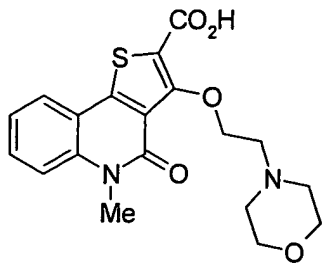


於參考例87化合物(723 mg, 1.83 mmol)之THF(6 mL)與乙醇(6 mL)懸浮液中添加5N氫氧化鈉水溶液(0.74 mL, 3.7 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌4小時。添加1N鹽酸(3.7 mL)至反應混合物中，並以水稀釋該混合物。藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌，並風乾，得到標題化合物(424 mg, 63%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例94

製造5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



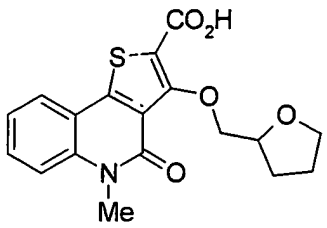
於參考例88化合物(832 mg, 2.00 mmol)之THF(7 mL)與乙醇(7 mL)懸浮液中添加5N氫氧化鈉水溶液(0.80 mL, 4.0 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌4小時。添加1N

鹽酸(4.0 mL)至反應混合物中，以水稀釋該混合物，並於減壓下濃縮。將甲醇添加至殘餘物中，於減壓下濃縮該混合物，並於水-甲醇中結晶，得到標題化合物(477 mg, 61%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 95

製造 5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



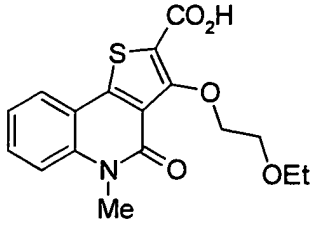
於參考例 89 化合物(728 mg, 1.88 mmol)之 THF(6 mL)與乙醇(6 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(0.76 mL, 3.8 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 4 小時。添加 1N 鹽酸(3.8 mL)至反應混合物中，以水稀釋該混合物，並使用氯仿萃取混合物 3 次。以氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經硫酸鈉脫水後，過濾，並於減壓下濃縮。使用異丙醚洗滌所得之固體，得到標題化合物(659 mg, 97%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 96

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

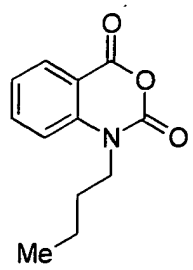


於參考例 90 化合物(826 mg, 2.20 mmol)之 THF(7 mL)與乙醇(7 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(0.88 mL, 4.4 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 2.5 小時，添加 5N 氫氧化鈉水溶液(4.4 mL, 22 mmol)，再使混合物於 50℃攪拌 3.5 小時。使用 1N 鹽酸將反應混合物酸化並以水稀釋，藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌，並風乾，得到標題化合物(719 mg, 94%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 97

製造 1-丁基-2H-3,1-苯并噁呯-2,4(1H)-二酮

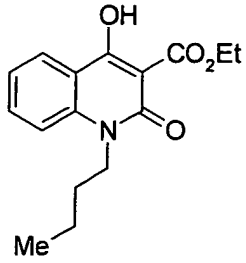


於冰冷卻下，將氫化鈉(66%於油中，2.00 g，55 mmol)添加至靛紅酸酐(8.16 g，50.0 mmol)之 DMF (100 mL)溶液中，並使該混合物於相同溫度攪拌 10 分鐘。添加 1-碘丁烷(8.5 mL，75 mmol)至所得之混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 64 小時。將冰水添加至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以水洗滌合併之有機層兩次，並於減壓下濃縮，得到標題化合物(10.5 g)，該標題化合物可未經純化而使用於下一反應。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 98

製造 1-丁基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



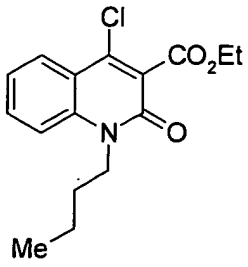
於冰冷卻下，將氫化鈉(66%於油中，2.00 g，55 mmol)

添加至丙二酸二乙酯(12.0 g, 74.9 mmol)之 DMF(70 mL)溶液中，並使該混合物於相同溫度攪拌 10 分鐘。將參考例 97 化合物(10.5 g)之 DMF(20 mL)溶液滴加至所得之混合物中，並使該混合物於 120℃攪拌 6 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，添加冰水至殘餘物中，並以乙醚洗滌所得之水層。於冰冷卻下，使用 5N 鹽酸(12 mL)將水層弱酸化，並以乙酸乙酯萃取兩次。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/9 至 1/2)純化殘餘物，得到呈固體之標題化合物(9.96 g, 69%, 2 步驟)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 99

製造 1-丁基-4-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



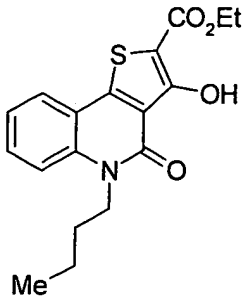
將參考例 98 化合物(9.73 g, 33.6 mmol)與氧氯化磷(4.7 mL, 50 mmol)之混合物於 110℃攪拌 30 分鐘。於減

壓下濃縮該反應混合物，並添加冰水及乙酸乙酯。將有機層分離，並使用乙酸乙酯萃取水層。以水、飽和碳酸氫鈉溶液以及水(兩次)洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使殘餘物進行矽膠管柱層析(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/9至1/3)，將含有所欲產物之流份(fraction)合併，並以1N氫氧化鈉溶液及水(兩次)洗滌。濾除不溶物質，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(6.07 g, 59%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例100

製造5-丁基-3-羥基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



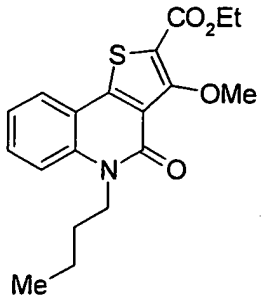
使用乙醇(45 mL)稀釋乙醇鈉之乙醇20%溶液(16.0 g, 47 mmol)，添加巰基乙酸乙酯(6.2 mL, 55 mmol)至所得之溶液中，並使該混合物於室溫攪拌10分鐘。將參考例99

化合物(7.21 g, 23.4 mmol)添加至此混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 5 小時。於冰冷卻下，以冰水及 2N 鹽酸(25 mL)將反應混合物中和，並使用乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以水洗滌合併之有機層兩次，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(6.44 g, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 101

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



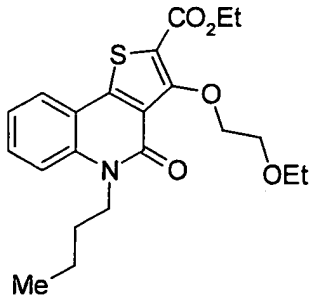
於參考例 100 化合物(3.11 g, 9.00 mmol)之 DMF(30 mL)懸浮液中添加 DBU(1.62 mL, 10.8 mmol)，並將碘甲烷(1.12 mL, 18.0 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於室溫攪拌 14 小時，添加水，並使用乙酸乙酯萃取該混合物兩次。以水及 0.5N 氫氧化鈉水溶液洗滌合併之有機層，經

Celite(商標名)過濾後，再以水洗滌兩次，並於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/4 至 1/1)純化，並於乙酸乙酯-己烷中再結晶，得到標題化合物(1.03 g, 32%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 102

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



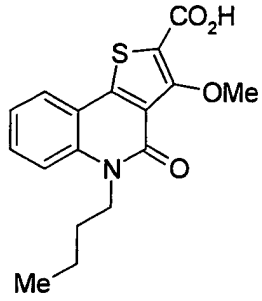
於參考例 100 化合物(1.14 g, 3.30 mmol)之 DMF(20 mL)懸浮液中添加 DBU(1.48 mL, 9.90 mmol)，並將 1-溴-2-乙氧基乙烷(1.12 mL, 9.93 mmol)添加至所得之溶液中。使所得之混合物於 60℃攪拌 30 小時，並添加乙酸乙酯及水至反應混合物中。分離有機層，並使用乙酸乙酯萃取水層。以 0.5N 氫氧化鈉水溶液及水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(沖提液；乙酸乙酯/己

烷=1/4 至 1/2)純化殘餘物，得到呈固體之標題化合物(1.28 g, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 103

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



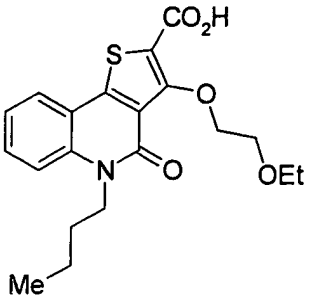
於參考例 101 化合物(1.81 g, 5.04 mmol)之 THF(15 mL)與乙醇(15 mL)懸浮液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(2.0 mL, 10 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物予以冰冷卻，添加 1N 鹽酸(15 mL)及乙酸乙酯，藉由過濾收集沉澱之固體，並以水及乙酸乙酯洗滌，得到固體。將濾液分離，並使用乙酸乙酯萃取水層。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。將殘餘物與先前所獲得之

固體合併，並使該混合物於甲醇-異丙醚中再結晶，得到標題化合物(1.43 g, 86%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 104

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



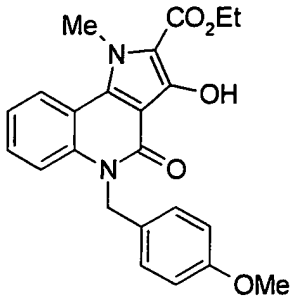
於參考例 102 化合物(1.16 g, 2.78 mmol)之 THF(9 mL)與乙醇(9 mL)溶液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.12 mL, 5.6 mmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 2.5 小時，添加 5N 氫氧化鈉水溶液(4.48 mL, 22 mmol)，並使該混合物於 50℃攪拌 3 小時。使用 1N 鹽酸將反應混合物酸化，並以氯仿萃取兩次。以水洗滌合併之有機層，並於減壓下濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯-異丙醚中結晶，得到標題化合物(965 mg, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 105

製造 3-羥基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



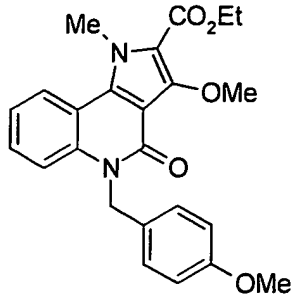
依參考例 25 之相同方法，自參考例 10 化合物(19.2 g, 51.6 mmol)獲得呈白色粉末之 4-[(2-乙氧基-2-酮基乙基)(甲基)胺基]-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯(14.7 g, 63%)。

依參考例 26 之相同方法，自 4-[(2-乙氧基-2-酮基乙基)(甲基)胺基]-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯(14.73 g)獲得呈白色固體之標題化合物(10.35 g, 49%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 106

製造3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

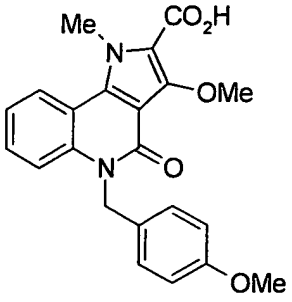


依參考例6之相同方法，自參考例105化合物(10.4 g, 25.5 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(6.51 g, 61%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例107

製造3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸

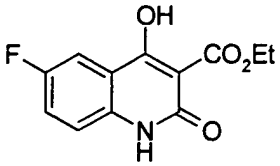


依參考例28之相同方法，自參考例106化合物(6.50 g, 15.5 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(5.67 g, 96%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

參考例 110

製造 6-氟-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯

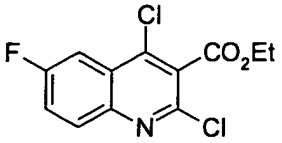


依參考例 1 之相同方法，自 2-胺基-5-氟苯甲酸乙酯(10.3 g, 61.0 mmol)、丙二酸二乙酯(9.2 mL, 61.0 mmol)、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(21.0 g, 61.0 mmol)以及乙醇(70 mL)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(8.60 g, 56%)。

^{1}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, br s), 14.31 (1H, s).

參考例 111

製造 2,4-二氯-6-氟喹啉-3-羧酸乙酯



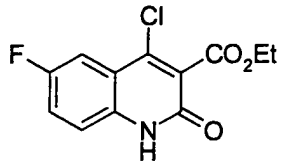
依參考例 2 之相同方法，自參考例 110 化合物(2.0 g, 7.8 mmol)以及氧氯化磷(9.0 mL)獲得呈白色固體之標題化

合物(2.2 g, 96%)。

^{1}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).

參考例 112

製造 4-氯-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯

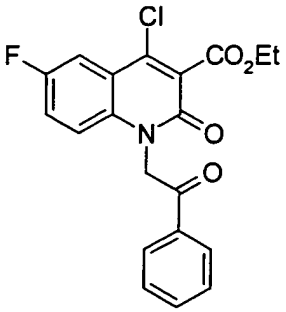


依參考例 3 之相同方法，自參考例 111 化合物(2.2 g, 7.5 mmol)、醋酸鈉(615 mg, 7.5 mmol)以及乙酸(20 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(1.6 g, 79%)。

^{1}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).

參考例 113

製造 4-氯-6-氟-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



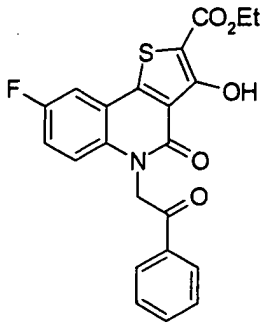
依參考例 4 之相同方法，自參考例 112 化合物(1.6 g, 5.9 mmol)、氫化鈉(60% in oil, 248 mg, 6.2 mmol)、α-

溴苯乙酮(1.3 g, 6.5 mmol)以及 DMF (20 mL)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(1.3 g, 57%)。

^{1}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).

參考例 114

製造 8-氟-3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

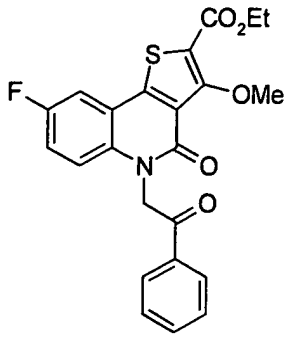


依參考例 5 之相同方法，自參考例 113 化合物(1.3 g, 3.3 mmol)、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(2.3 g, 6.7 mmol)、巰基乙酸乙酯(0.97 g, 8.0 mmol)以及乙醇(14 mL)獲得呈黃色固體之標題化合物(1.3 g, 94%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 115

製造 8-氟-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

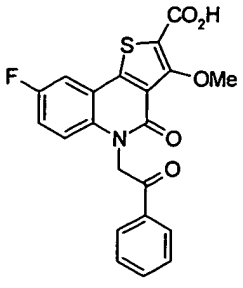


依參考例 6 之相同方法，自參考例 114 化合物(1.3 g, 3.1 mmol)、碘甲烷(0.31 mL, 5.0 mmol)、DBU(0.75 mL, 5.0 mmol)以及 DMF(40 mL)獲得呈黃色固體之標題化合物(880 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 116

製造 8-氟-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



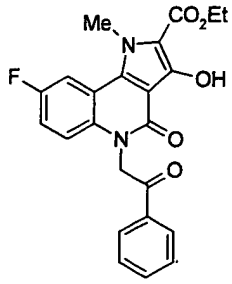
依參考例 7 之相同方法，自參考例 115 化合物(880 mg,

2.0 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(5.7 mL)、乙醇(32 mL)以及 THF(9.1 mL)獲得呈淡褐色固體之標題化合物(602 mg, 73%)。

^{1}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).

參考例 117

製造 8-氟-3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯



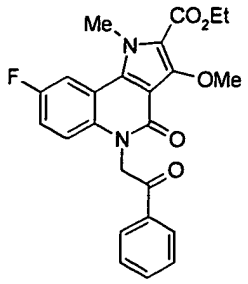
依參考例 25 之相同方法，自參考例 113 化合物(4.6 g, 12 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(4.5 g, 30 mmol)、三乙胺(6.0 mL, 43 mmol)、乙醇(35 mL)、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(3.4 g, 9.9 mmol)以及乙醇(35 mL)獲得呈淡褐色固體之標題化合物(4.1 g, 83%)。

^{1}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).

參考例 118

製造 8-氟-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙

基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸乙酯

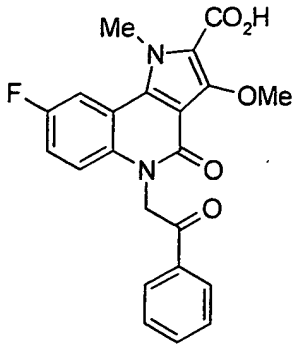


將參考例117化合物(3.4 g, 8.0 mmol)、二甲基硫酸(1.1 mL, 12 mmol)以及DBU(2.4 mL, 16 mmol)之DMF(100 mL)溶液於室溫攪拌2.5小時。添加二甲基硫酸(1.1 mL, 12 mmol)及DBU(2.4 mL, 16 mmol)至反應混合物中，並使該混合物於室溫攪拌1天。再添加二甲基硫酸(0.75 mL, 8.0 mmol)以及DBU(1.8 mL, 11 mmol)，並使該混合物於室溫攪拌21小時，以水稀釋，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(2.8 g, 80%)。

^{1}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).

參考例119

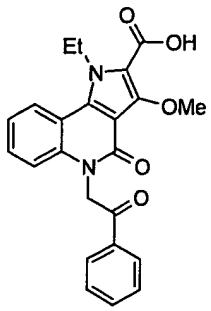
製造8-氟-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



依參考例 7 之相同方法，自參考例 118 化合物(2.8 g, 6.4 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(2.4 g, 90%)。^{1}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).

參考例 120

製造 1-乙基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-羧酸



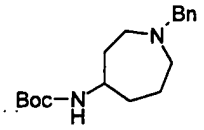
將參考例 4 化合物(1.0 g, 2.7 mmol)、N-乙基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(499 mg, 3.0 mmol)與三乙胺(3.8 mL, 27 mmol)之 1-丁醇(10 mL)溶液加熱回流 6 小時。添加 N-乙基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(499 mg, 3.0 mmol)，並使該混合物加熱回流 17 小時。添加 N-乙基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(499 mg, 3.0 mmol)以及三乙胺(0.41 mL, 3.0 mmol)，使該混合物加熱

回流 6 小時，再添加 N-乙基甘胺酸乙酯鹽酸鹽(499 mg, 3.0 mmol)以及三乙胺(0.41 mL, 3.0 mmol)，並使該混合物加熱回流 6 小時。將水添加至反應混合物中，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥。將所得之固體、乙醇鈉之乙醇 20%溶液(777 mg, 2.3 mmol)以及乙醇(150 mL)之混合物於室溫攪拌 5 小時。添加乙醇鈉之乙醇 20%溶液(777 mg, 2.3 mmol)，並使該反應混合物於室溫攪拌 1 小時。以水稀釋反應混合物，使用 5N 鹽酸中和，並攪拌該混合物 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌，於減壓下乾燥，並於 DMF-乙醚中再結晶。於冰冷卻下，將二甲基硫酸(0.092 mL, 0.97 mmol)添加至所得固體與 DBU(0.19 mL, 1.3 mmol)之 DMF(8.0 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 14 小時。於冰冷卻下，再添加 DBU(0.19 mL, 1.3 mmol)與二甲基硫酸(0.092 mL, 0.97 mmol)，使該混合物於室溫攪拌 4 小時，並以水稀釋。藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥。將所得固體與 8N 氫氧化鈉溶液(1.4 mL)之 THF(2.3 mL)-乙醇(8.0 mL)混合溶液於室溫攪拌 15 小時。添加 8N 氫氧化鈉溶液(0.70 mL)，並使該混合物於室溫攪拌 3.5 小時。再添加 8N 氫氧化鈉溶液(0.14 mL)，並使該混合物於室溫攪拌 3 小時。使用 1N 鹽酸將反應混合物中和，於減壓下濃縮，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(180 mg, 16%)。

^{1}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).

參考例 121

製造(1-苯甲基氮雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯

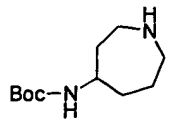


於冰冷卻下，將二碳酸二-第三丁酯(591 mg, 2.7 mmol)添加至 1-苯甲基氮雜環庚烷-4-胺(400 mg, 2.0 mmol)與三乙胺(0.82 mL, 5.9 mmol)之 THF(5.0 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 4 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。合併萃取物，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=10/90 至 100/0)純化殘餘物，得到呈無色油之標題化合物(447 mg, 定量)。

^{1}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).

參考例 122

製造氮雜環庚烷-4-基胺基甲酸第三丁酯

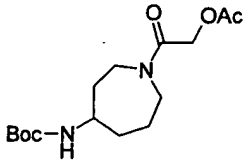


於氫蒙氣下，使參考例 121 化合物(447 mg, 1.5 mmol)與鈀-碳(65 mg)之乙醇(10 mL)溶液於室溫攪拌 4.5 小時。將鈀-碳濾除，並於減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶於甲醇(10 mL)中，添加鈀-碳(120 mg)，並使該混合物於氫蒙氣下以室溫攪拌 4.5 小時。將鈀-碳濾除，並於減壓下濃縮濾液，得到呈無色油之標題化合物(315 mg, 定量)。

^{1}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).

參考例 123

製造 2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]氮雜環庚烷-1-基}-2-酮基乙酸乙酯

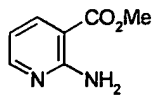


依實施例 544 之相同方法，自參考例 122 化合物(157 mg, 0.73 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(220 mg, 96%)。

^{1}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).

參考例 124

製造 2-胺基吡啶-3-羧酸甲酯

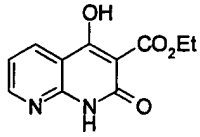


於冰冷卻下，將硫酸(31 mL)滴加至 2-胺基吡啶-3-羧酸(4.3 g, 31 mmol)之甲醇(62 mL)溶液中，並使該反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物於 70℃攪拌 15 小時，並於冰冷卻下使用碳酸氫鈉予以中和。以乙酸乙酯萃取反應混合物兩次，將萃取物合併，並使用鹽水洗滌。使萃取物經硫酸鎂脫水，並於減壓下濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(4.3 g, 90%)。

^{1}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).

參考例 125

製造 4-羥基-2-酮基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯

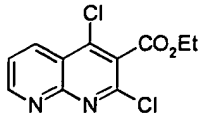


依參考例 1 之相同方法，自參考例 124 化合物(3.1 g, 21 mmol)獲得呈淡紅色固體之標題化合物(2.6 g, 53%)。

^{1}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).

參考例 126

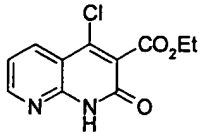
製造 2,4-二氯-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例2之相同方法，自參考例125化合物(2.6 g, 11 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(2.3 g, 77%)。^{1}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).

參考例127

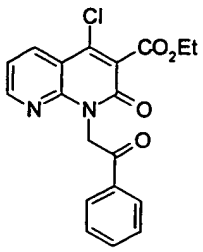
製造4-氯-2-酮基-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例3之相同方法，自參考例126化合物(2.2 g, 8.3 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(1.5 g, 71%)。^{1}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).

參考例128

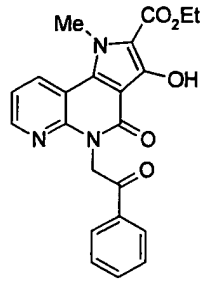
製造4-氯-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例4之相同方法，自參考例127化合物(1.5 g, 5.7 mmol)獲得呈淡黃色油之標題化合物(1.1 g, 51%)。^{1}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).

參考例129

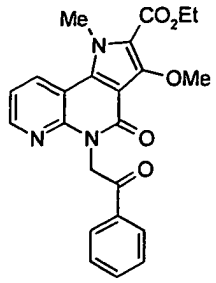
製造 3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,8]啶啶-2-羧酸乙酯



依參考例33之相同方法，自參考例128化合物(1.1 g, 2.9 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(653 mg, 55%)。^{1}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).

參考例130

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,8]啶啶-2-羧酸乙酯

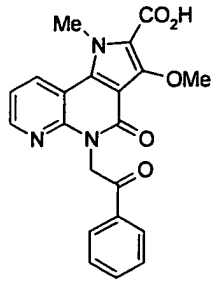


依參考例 115 之相同方法，自參考例 129 化合物(512 mg, 1.3 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(420 mg, 79%)。

^{1}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).

參考例 131

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,8]啶啶-2-羧酸



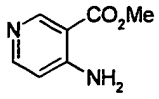
依參考例 7 之相同方法，自參考例 130 化合物(380 mg, 0.91 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(264 mg, 75%)。

^{1}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).

參考例 132

製造 4-胺基吡啶-3-羧酸甲酯

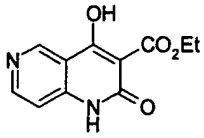


依參考例 124 之相同方法，自 4-胺基吡啶-3-羧酸(5.0 g, 36 mmol)、硫酸(36 mL)以及甲醇(72 mL)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(4.9 g, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 133

製造 4-羥基-2-酮基-1,2-二氫-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯

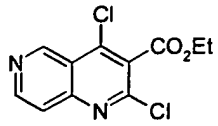


依參考例 1 之相同方法，自參考例 132 化合物(4.7 g, 31 mmol)獲得呈淡黃色粉末之標題化合物(3.5 g, 49%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 134

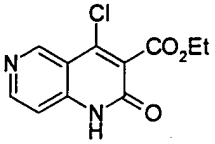
製造 2,4-二氯-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例 2 之相同方法，自參考例 133 化合物(3.5 g, 15 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (2.7 g, 66%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 135

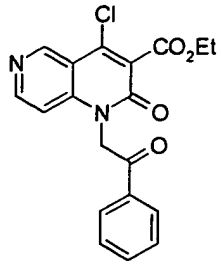
製造 4-氯-2-酮基-1,2-二氫-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例 3 之相同方法，自參考例 134 化合物(2.6 g, 9.7 mmol)獲得呈淡褐色固體之標題化合物(733 mg, 30%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 136

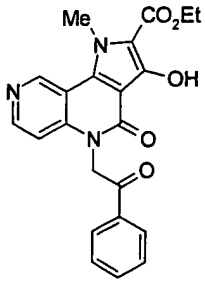
製造 4-氯-2-酮基-1-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,2-二氫-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯



依參考例 4 之相同方法，自參考例 135 化合物(710 mg, 2.8 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(344 mg, 33%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

參考例 137

製造 3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,6]萘啶-2-羧酸乙酯



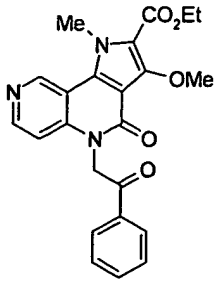
將參考例 136 化合物(574 mg, 1.6 mmol)、肌胺酸乙酯鹽酸鹽(286 mg, 1.9 mmol)、三乙胺(0.65 mL, 4.7 mmol)以及乙醇(29 mL)之混合物加熱回流 2.5 小時。再添加肌胺酸乙酯鹽酸鹽(286 mg, 1.9 mmol)以及三乙胺(0.43 mL, 3.1 mmol)，並使該混合物加熱回流 5.5 小時。添加肌胺酸乙酯鹽酸鹽(286 mg, 1.9 mmol)以及三乙胺(0.65 mL, 4.7 mmol)，並使該混合物加熱回流 46 小時。添加三乙胺(0.65

mL, 4.7 mmol)，並使該混合物加熱回流 3 小時。添加三乙胺(0.65 mL, 4.7 mmol)，並使該混合物加熱回流 64 小時。再添加三乙胺(0.65 mL, 4.7 mmol)，並使該混合物加熱回流 3 小時。再添加三乙胺(0.65 mL, 4.7 mmol)，並使該混合物加熱回流 3 小時。於減壓下濃縮反應混合物，將水添加至殘餘物中，使用 20%檸檬酸水溶液將該混合物酸化，並於冰冷卻下攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱之固體，以水洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥。將固體以乙酸乙酯-己烷混合溶劑及己烷洗滌，得到呈淡褐色粉末之標題化合物(485 mg, 77%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 138

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,6]萘啶-2-羧酸乙酯



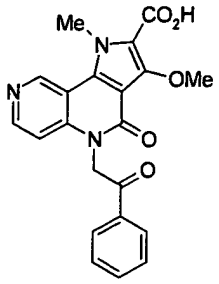
依參考例 115 之相同方法，自參考例 137 化合物(471 mg, 1.2 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(313 mg,

64%)。

^{1}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).

參考例 139

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,6]萘啶-2-羧酸

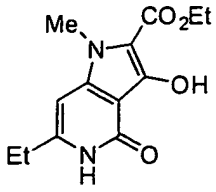


依參考例 7 之相同方法，自參考例 138 化合物(301 mg, 0.72 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物 (259 mg, 92%)。

^{1}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).

參考例 140

製造 6-乙基-3-羥基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

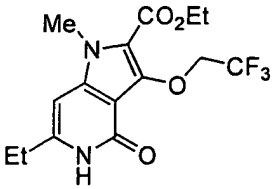


依參考例 40 之相同方法，自參考例 38 化合物(5.00 g, 21.8 mmol)獲得呈褐色粉末之標題化合物 (4.87 g, 85%)。

^{1}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).

參考例 141

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



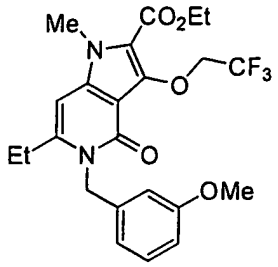
將參考例 140 化合物(200 mg, 0.757 mmol)、碳酸銫(271 mg, 0.832 mmol)、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(0.109 mL, 0.757 mmol)、二甲亞碸(2.0 mL)以及 DMF(2.0 mL)之混合物於 60℃攪拌 2 小時。以水稀釋該反應混合物，並藉由過濾收集沉澱之固體。使用水及異丙醚洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(161 mg, 61%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 142

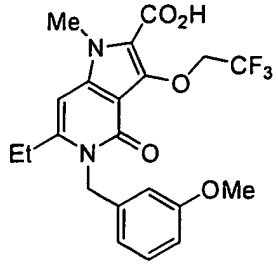
製造 6-乙基-5-(3-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2 -三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



將參考例 141 化合物(500 mg, 1.44 mmol)、第三丁醇鈉(180 mg, 1.87 mmol)、溴化鋰(250 mg, 2.88 mmol)、1-(氯甲基)-3-甲氧基苯(0.313 mL, 2.16 mmol)、DME(8.0 mL)以及 DMF(2.0 mL)之混合物於 60℃攪拌 13 小時。添加水(50 mL)至反應混合物中，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鈉脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=3/97 至 70/30)純化殘餘物，得到呈黃色油之標題化合物(508 mg, 76%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 143

製造 6-乙基-5-(3-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

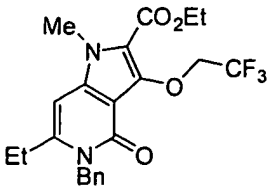


依參考例 49 之相同方法，自參考例 142 化合物(508 mg, 1.09 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(333 mg, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 144

製造 5-苯甲基-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



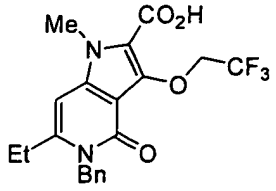
依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及苯甲基溴化物(0.207 mL, 1.74 mmol)獲得呈黃色油之標題化合物(312 mg, 62%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.61 (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).

參考例 145

製造 5-苯甲基-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

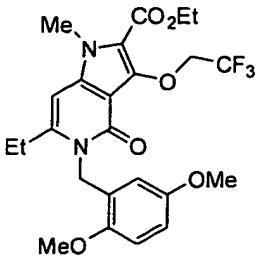


依參考例 49 之相同方法，自參考例 144 化合物(312 mg, 0.715 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(213 mg, 73%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 146

製造 5-(2,5-二甲氧基苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



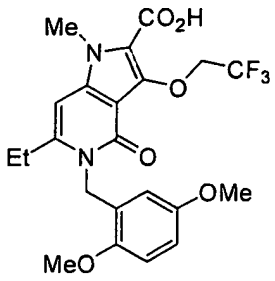
依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及 2-(氯甲基)-1,4-二甲氧基苯(325 mg,

1.74 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(121 mg, 21%)。

^{1}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).

參考例 147

製造 5-(2,5-二甲氧基苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

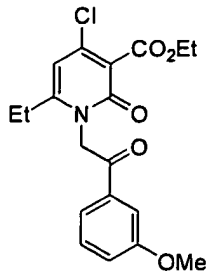


依參考例 49 之相同方法，自參考例 146 化合物(121 mg, 0.244 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(82.7 mg, 72%)。

^{1}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).

參考例 148

製造 4-氯-6-乙基-1-[2-(3-甲氧基苯基)-2-酮基乙基]-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

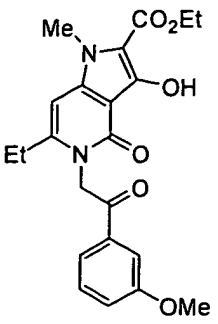


依參考例 142 之相同方法，自參考例 38 化合物(1.00 g, 4.35 mmol)以及 2-溴-1-(3-甲氧基苯基)乙酮(1.99 g, 8.71 mmol)獲得呈黃色油之標題化合物(879 mg, 53%)。

^{1}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).

參考例 149

製造 6-乙基-3-羥基-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-酮基乙基]-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

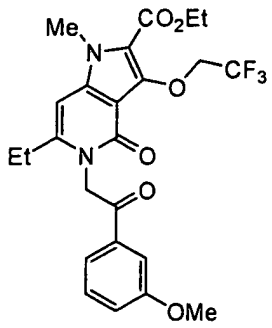


依參考例 40 之相同方法，自參考例 148 化合物(879 mg,

2.33 mmol)獲得呈綠色粉末之標題化合物(526 mg, 55%)。
^{1}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).

參考例 150

製造 6-乙基-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-酮基乙基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

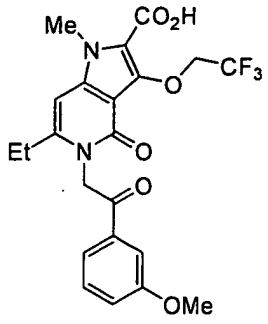


將參考例 149 化合物(470 mg, 1.14 mmol)、碳酸銫(446 mg, 1.37 mmol)、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(0.197 mL, 1.37 mmol)以及 DMF (4.7 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。使用水稀釋反應混合物，並藉由過濾收集沉澱之固體。以水、異丙醚以及乙醇洗滌所得之固體，並於減壓下乾燥，得到呈綠色粉末之標題化合物(423 mg, 75%)。
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J = 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).

參考例 151

製造 6-乙基-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-酮基乙基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

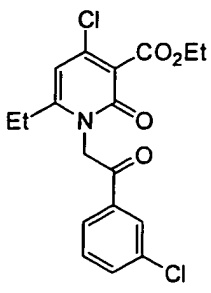


依參考例 49 之相同方法，自參考例 150 化合物(370 mg, 0.748 mmol)獲得呈褐色粉末之標題化合物(300 mg, 86%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.83-3.91 (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).

參考例 152

製造 4-氯-1-[2-(3-氯苯基)-2-酮基乙基]-6-乙基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

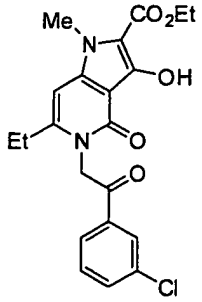


依參考例142之相同方法，自參考例38化合物(1.50 g, 6.53 mmol)以及 2-溴-1-(3-氯苯基)乙酮(2.02 g, 8.65 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(486 mg, 29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 (1 H, m).

參考例153

製造5-[2-(3-氯苯基)-2-酮基乙基]-6-乙基-3-羥基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

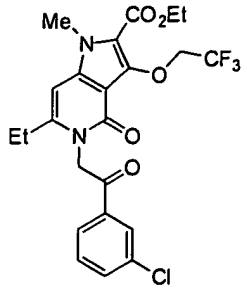


依參考例40之相同方法，自參考例152化合物(486 mg, 1.27 mmol)獲得呈綠色粉末之標題化合物 (460 mg, 87%)。

^{1}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).

參考例154

製造5-[2-(3-氯苯基)-2-酮基乙基]-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

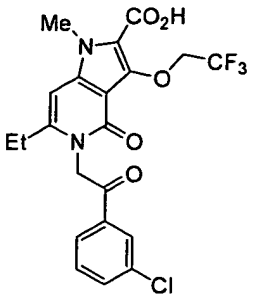


依參考例150之相同方法，自參考例153化合物(460 mg, 1.10 mmol)獲得呈綠色粉末之標題化合物(348 mg, 63%)。

^{1}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).

參考例155

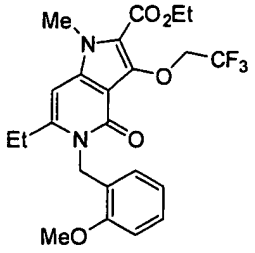
製造5-[2-(3-氯苯基)-2-酮基乙基]-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



依參考例 49 之相同方法，自參考例 154 化合物(348 mg, 0.698 mmol)獲得呈褐色粉末之標題化合物(192 mg, 59%)。
^{1}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).

參考例 156

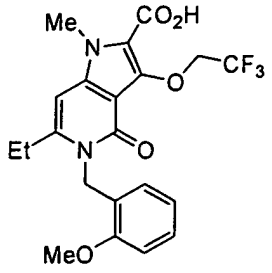
製造 6-乙基-5-(2-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及 1-(氯甲基)-2-甲氧基苯(272 mg, 1.74 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(138 mg, 26%)。
^{1}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).

參考例 157

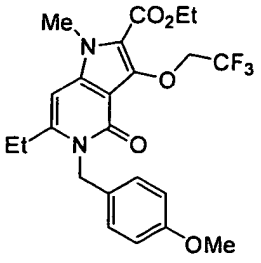
製造 6-乙基-5-(2-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



依參考例 49 之相同方法，自參考例 156 化合物(138 mg, 0.296 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(104 mg, 80%)。^{1}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).

參考例 158

製造 6-乙基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

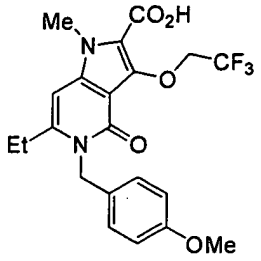


依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(300 mg, 0.866 mmol)以及 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.175 mL,

1.30 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(175 mg, 43%)。^{1}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).

參考例 159

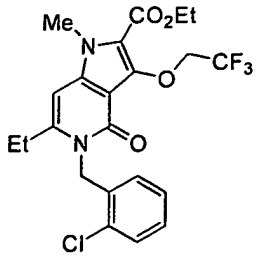
製造 6-乙基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



依參考例 49 之相同方法，自參考例 158 化合物(175 mg, 0.375 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(157 mg, 96%)。^{1}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 (1H, s), 6.81-6.92 (2H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 12.70 (1H, br s).

參考例 160

製造 5-(2-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

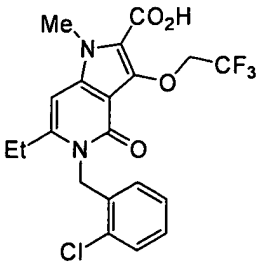


依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及 1-氯-2-(氯甲基)苯(0.226 mL, 1.74 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(163 mg, 30%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 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 (1-H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz).

參考例 161

製造 5-(2-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



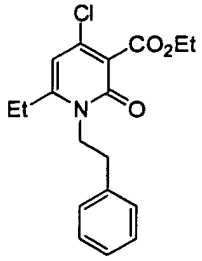
依參考例 49 之相同方法，自參考例 160 化合物(163 mg, 0.346 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(138 mg, 90%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 162

製造 4-氯-6-乙基-2-酮基-1-(2-苯基乙基)-1,2-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

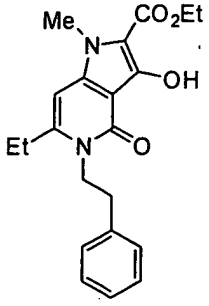


依參考例 142 之相同方法，自參考例 38 化合物(2.00 g, 8.71 mmol)以及(2-溴乙基)苯(1.77 mL, 11.3 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(480 mg, 16%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

參考例 163

製造 6-乙基-3-羥基-1-甲基-4-酮基-5-(2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

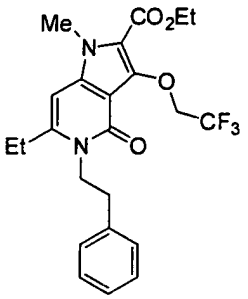


依參考例 40 之相同方法，自參考例 162 化合物(480 mg, 1.44 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(481 mg, 80%)。

^{1}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).

參考例 164

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

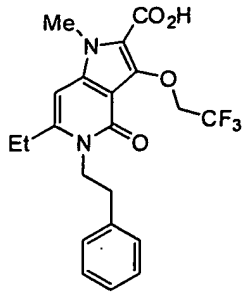


依參考例 150 之相同方法，自參考例 163 化合物(482 mg, 1.31 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(185 mg, 31%)。

^{1}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).

參考例 165

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

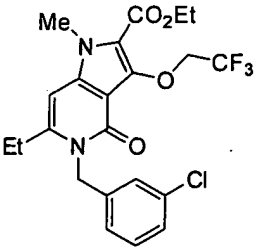


依參考例 49 之相同方法，自參考例 164 化合物(185 mg, 0.411 mmol)獲得呈褐色粉末之標題化合物(143 mg, 83%)。

^{1}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).

參考例 166

製造 5-(3-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



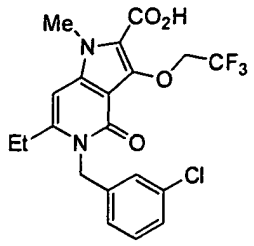
依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及 1-氯-3-(氯甲基)苯(357 mg, 1.74 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(325 mg, 60%)。

^{1}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).

參考例 167

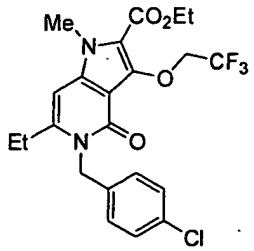
製造 5-(3-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



依參考例 49 之相同方法，自參考例 166 化合物(325 mg, 0.690 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(281 mg, 92%)。^{1}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).

參考例 168

製造 5-(4-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



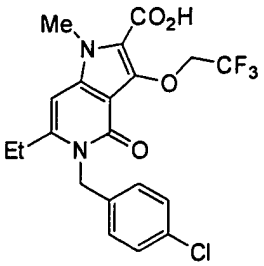
依參考例 142 之相同方法，自參考例 141 化合物(400 mg, 1.16 mmol)以及 1-氯-4-(氯甲基)苯(357 mg, 1.74

mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(213 mg, 39%)。

^{1}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).

參考例 169

製造 5-(4-氯苯甲基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

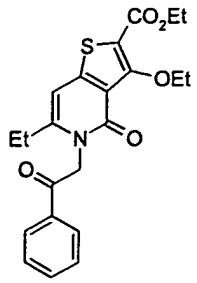


依參考例 49 之相同方法，自參考例 168 化合物(213 mg, 0.452 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(188 mg, 94%)。

^{1}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 (1-H, br s).

參考例 170

製造 3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

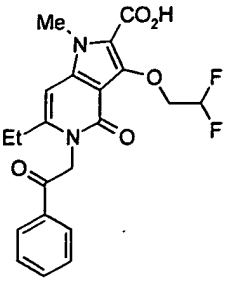


依參考例 5 之相同方法，自參考例 39 化合物(3.6 g, 10.3 mmol)、巰基乙酸乙酯(14.4 mL, 103 mmol)以及三乙胺(2.3 mL, 20.6 mmol)獲得 6-乙基-3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯。藉由參考例 43 之相似方法，自前述所獲得之 6-乙基-3-羥基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯 (1.8 g, 4.7 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(900 mg, 47%)。

^{1}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).

參考例 171

製造 3-(2,2-二氟乙氧基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

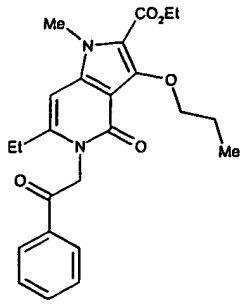


依參考例 56 之相同方法，自參考例 40 化合物(500 mg, 1.31 mmol)、三氟甲磺酸 2,2-二氟乙酯(336 mg, 1.57 mmol)以及碳酸銫(554 mg, 1.70 mmol)獲得 3-(2,2-二氟乙氧基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯。藉由參考例 59 之相似方法，自前述所獲得之 3-(2,2-二氟乙氧基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(400 mg, 0.90 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(314 mg, 83%)。

^{1}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).

參考例 172

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯

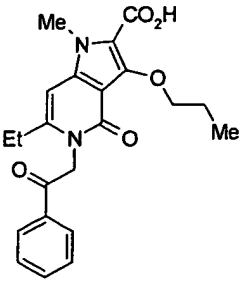


依參考例 56 之相同方法，自參考例 40 化合物(191 mg, 0.50 mmol)、硫酸二丙酯(364 mg, 2.0 mmol)、碳酸鉀(414 mg, 3.0 mmol)以及丙酮(20 mL)獲得呈褐色粉末之標題化合物(177 mg, 83%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ：1.01 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 2.51 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.21 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.59 (2 H, s), 6.19 (1 H, s), 7.47-7.56 (2 H, m), 7.59-7.67 (1 H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

參考例 173

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

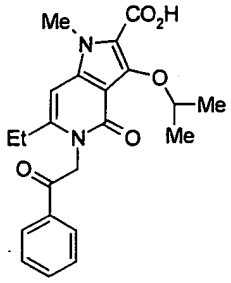


依參考例 59 之相同方法，自參考例 172 化合物(274 mg, 0.65 mmol)獲得呈淡黃色粉末之標題化合物(237 mg, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.91 (3 H, t, J = 7.5 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.07 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56-7.66 (2 H, m), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 12.42 (1 H, s).

參考例 174

製造 6-乙基-1-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

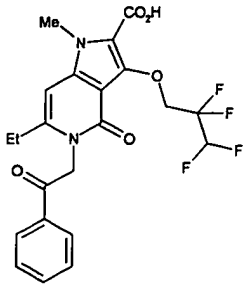


依參考例 56 之相同方法，自參考例 40 化合物(574 mg, 1.50 mmol)、碳酸鉀(1.04 g, 7.5 mmol)以及硫酸二異丙酯(1.37 g, 7.5 mmol)獲得呈淡紫色粉末之 6-乙基-1-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(291 mg, 46%)。藉由參考例 59 之相似方法，自前述所獲得之 6-乙基-1-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(267 mg, 0.63 mmol)獲得呈無色粉末之標題化合物(242 mg, 97%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.13-1.23 (9 H, m), 2.57 (2 H, q, J = 7.5 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.65-4.80 (1H, m), 5.58 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 7.56-7.66 (2 H, m), 7.69-7.78 (1 H, m), 8.07-8.16 (2H, m), 12.29 (1 H, s).

參考例 175

製造 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸



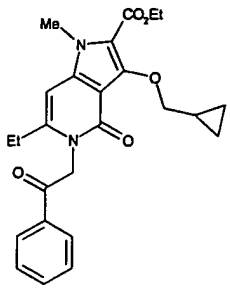
依參考例 150 之相同方法，自參考例 40 化合物(382 mg, 1.00 mmol)、三氟甲磺酸 2,2,3,3-四氟丙酯(913 mg, 3.46 mmol)、碳酸銫(391 mg, 1.20 mmol)以及 DMF (10 mL)獲得呈灰色粉末之 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(460 mg, 93%)。藉由參考例 59 之相似方法，自前述所獲得之 6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(348 mg, 0.70 mmol)獲得呈灰色粉末之標題化合物(310 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.70 (2H,

t, J = 13.1 Hz), 5.62 (2 H, s), 6.54 (1 H, 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).

參考例 176

製造 3-(環丙基甲氧基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯



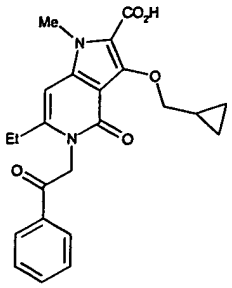
依參考例 150 之相同方法，自參考例 40 化合物(382 mg, 1.00 mmol)、碳酸銫(358 mg, 1.10 mmol)、甲磺酸環丙基甲酯(750 mg, 5.00 mmol)以及 DMF(10 mL)獲得呈黃色粉末之標題化合物(65 mg, 15%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.29-0.36 (2 H, 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 (2 H, q, J = 7.4 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.10 (2 H, 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).

參考例 177

製造 3-(環丙基甲氧基)-6-乙基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮

基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羧酸

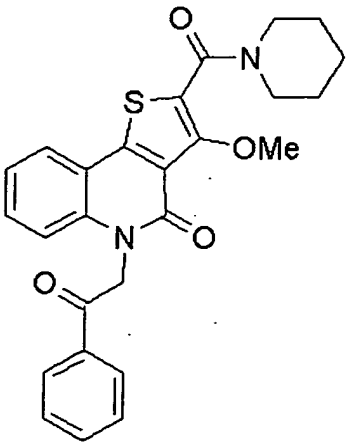


依參考例59之相同方法，自參考例176化合物(144 mg, 0.33 mmol)獲得呈無色粉末之標題化合物(112 mg, 83%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.17-0.27 (2H, m), 0.39-0.48 (2H, m), 1.03-1.22 (1H, m), 1.18(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.56 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.94 (2H, d, J = 7.0 Hz), 5.58 (2 H, 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).

實施例1

製造 3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮



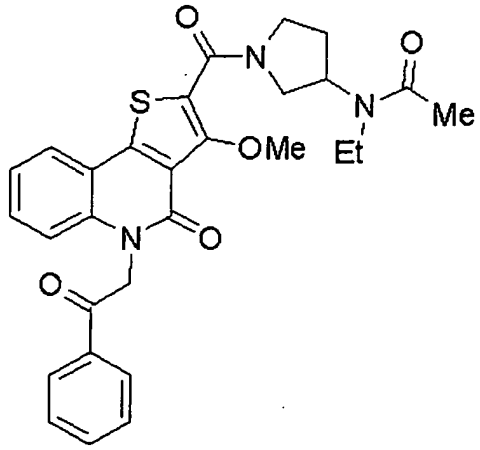
使用 DMF(0.200 mL)稀釋參考例7化合物之DMF溶液

(0.10 M, 0.600 mL, 60 μmol)，並添加哌啶之 DMF 溶液(1.0 M, 0.063 mL, 63 μmol)以及 HOBt 與 WSCD 之 1：1 混合物的 DMF 溶液(0.50 M, 0.126 mL, 63 μmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 13 小時。將二氯甲烷(2 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)添加至反應混合物中，以 Teflon(註冊商標)過濾器過濾而使有機層自水層分離，並於減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物(8.5 mg, 31%)。

LC/MS 461 (M+H).

實施例 2

製造 N-乙基-N-(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}吡咯啶-3-基)乙醯胺



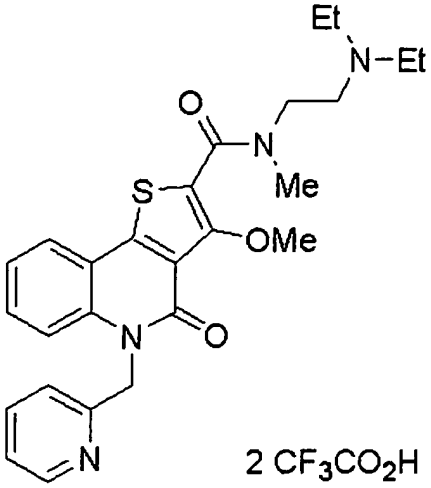
依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N-乙基-N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 532 (M+H).

實施例 3

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基

-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

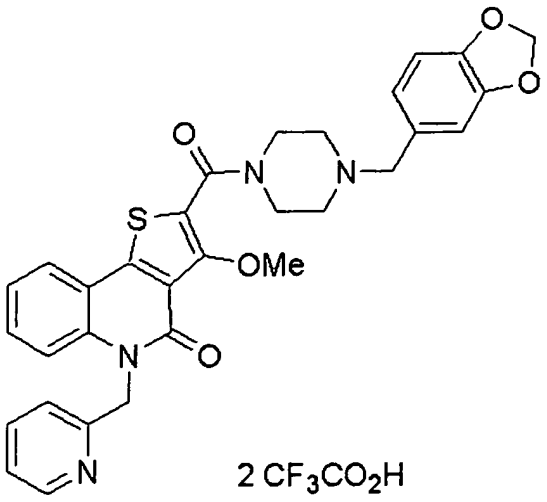


於參考例19化合物之DMF溶液(0.12 M, 0.40 mL, 48 μmol)中添加N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺之DMF溶液(0.66 M, 0.10 mL, 63 μmol)以及HOBt與WSCD的1:1混合物之DMF溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。使所得之混合物於室溫攪拌14小時。將二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)添加至反應混合物中,以Teflon(註冊商標)過濾器過濾而使有機層自水層分離,並將濾液於減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物,得到標題化合物(33.2 mg, 98%)。

LC/MS 479 (M+H).

實施例4

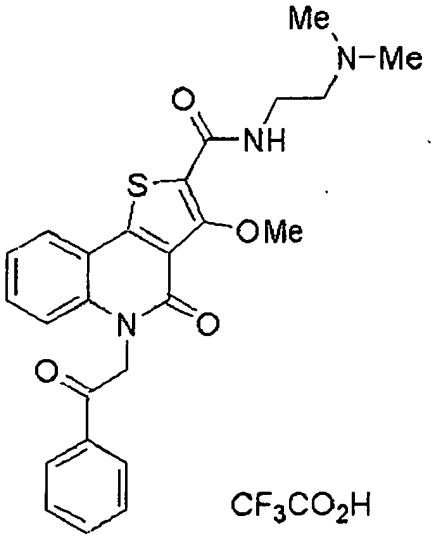
製造2-{[4-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡-1-基]羰基}-3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡獲得標題化合物。LC/MS 569 (M+H).

實施例 5

製造 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



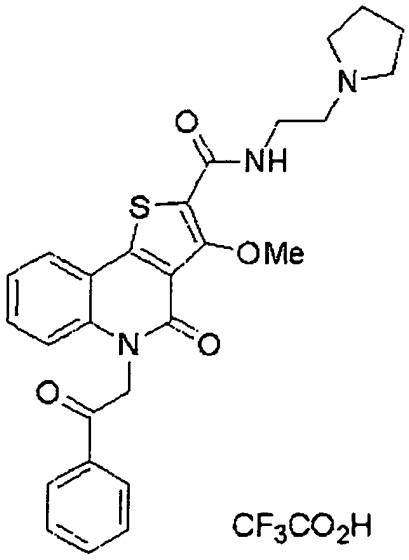
於參考例 7 化合物之 DMF 溶液(0.15 M, 0.40 mL, 60 μmol)中添加 N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺之 DMF 溶液(0.66 M, 0.10 mL, 63 μmol)以及 HOBt 與 WSCD 的 1：1 混合物之 DMF 溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。使所得之混合物於室

溫攪拌 14 小時。將二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)添加至反應混合物中，以 Teflon(註冊商標)過濾器過濾而使有機層自水層分離，並將濾液於減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物(25.2 mg, 73%)。

LC/MS 464 (M+H).

實施例 6

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

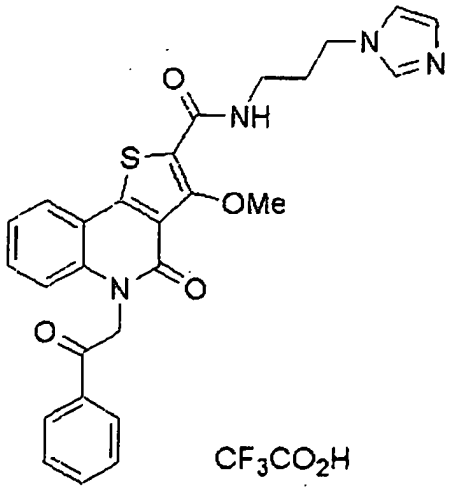


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-吡咯啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 490 (M+H).

實施例 7

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

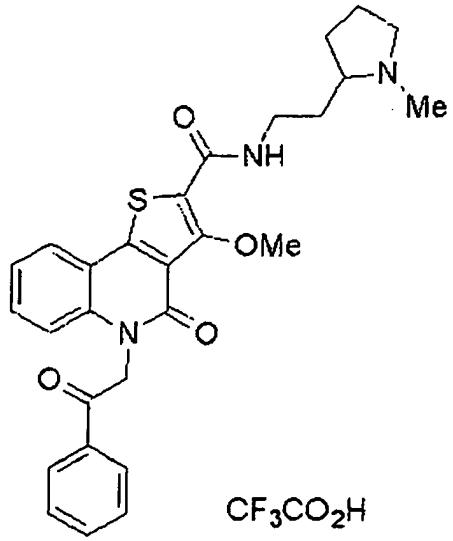


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 501 (M+H).

實施例8

製造 3-甲氧基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

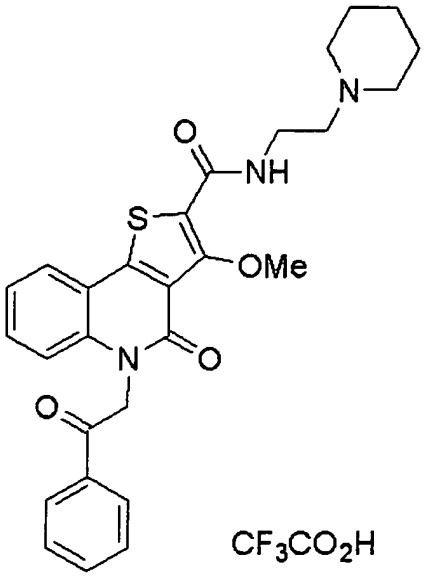


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 504 (M+H).

實施例9

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

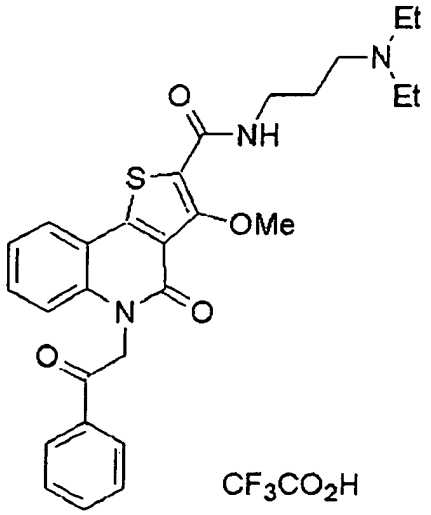


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-哌啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 504 (M+H).

實施例 10

製造 N-[3-(二乙基胺基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

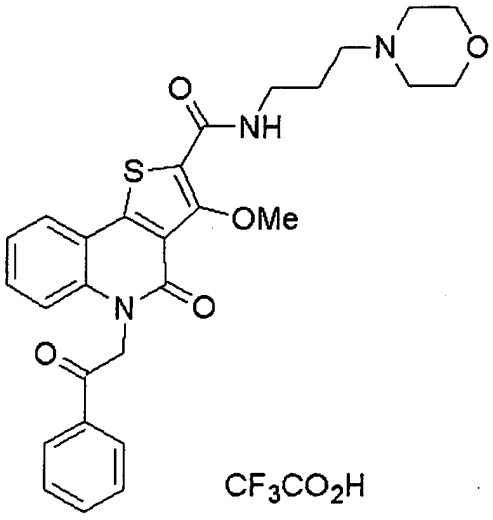


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N,N-二乙基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 506 (M+H).

實施例 11

製造 3-甲氧基-N-(3-嗎啉-4-基丙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

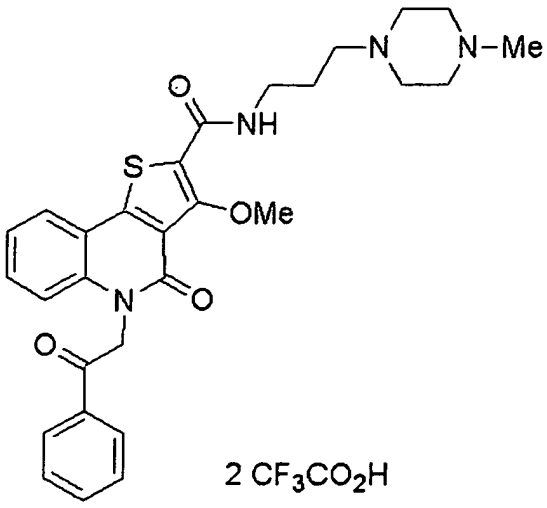


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 3-嗎啉-4-基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 520 (M+H).

實施例 12

製造 3-甲氧基-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

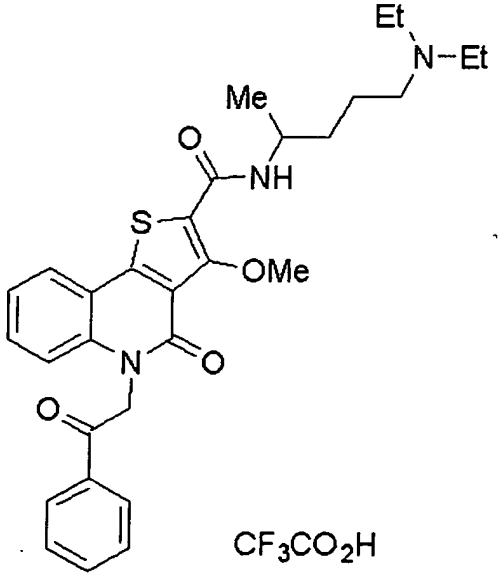


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 3-(4-甲基哌啡-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 533 (M+H).

實施例 13

製造 N-[4-(二乙基胺基)-1-甲基丁基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

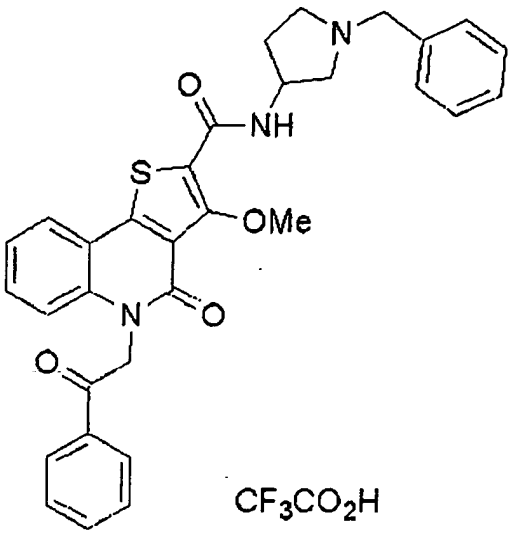


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N^1,N^1-二乙基戊烷-1,4-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 534 (M+H).

實施例 14

製造 N-(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

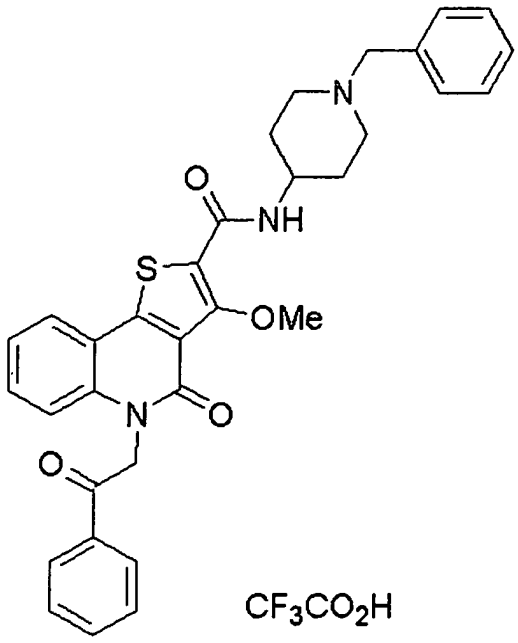


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-苯甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 552 (M+H).

實施例 15

製造 N-(1-苯甲基哌啶-4-基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

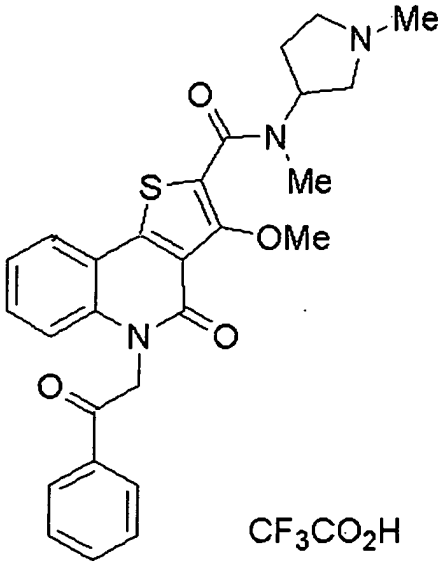


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-苯甲基哌啶-4-胺獲得標題化合物。

LC/MS 566 (M+H).

實施例 16

製造 3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



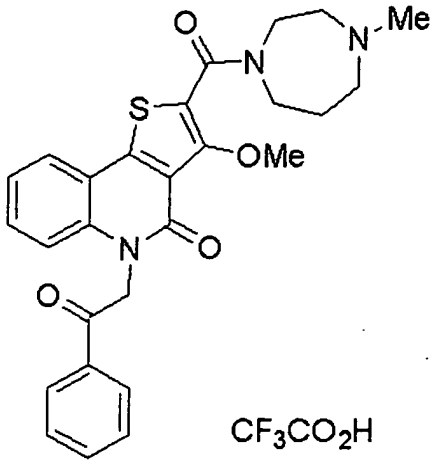
依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N,1-

二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 490 (M+H).

實施例 17

製造 3-甲氧基-2-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)羰基]-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

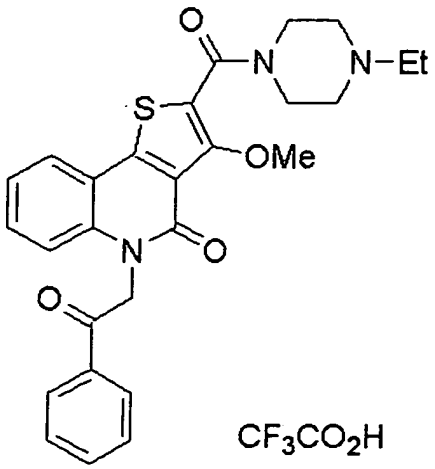


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷獲得標題化合物。

LC/MS 490 (M+H).

實施例 18

製造 2-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

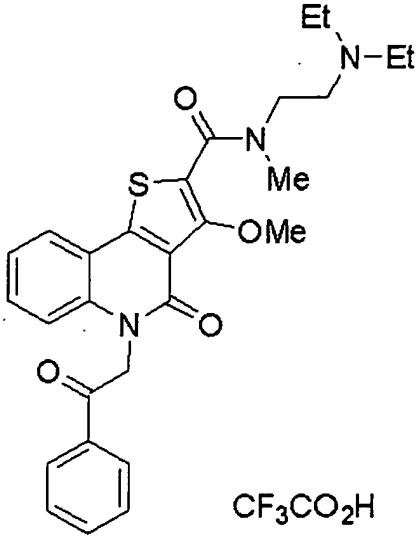


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及1-乙基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 490 (M+H).

實施例19

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

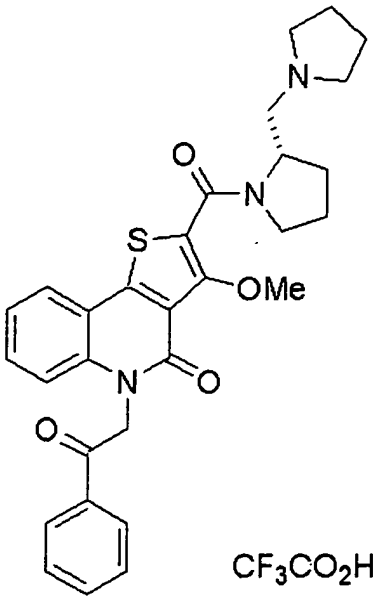


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 506 (M+H).

實施例20

製造 3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-{[(2S)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

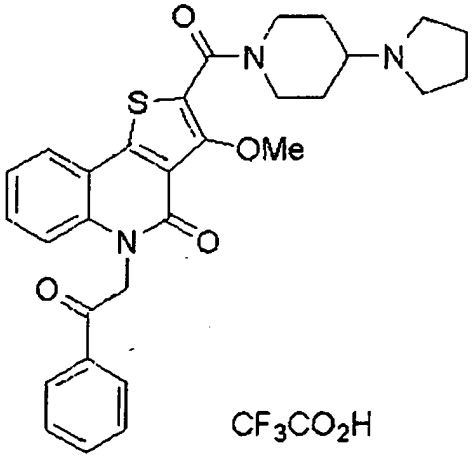


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 530 (M+H).

實施例 21

製造 3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

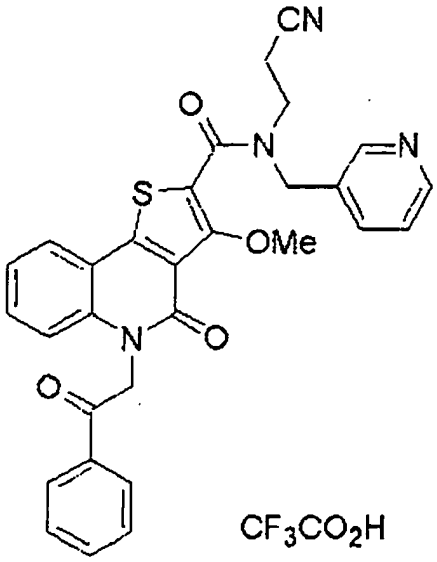


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 4-吡咯啶-1-基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 530 (M+H).

實施例 22

製造 N-(2-氰基乙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

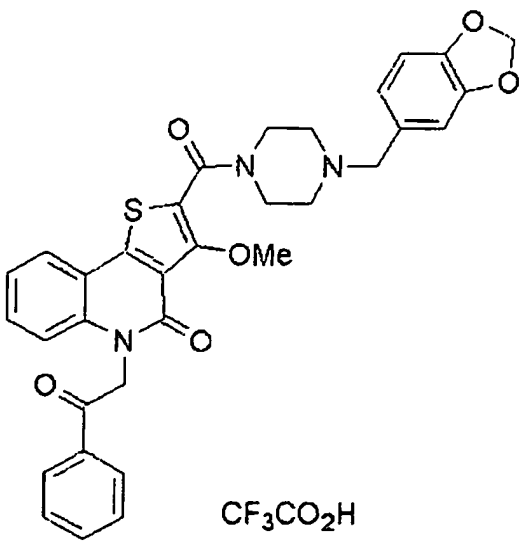


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丙腈獲得標題化合物。

LC/MS 537 (M+H).

實施例 23

製造 2-{[4-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啉-1-基]羰基}-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

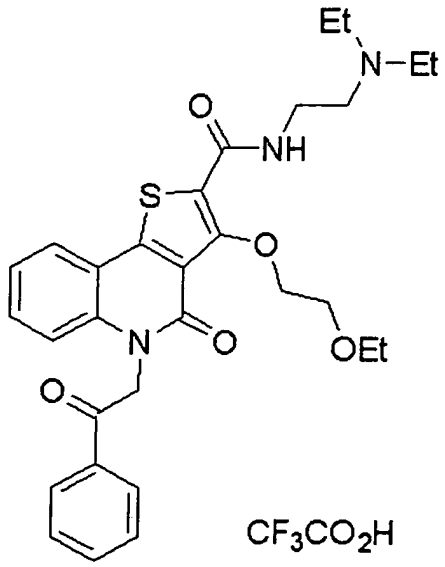


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 596 (M+H).

實施例 24

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

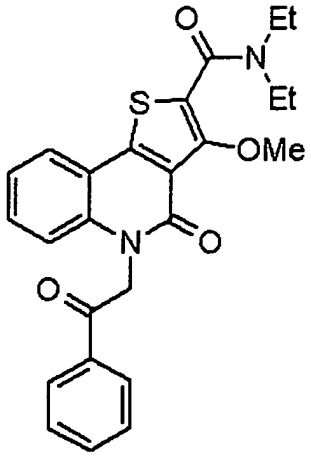


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 550 (M+H).

實施例 25

製造 N,N-二乙基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

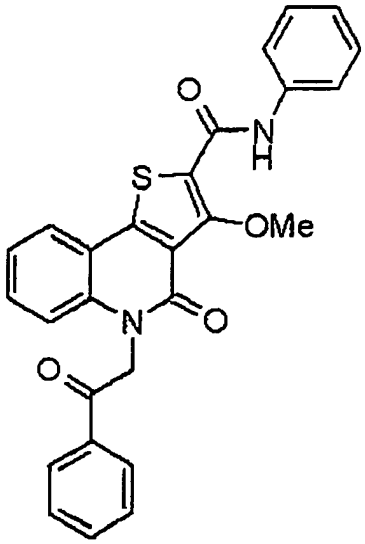


於冰冷卻下，將 WSCD(94 mg, 0.49 mmol)添加至參考例 7 化合物(130 mg, 0.33 mmol)、二乙胺(36 mg, 0.49 mmol)以及 HOBt(67 mg, 0.49 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之油於乙酸乙酯-乙醚中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(104 mg, 70%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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), 7.96 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.5 Hz).

實施例 26

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-苯基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

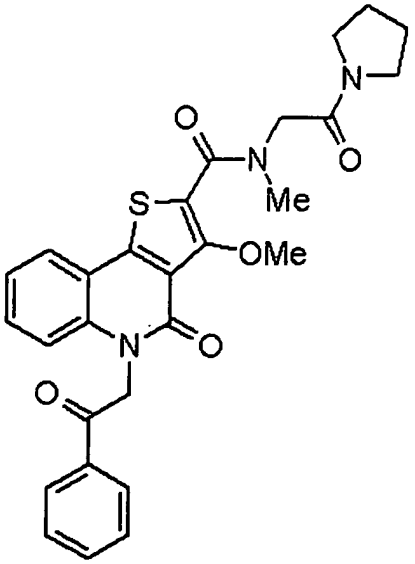


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及苯胺(48 μL, 0.51 mmol)獲得呈淡橘色結晶之標題化合物(163 mg, 63%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 27

製造 3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-酮基-2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



將實施例 120 化合物(400 mg, 0.81 mmol)與 2N 氫氧化鈉水溶液(10 mL)之 THF(10 mL)-乙醇(5 mL)混合溶液於室溫攪拌 2 小時。使用 2N 鹽酸(10 mL)將反應混合物中和，並於減壓下濃縮。使殘餘物分溶於飽和鹽水與乙酸乙酯之間，並以乙酸乙酯萃取水相。將有機相合併，以硫酸鎂脫水，並於減壓下濃縮，得到呈白色固體之 N-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}-N-甲基甘胺酸(380 mg, 100%)。

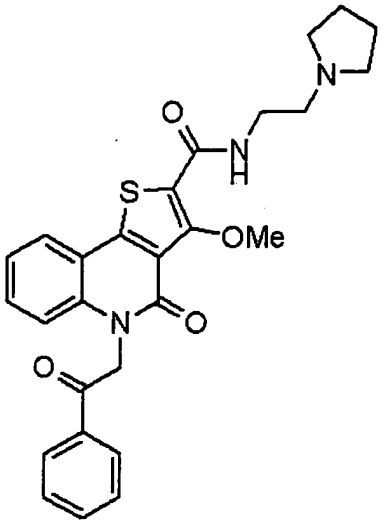
藉由實施例 25 之相似方法，自前述所獲得之 N-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}-N-甲基甘胺酸(190 mg, 0.41 mmol)以及吡咯啶(44 mg, 0.61 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(84 mg, 40%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 28

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



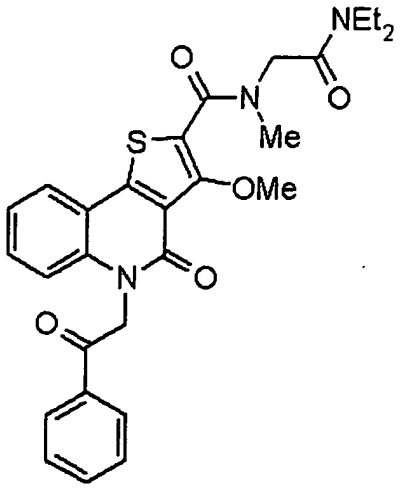
依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(1.85 g, 4.69 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)吡咯啶(642 mg, 5.63 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(1.54g, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 29

製造 N-[2-(二乙基胺基)-2-酮基乙基]-3-甲氧基-N-甲基

-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

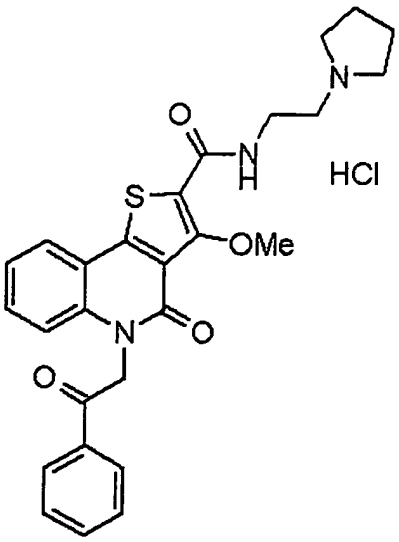


依實施例25之相同方法，自實施例27所獲得之N-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}-N-甲基甘胺酸(190 mg, 0.41 mmol)以及二乙胺(45 mg, 0.61 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(124 mg, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 30

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽

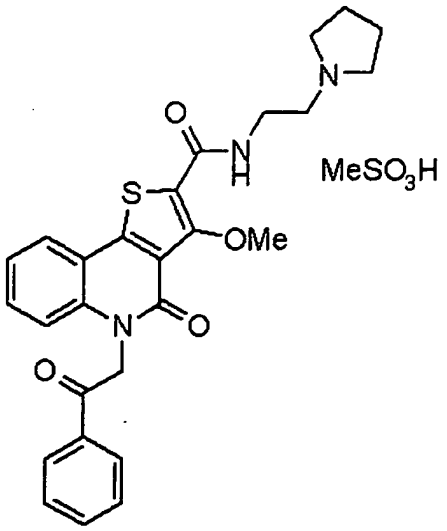


於實施例 28 化合物(200 mg, 0.41 mmol)之乙酸乙酯(25 mL)溶液中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯 溶液(0.11 mL)。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(162 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 31

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺甲磺酸鹽

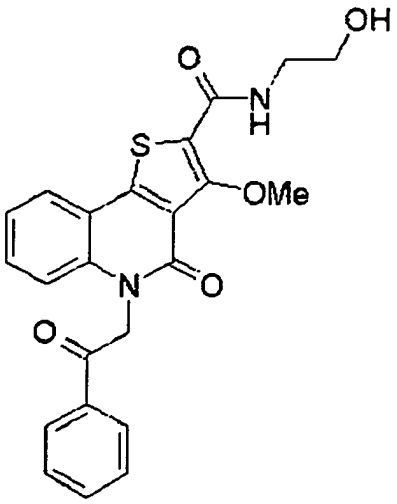


於實施例 28 化合物(200 mg, 0.41 mmol)之乙酸乙酯(25 mL)溶液中添加甲磺酸(39 mg, 0.41 mmol)之乙酸乙酯(5 mL)溶液。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(197 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 32

製造 N-(2-羥基乙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

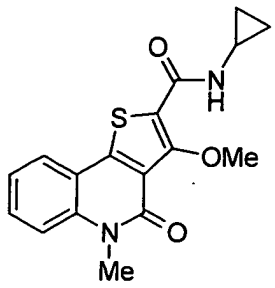


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(89.0 mg, 0.226 mmol)以及 2-胺基乙醇(16.3 μL, 0.271 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(65.8 mg, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 33

製造 N-環丙基-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

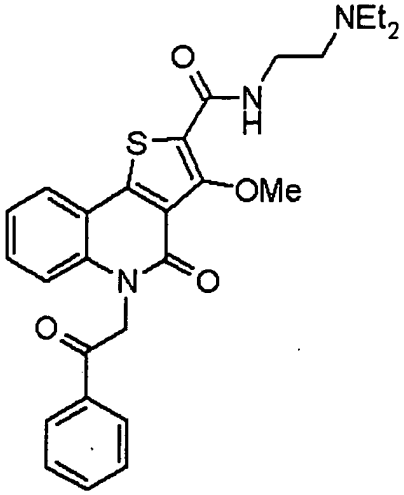


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及環丙胺(cyclopropanamine)獲得標題化合物。

LC/MS 329 (M+H).

實施例 34

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

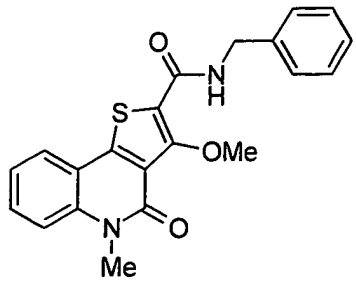


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(500 mg, 1.27 mmol)以及 N,N-二乙基伸乙基二胺(220 mg, 1.90 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(500 mg, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 35

製造 N-苯甲基-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

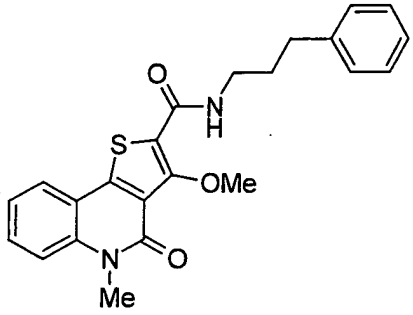


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 379 (M+H).

實施例 36

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(3-苯基丙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

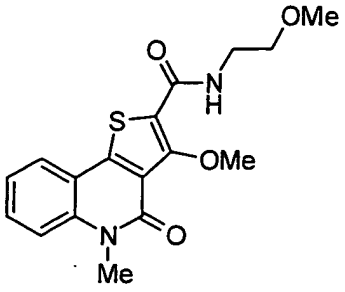


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 3-苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 407 (M+H).

實施例 37

製造 3-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

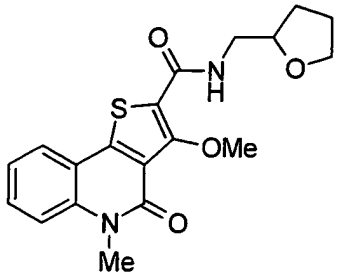


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-甲氧基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 347 (M+H).

實施例 38

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

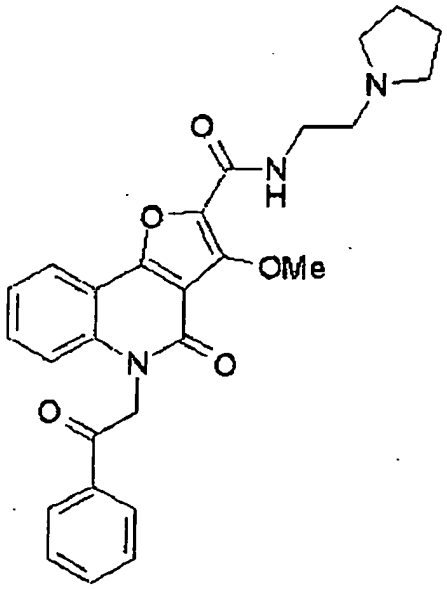


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 373 (M+H).

實施例 39

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

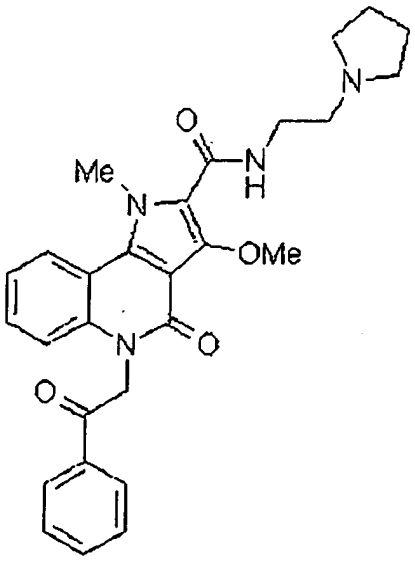


依實施例 25 之相同方法，自參考例 24 化合物(150 mg, 0.397 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)吡咯啶(65.4 μL, 0.516 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(125 mg, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 40

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



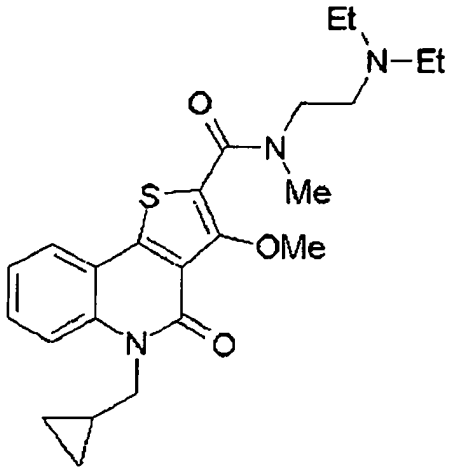
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(150 mg, 0.384 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)吡咯啶(63.3 μL, 0.499 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(145 mg, 78%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 41

製造 5-(環丙基甲基)-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



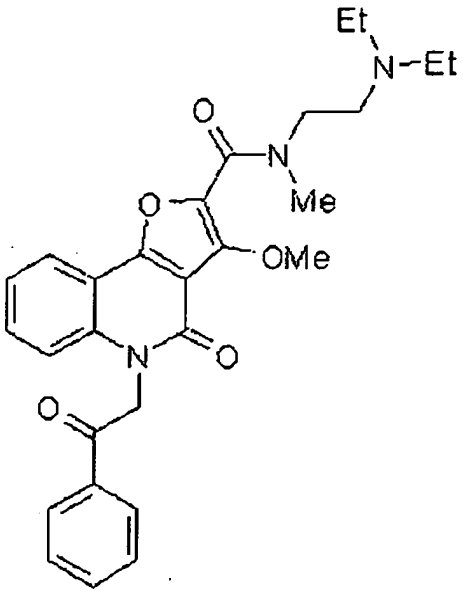
於冰冷卻下，將氫化鈉(60%於油中, 45.4 mg, 1.14 mmol)添加至實施例 121 化合物(400 mg, 1.03 mmol)之 DMF (5 mL)溶液中，並攪拌該混合物 15 分鐘。於冰冷卻下，將環丙基甲基溴化物(cyclopropylmethyl bromide)(120 μL, 1.24 mmol)添加至所得之混合物中，並攪拌該混合物 15 小時。將反應混合物添加至水中，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=3/7)純化殘餘物，得到呈無色油之標題化合物(320 mg, 70%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 42

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



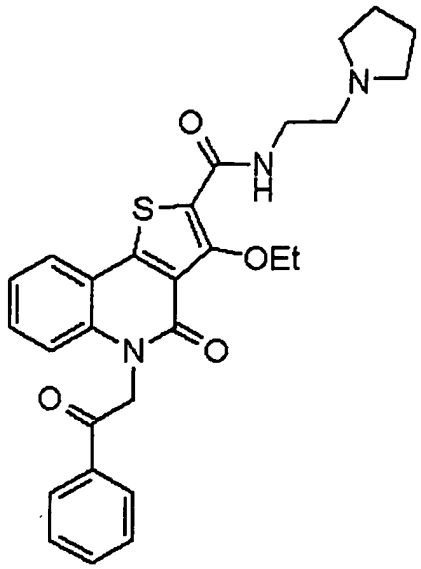
依實施例 25 之相同方法，自參考例 24 化合物(130 mg, 0.344 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基伸乙基二胺(72.3 μL, 0.477 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(130 mg, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 43

製造 3-乙氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

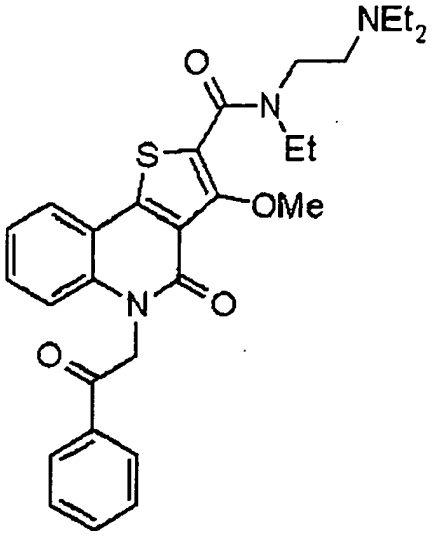


依實施例 25 之相同方法，自參考例 9 化合物(150 mg, 0.37 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)吡咯啶(63 mg, 0.55 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(126 mg, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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 = 6.0Hz), 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).

實施例 44

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N-乙基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

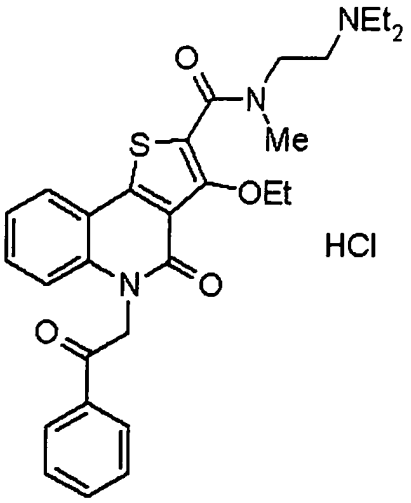


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 N,N,N'-三乙基伸乙基二胺(110 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(150 mg, 56%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 45

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



於冰冷卻下，將 WSCD(105 mg, 0.55 mmol)添加至參考例 9 化合物(150 mg, 0.37 mmol)、N,N-二乙基-N'-甲基伸乙基二胺(72 mg, 0.55 mmol)以及 HOBt(74 mg, 0.55 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/1)純化殘餘物，得到白色非結晶固體(180 mg)。

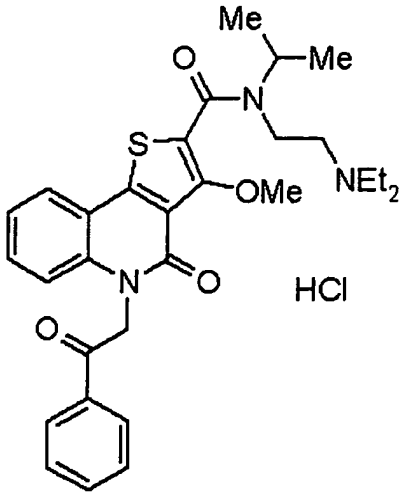
於該白色非結晶固體(180 mg)之乙酸乙酯(5 mL)溶液中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(173 mg, 83%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 46

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-(1-甲基乙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

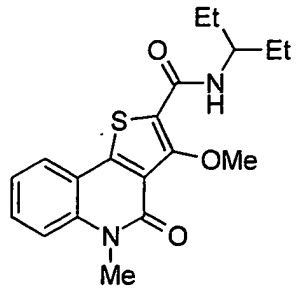


依實施例 45 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-異丙基伸乙基二胺(120 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(164 mg, 56%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 47

製造 N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

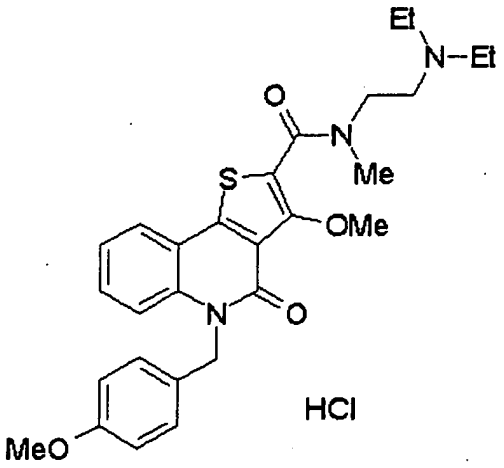


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及戊烷-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 359 (M+H).

實施例 48

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 25 之相同方法，自參考例 13 化合物(4.50 g, 11.4 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基伸乙基二胺(2.40 mL, 14.8 mmol)獲得呈無色油之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(4.90 g, 85%)。

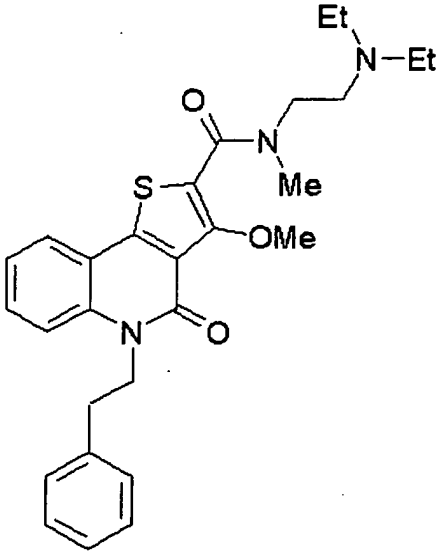
藉由實施例 30 之相似方法，自前述所獲得之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基

-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(500 mg, 0.985 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(490 mg, 91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 49

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



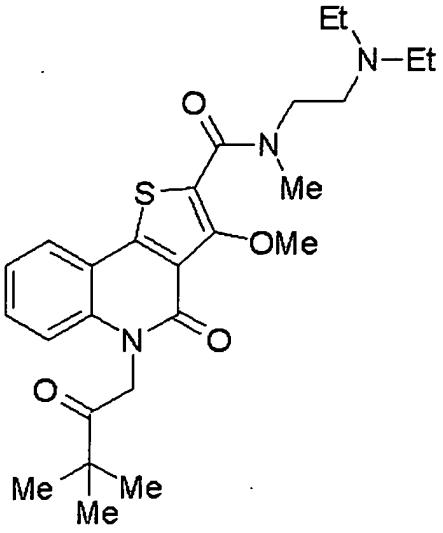
依實施例 41 之相同方法，自實施例 121 化合物(125 mg, 0.323 mmol)以及(2-溴乙基)苯(53.5 μL, 0.387 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(45.1 mg, 28%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 50

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-(3,3-二甲基-2-酮基丁基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

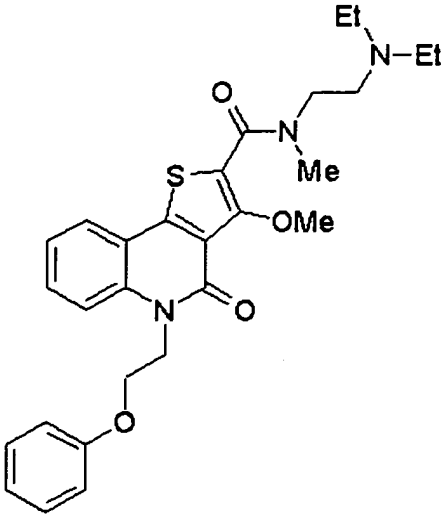


依實施例 41 之相同方法，自實施例 121 化合物(125 mg, 0.323 mmol)以及 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(57.9 μL, 0.441 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(45.1 mg, 28%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 51

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-苯氧基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

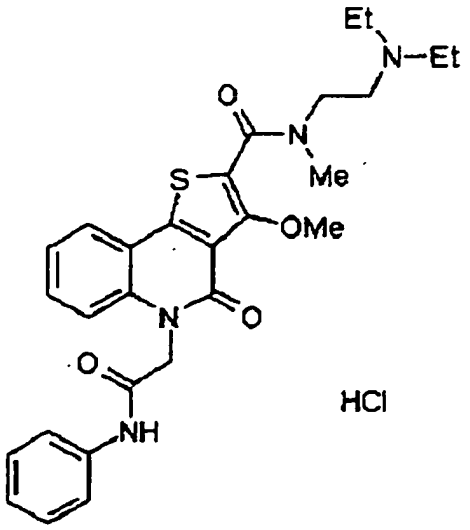


依實施例 41 之相同方法，自實施例 121 化合物(135 mg, 0.348 mmol)以及(2-溴乙氧基)苯(105 mg, 0.522 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(75.1 mg, 43%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 52

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-[2-酮基-2-(苯基胺基)乙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



於冰冷卻下，將 WSCD(96.8 mg, 0.505 mmol)添加至實施例 122 化合物(150 mg, 0.336 mmol)、苯胺(39.8 mg, 0.437 mmol)以及 HOBt(68.2 mg, 0.505 mmol)之 DMF(3 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-[2-酮基-2-(苯基胺基)乙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺。

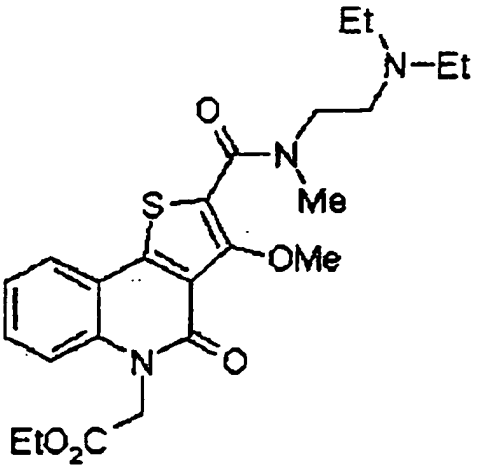
藉由實施例 30 之相似方法，自前述所獲得之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-[2-酮基-2-(苯基胺基)乙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺獲得呈白色粉末之標題化合物(65.2 mg, 35%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 53

製造[2-{[2-(二乙基胺基)乙基](甲基)胺甲醯基}-3-甲氧基-4-酮基噻吩并[3,2-c]喹啉-5(4H)-基]乙酸乙酯

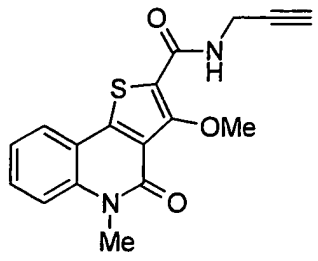


依實施例 41 之相同方法，自實施例 121 化合物(670 mg, 1.73 mmol)以及溴乙酸乙酯(229 μL, 2.08 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(680 mg, 83%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 54

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-丙-2-炔-1-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

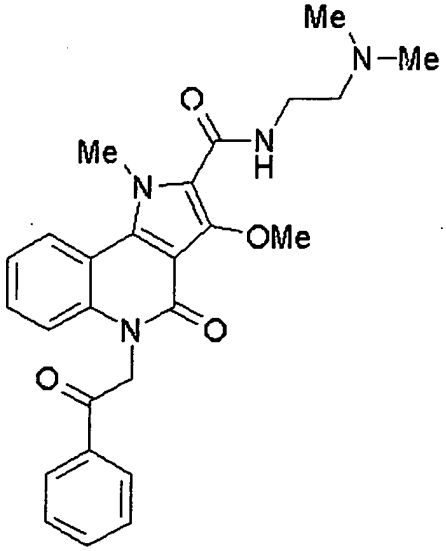


依實施例1之相同方法，自參考例84化合物以及丙-2-炔-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 327 (M+H).

實施例55

製造 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



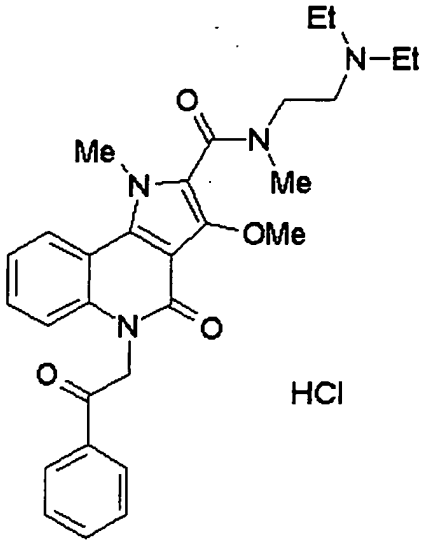
依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(90.0 mg, 0.231 mmol)以及N,N-二甲基伸乙基二胺(25.2 μL, 0.300 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(65.0 mg, 61%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 56

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N,1-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(90.0 mg, 0.231 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基伸乙基二胺(48.6 μL, 0.300 mmol)獲得呈無色油之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N,1-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺。

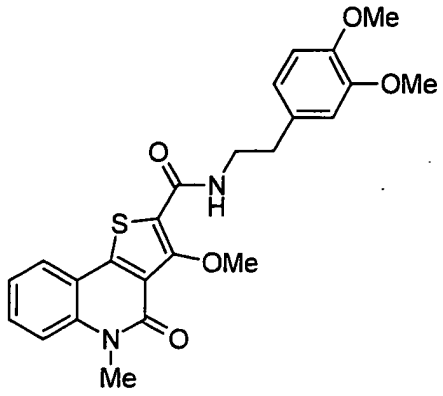
藉由實施例 30 之相似方法，自前述所獲得之 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N,1-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺獲得呈白色粉末之標題化合物(75.1 mg, 60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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), 9.80-10.15 (1H, br).

實施例 57

製造 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

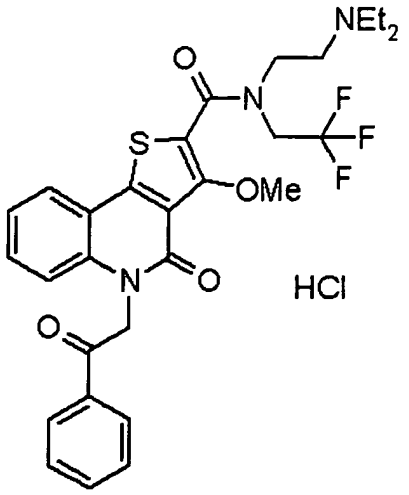


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 453 (M+H).

實施例 58

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

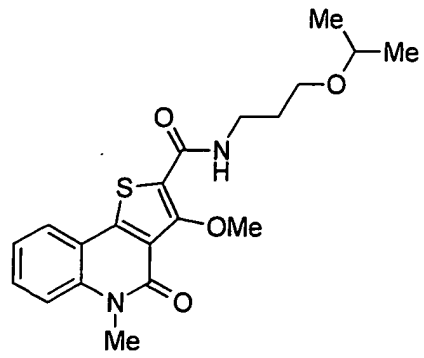


依實施例 45 之相同方法，自參考例 7 化合物(116 mg, 0.29 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-(2,2,2-三氟乙基)伸乙基二胺(70 mg, 0.35 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(12 mg, 7%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 59

製造 3-甲氧基-5-甲基-N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

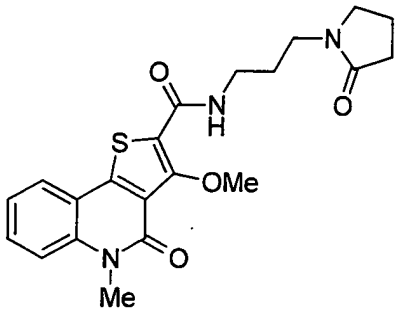


依實施例1之相同方法，自參考例84化合物以及3-(1-甲基乙氧基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 389 (M+H).

實施例 60

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

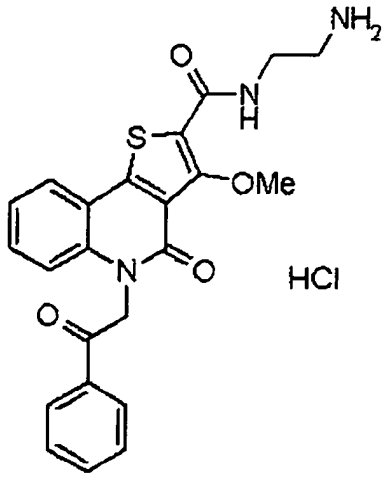


依實施例1之相同方法，自參考例84化合物以及1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 414 (M+H).

實施例 61

製造 N-(2-胺基乙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

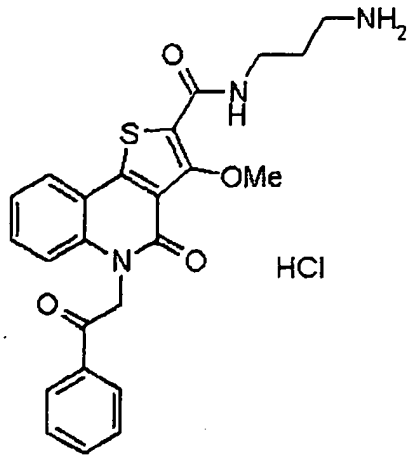


將實施例 64 化合物(90 mg, 0.17 mmol)與 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(10 mL)之乙酸乙酯(20 mL)溶液於室溫攪拌 5 小時。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯及乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(78 mg, 97%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 62

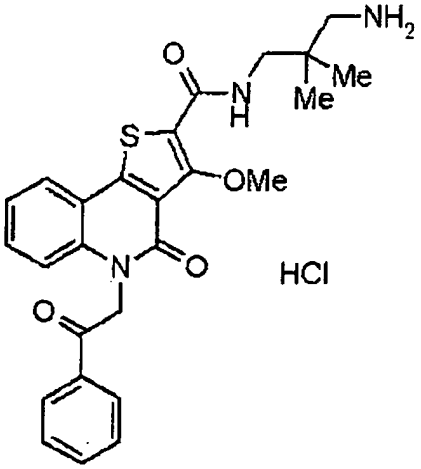
製造 N-(3-胺基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 61 之相同方法，自實施例 65 化合物(130 mg, 0.24 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(121 mg, 100%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 63

製造 N-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

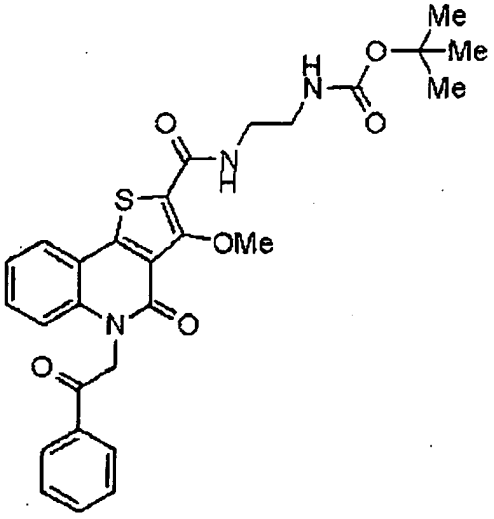


依實施例 61 之相同方法，自實施例 66 化合物(150 mg,

0.26 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(123 mg, 92%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 64

製造[2-({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

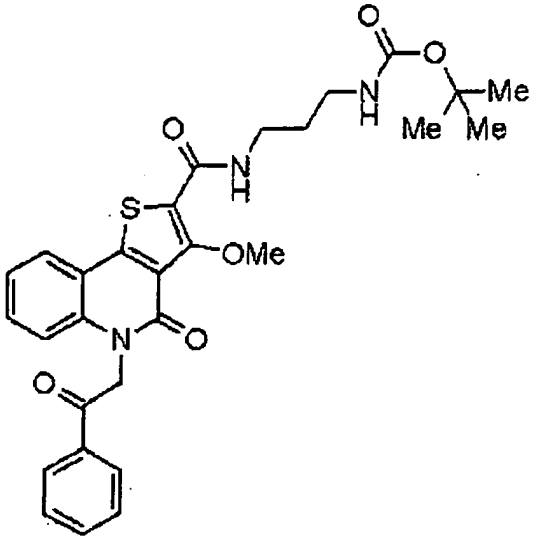


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(122 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(136 mg, 50%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.37 (9H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.99 (1H, br t), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49

(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).

實施例 65

製造[3-({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)丙基]胺基甲酸第三丁酯



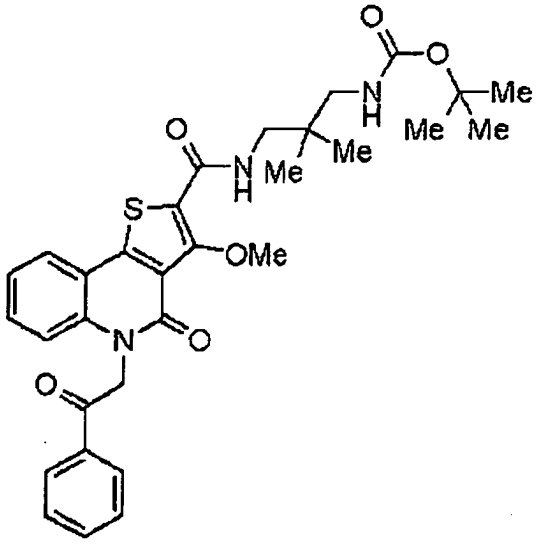
依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 N-(3-胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯(133 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(136 mg, 50%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 66

製造[3-({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)

-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸第三丁酯

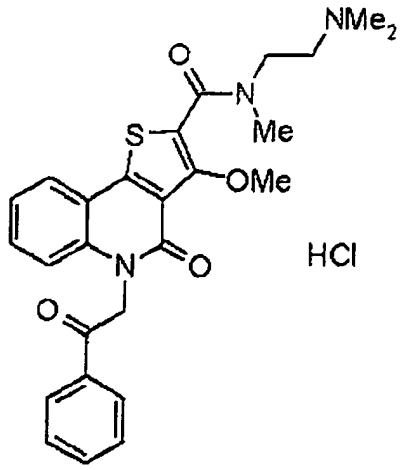


依實施例25之相同方法，自參考例7化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及1-Boc-胺基-2,2-二甲基-1,3-丙二胺(154 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(205 mg, 69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例67

製造 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



於冰冷卻下，將 WSCD(145 mg, 0.76 mmol)添加至參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)、N,N,N'-三甲基伸乙基二胺(78 mg, 0.76 mmol)以及 HOBt(103 mg, 0.76 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 24 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=2/1)純化殘餘物，得到呈無色非晶形物質之 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(180 mg)。

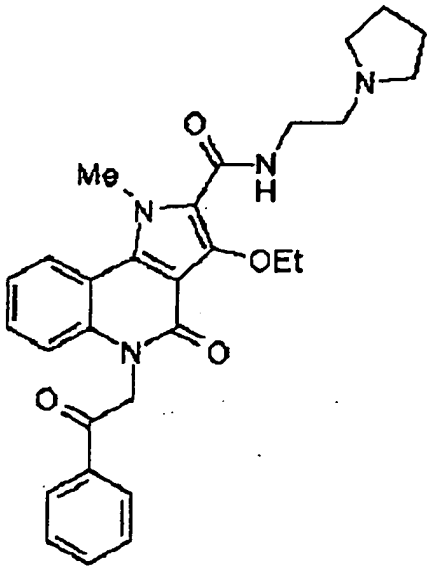
於該 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(180 mg, 0.38 mmol)之乙酸乙酯(10 mL)溶液中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)，藉由過濾收集所得之沉澱物，以乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(144 mg, 55%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 68

製造 3-乙氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



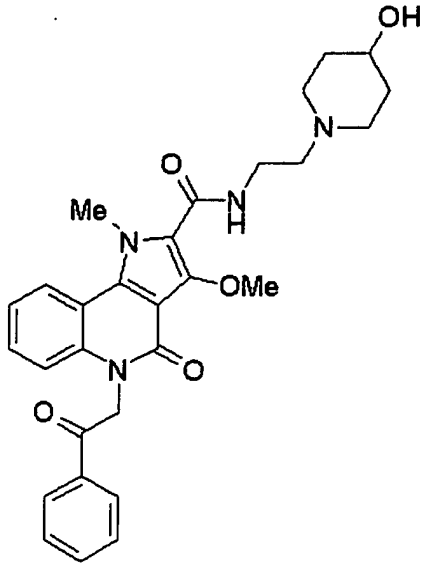
依實施例 25 之相同方法，自參考例 30 化合物(200 mg, 0.495 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)吡咯啶(82.1 μL, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(44.0 mg, 18%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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, d, J = 8.4 Hz).

實施例 69

製造 N-[2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

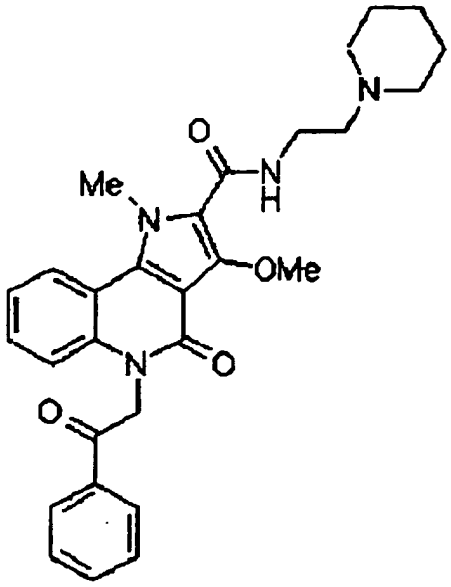


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 4-(2-胺基乙基)環己醇(96.0 mg, 0.606 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(210 mg, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 70

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

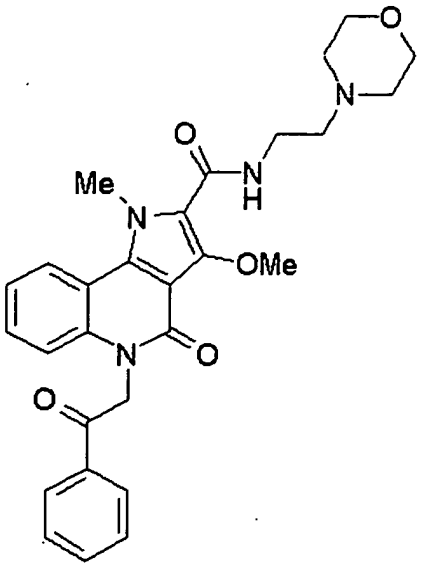


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)哌啶(94.9 μL, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(230 mg, 90%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 71

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

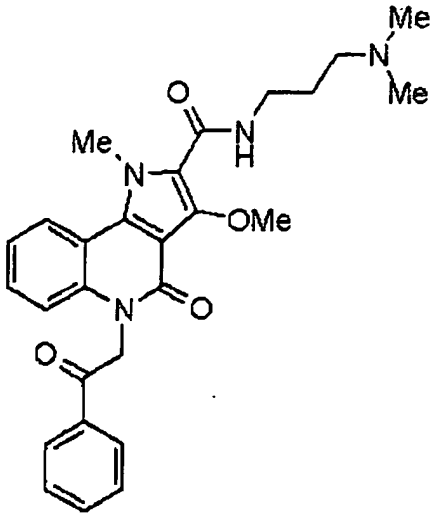


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)嗎啉(87.4 μL, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(210 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 72

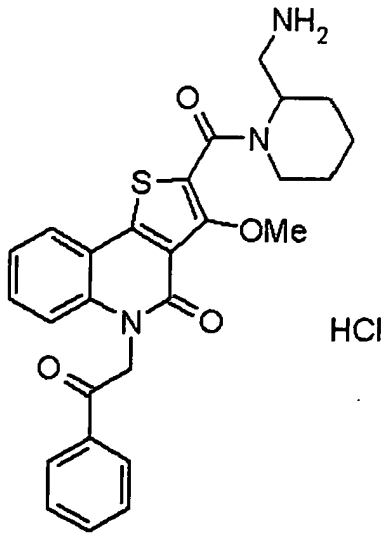
製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺(80.0 μL, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(163 mg, 67%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 73

製造 2-{[2-(胺基甲基)吡啶-1-基]羰基}-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 鹽酸鹽



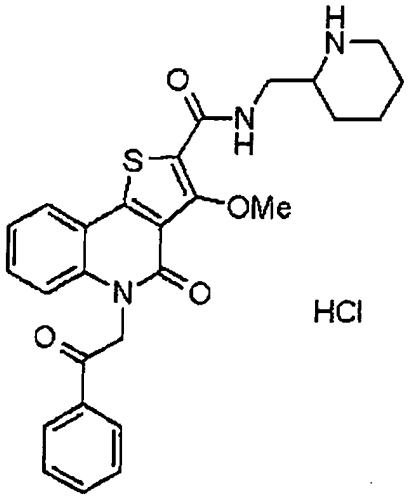
於冰冷卻下，將 WSCD(109 mg, 0.58 mmol)添加至參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)、2-(Boc-胺基甲基)哌啶(122 mg, 0.58 mmol)以及 HOBt(77 mg, 0.58 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 3 天。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/1 至 2/1)純化殘餘物，得到呈無色油之[(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}哌啶-2-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg)。

使所得之[(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}哌啶-2-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg)與 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(8 mL)的乙酸乙酯(15 mL)溶液於室溫攪拌 18 小時。藉由過濾收集所得之沉澱物，以乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(133 mg, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 74

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(哌啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



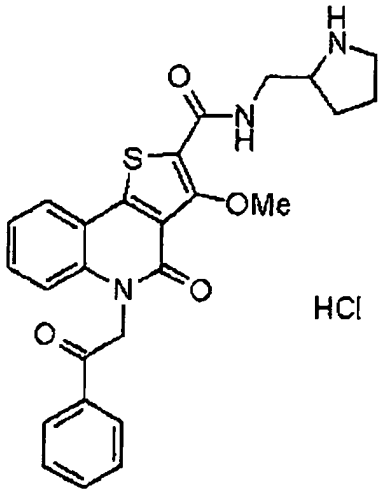
依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 2-胺基甲基-N-Boc-哌啶(122 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(95 mg, 53%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 75

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡咯啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

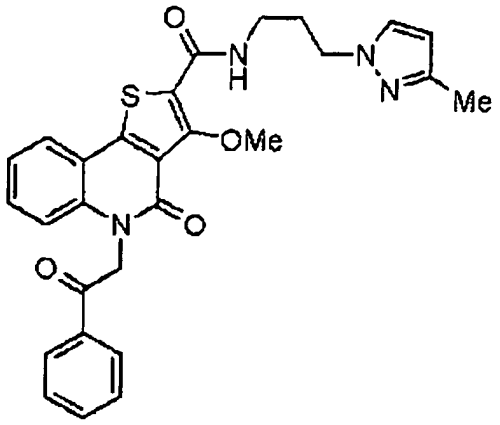


依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 2-胺基甲基-N-Boc-吡咯啶(122 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(126 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 76

製造 3-甲氧基-N-[3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

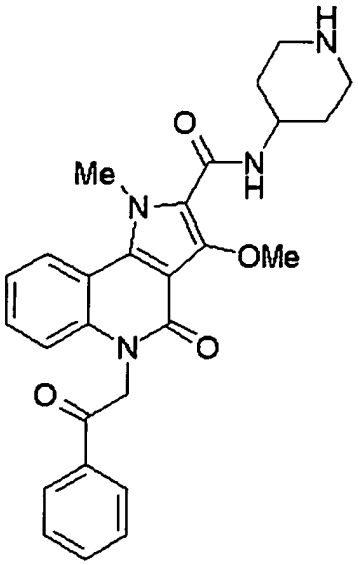


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及(3-甲基吡唑-1-基)丙胺(79 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(113 mg, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 77

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(404 mg, 1.00 mmol)以及 4-胺基-1-Boc-哌啶(260 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色粉末之 4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(615 mg)。

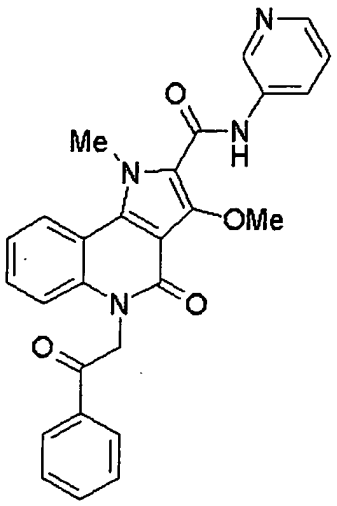
將前述所獲得之 4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(610 mg)與三氟乙酸(5 mL)於室溫攪拌 2 小時。於減壓下濃縮該反應混合物，添加飽和碳酸氫鈉溶液，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/甲醇=20/1)純化殘餘物，使所獲得之固體於乙酸乙酯-乙醇中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(430 mg, 85%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 78

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-吡啶-3-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



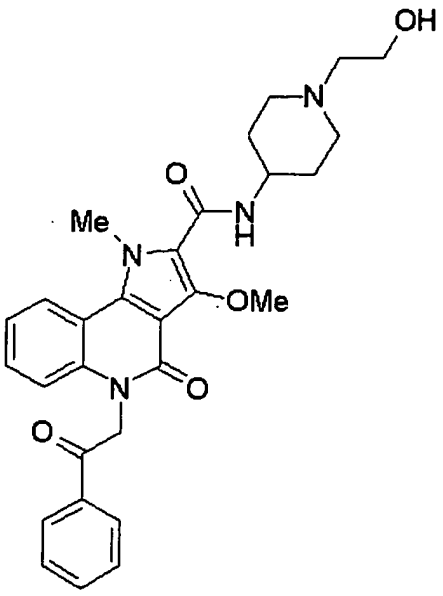
將參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)、3-胺基吡啶(60.6 mg, 0.644 mmol)、HATU (245 mg, 0.644 mmol)、N,N'-二異丙基乙基胺(336 μL, 1.93 mmol)以及 DMF (5 mL)之混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於 THF 中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(83.0 mg, 36%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 79

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



1)將實施例 77 化合物(200 mg, 0.399 mmol)、2-溴乙醇(42.5 μL, 0.599 mmol)、碳酸鉀(248 mg, 1.80 mmol)以及 DMF (5 mL)之混合物於 100℃攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯-乙醇中再結晶，得到呈白色結晶之標題化

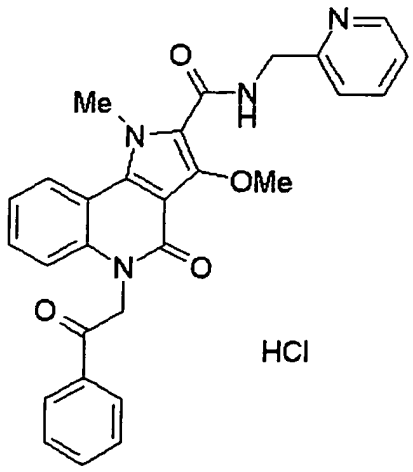
合物(68.0 mg, 33%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

2)將該白色粉末於乙醇-水中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物。熔點：202℃

實施例 80

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 2-(胺基甲基)吡啶(69.6 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基

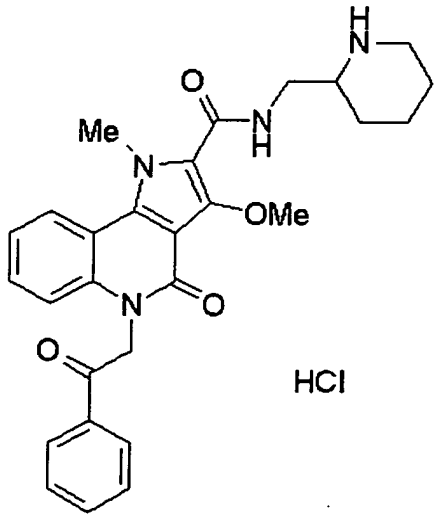
-2-苯基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺。

藉由實施例 30 之相似方法，自前述所獲得之 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺獲得呈白色粉末之標題化合物(222 mg, 87%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 81

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(哌啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

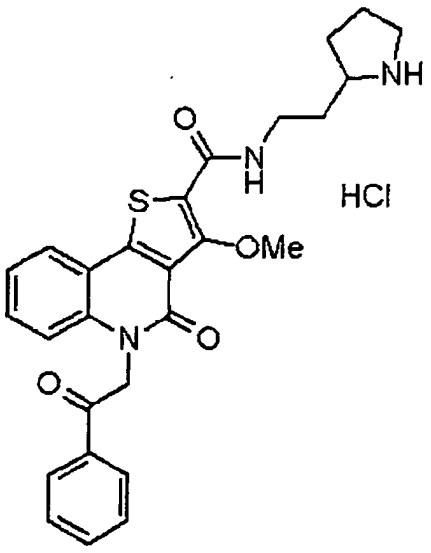


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 2-(胺基甲基)-1-N-Boc-哌啶(138 mg,

0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(230 mg, 89%)。
^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 82

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]甲醯胺 鹽酸鹽

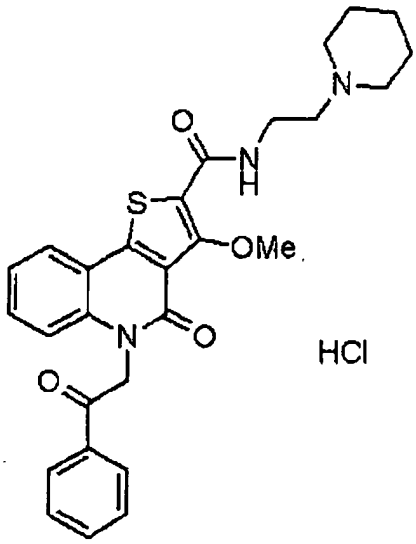


依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 2-胺基乙基-N-Boc-吡咯啶(122 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(114 mg, 47%)。
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.50-1.65 (1H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 3.10-3.20 (2H,

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).

實施例 83

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



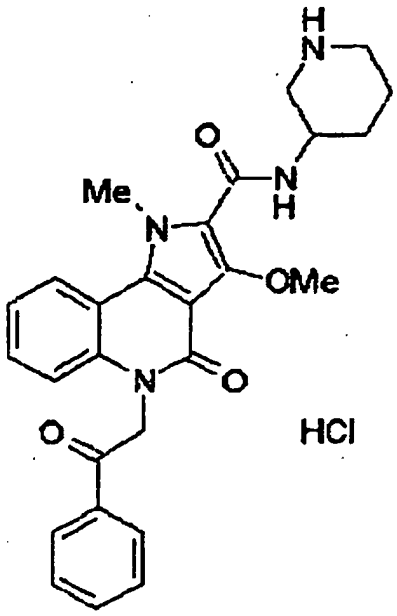
依實施例 67 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 1-(2-胺基乙基)哌啶(98 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(147 mg, 53%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 84

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-3-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 3-胺基-1-N-Boc-哌啶(129 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(67.1 mg, 27%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 85

製造 N-[反式-2-胺基環己基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



反式

依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 N-Boc-反式-1,2-二胺基環己烷(138 mg, 0.644 mmol)獲得 N-[反式-2-胺基環己基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽。

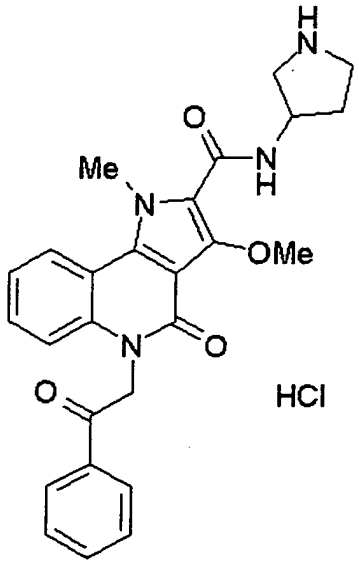
於前述所獲得之 N-[反式-2-胺基環己基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽中添加飽和碳酸氫鈉溶液，並使用乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/甲醇=20/1)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯-乙醇中再結晶，得到呈白色結晶之標

題化合物(80.0 mg, 33%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 86

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-吡咯啶-3-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



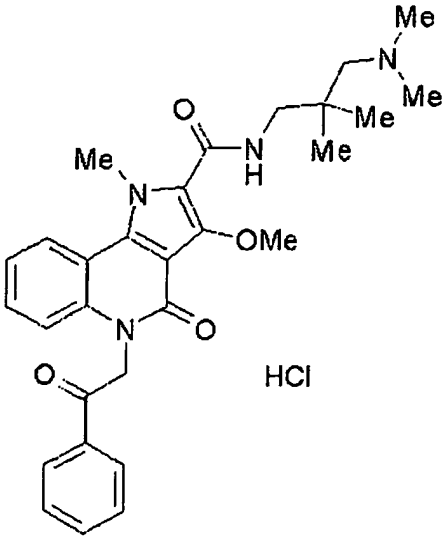
依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 3-胺基-1-N-Boc-吡咯啶(120 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(122 mg, 50%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 87

製造 N-[3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



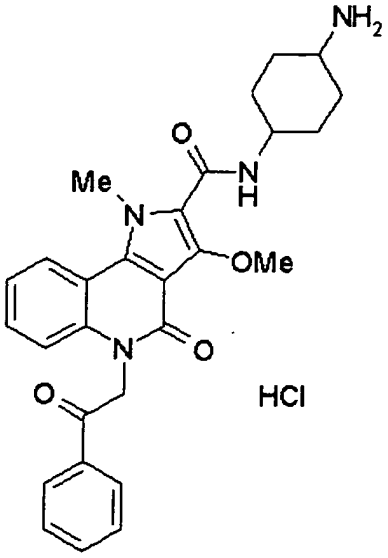
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)獲得呈白色粉末之 N-[3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺。

藉由實施例 30 之相似方法，自前述所獲得之 N-[3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺獲得呈白色粉末之標題化合物(203 mg, 76%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 88

製造 N-(4-胺基環己基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



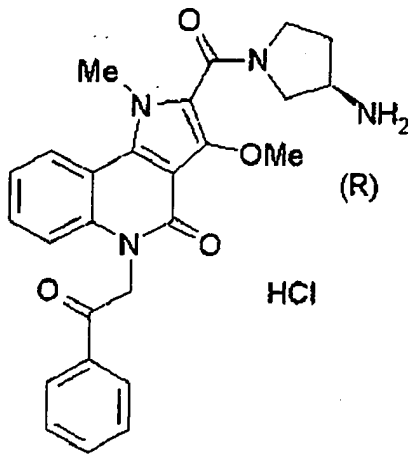
依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及(4-胺基環己基)胺基甲酸第三丁酯(138 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(121 mg, 47%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 89

製造 2-{[(3R)-3-胺基吡咯啶-1-基]羰基}-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮 鹽酸鹽

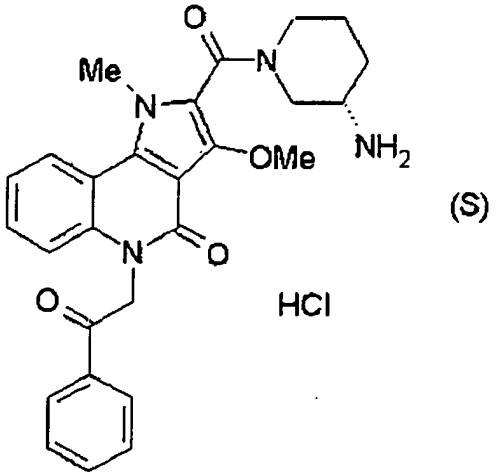


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及(3R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(120 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 78%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 90

製造 2-{[(3S)-3-胺基哌啶-1-基]羰基}-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮 鹽酸鹽

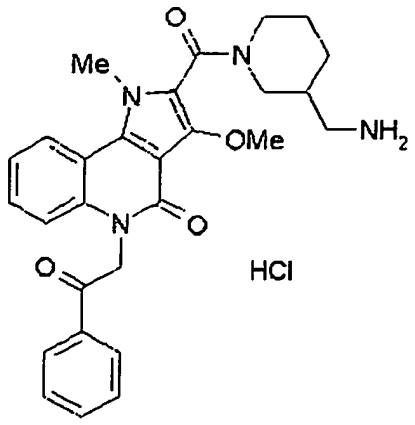


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及(3S)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(120 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 78%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 91

製造 2-{[3-(胺基甲基)哌啶-1-基]羰基}-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮 鹽酸鹽

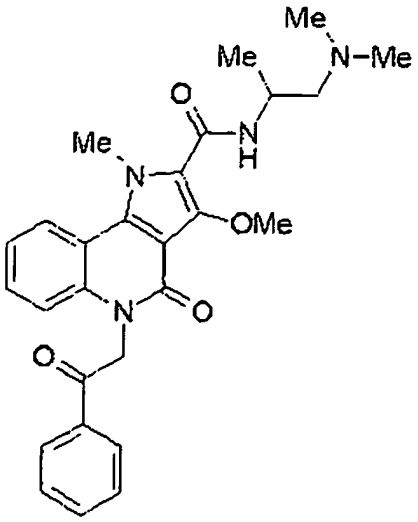


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及(哌啶-3-基甲基)胺基甲酸第三丁酯(143 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(170 mg, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 92

製造 N-[2-(二甲基胺基)-1-甲基乙基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

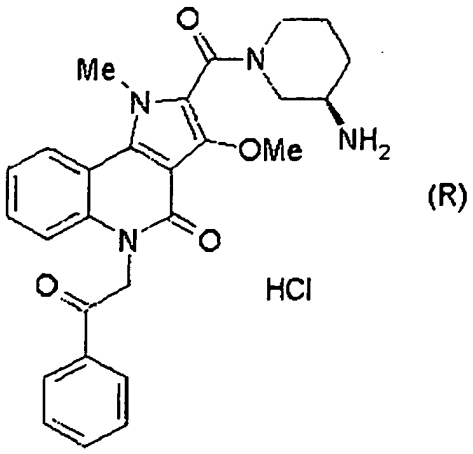


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28(440 mg, 1.01 mmol)以及 1-(二甲基胺基)異丙基胺(68.1 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(67.0 mg, 29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 93

製造 2-{[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]羰基}-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮 鹽酸鹽

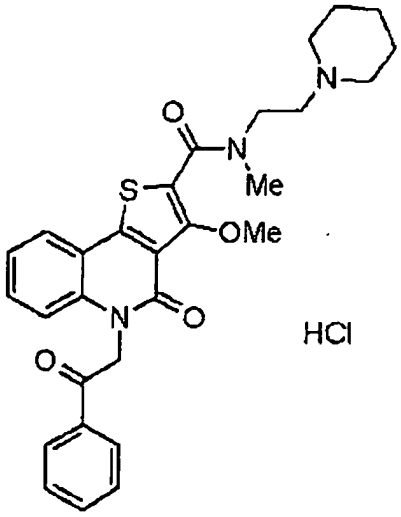


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及(3R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(133 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 94

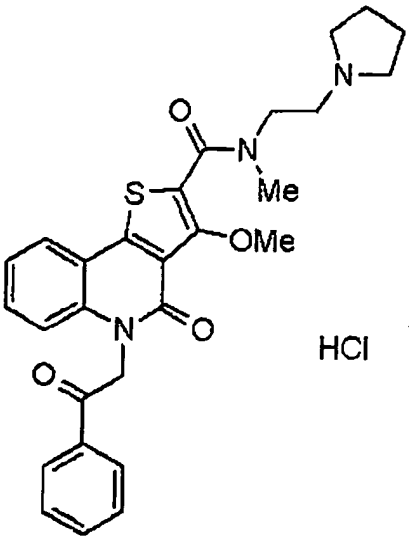
製造 3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 67 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 1-(2-N'-甲基胺基乙基)哌啶(108 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(154 mg, 73%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 95

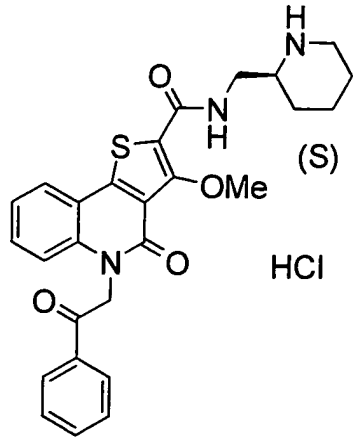
製造 3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 67 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 1-(2-N'-甲基胺基乙基)吡咯啶(98 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(153 mg, 74%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 96

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[(2S)-哌啶-2-基甲基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽

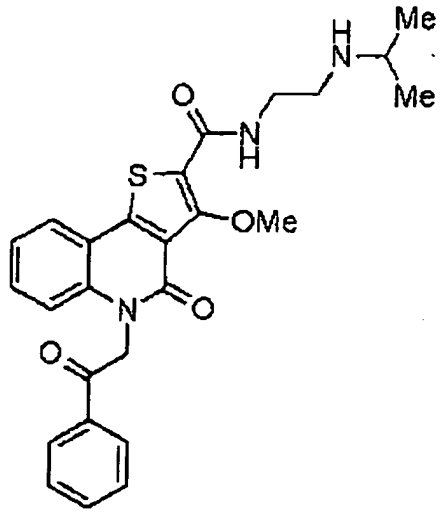


依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(107 mg, 0.27 mmol)以及(S)-2-(Boc-胺基甲基)哌啶(58 mg, 0.27 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(80 mg, 57%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 97

製造 3-甲氧基-N-{2-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

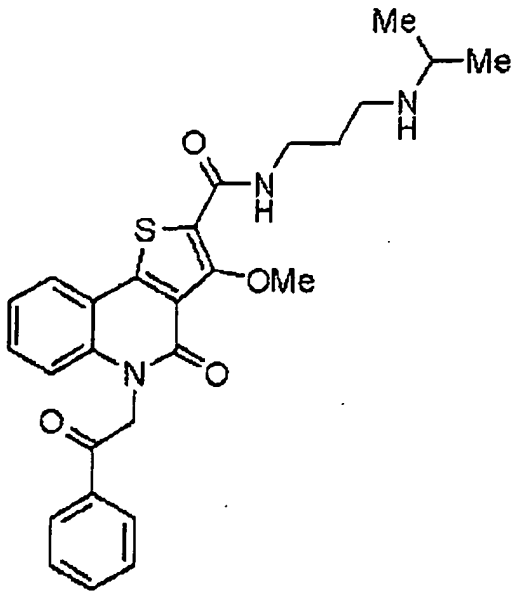


於實施例 61 化合物(150 mg, 0.32 mmol)與丙酮(0.2 mL)之甲醇(5 mL)-DMF(5 mL)混合溶液中添加氰硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)(20 mg, 0.32 mmol)，並使該混合物於室溫攪拌 24 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之白色固體於乙酸乙酯-己烷中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(69 mg, 45%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 98

製造 3-甲氧基-N-{3-[(1-甲基乙基)胺基]丙基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

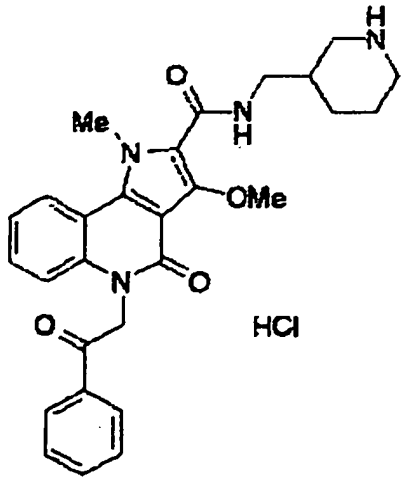


依實施例 97 之相同方法，自實施例 62 化合物(190 mg, 0.38 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(9 mg, 5%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 99

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

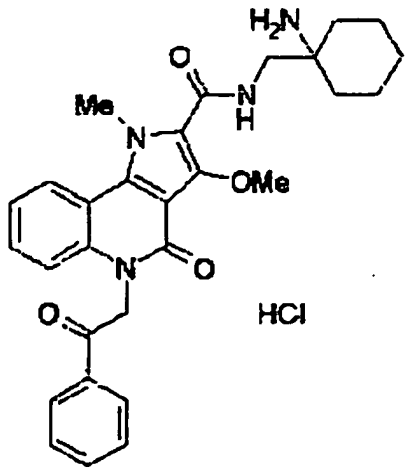


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 3-(胺基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(143 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 100

製造 N-[(1-胺基環己基)甲基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

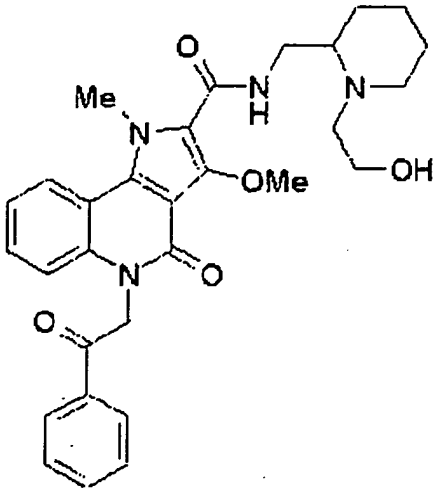


依實施例 73 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及[1-(胺基甲基)環己基]胺基甲酸第三丁酯(147 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(80.0 mg, 30%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 101

製造 N-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-2-基]甲基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

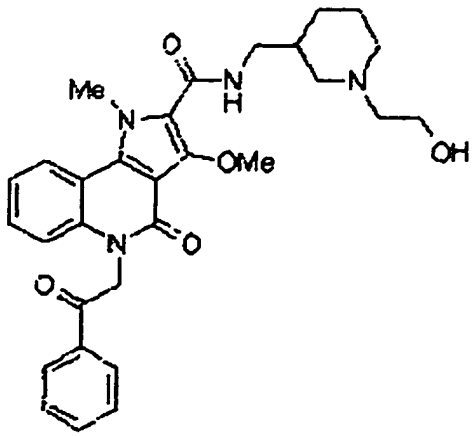


依實施例 79 之相同方法，自實施例 81 化合物(200 mg, 0.399 mmol)以及 2-溴乙醇(24.2 μL, 0.341 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(47.1 mg, 39%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 102

製造 N-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-3-基]甲基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

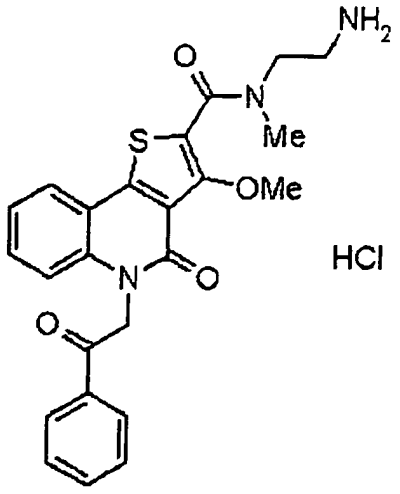


依實施例 79 之相同方法，自實施例 99 化合物(160 mg, 0.306 mmol)以及 2-溴乙醇(65.0 μL, 0.918 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(85.2 mg, 50%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 103

製造 N-(2-胺基乙基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



於冰冷卻下，將 WSCD(290 mg, 1.52 mmol)添加至參考例 7 化合物(300 mg, 0.760 mmol)、1-Boc-胺基-2-甲基胺基乙烷鹽酸鹽(321 mg, 1.52 mmol)、三乙胺(154 mg, 1.52 mmol)以及 HOBt (206 mg, 1.52 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=2/1)純化殘餘物，得到呈無色油之{2-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(230 mg)。

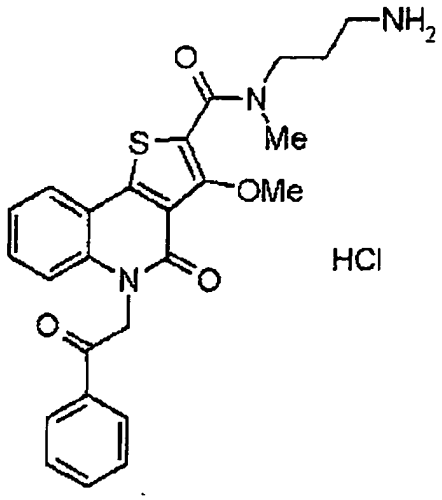
使所得之{2-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(230 mg)與 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(8 mL)的乙酸乙酯(15 mL)溶液於室溫攪拌 2 小時。藉由過濾收集所獲得之沉澱物，以乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(178 mg, 48%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 104

製造 N-(3-胺基丙基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



於冰冷卻下，將 WSCD(290 mg, 1.52 mmol)添加至參考例 7 化合物(300 mg, 0.760 mmol)、1-Boc-胺基-3-甲基胺基丙烷(286 mg, 1.52 mmol)以及 HOBt(206 mg, 1.52 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=2/1)純化殘餘物，得到呈白色非結晶固體之{3-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并

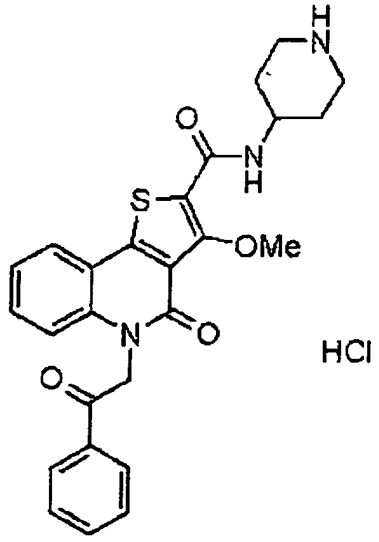
[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯(230 mg)。

使所得之{3-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]丙基}胺基甲酸第三丁酯(230 mg)與4N氯化氫乙酸乙酯溶液(8 mL)的乙酸乙酯(15 mL)溶液於室溫攪拌2小時。藉由過濾收集所獲得之沉澱物，以乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(216 mg, 54%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例105

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



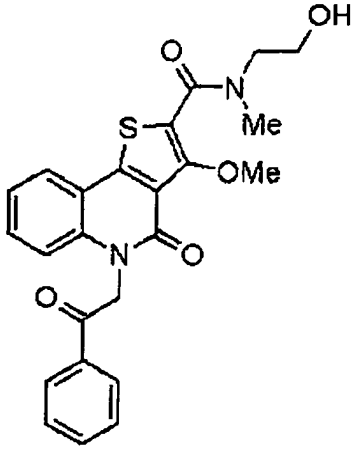
依實施例73之相同方法，自參考例7化合物(300 mg,

0.760 mmol)以及 4-胺基-1-Boc-哌啶(305 mg, 1.52 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(222 mg, 57%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.70-1.95 (2H, m), 2.05 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.04 (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).

實施例 106

製造 N-(2-羥基乙基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



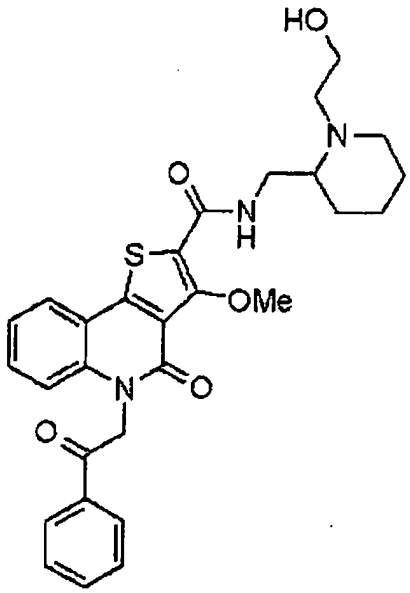
依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(1.50 g, 3.80 mmol)以及 N-甲基-2-胺基乙醇(428 mg, 5.70 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(1.16 g, 68%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 107

製造 N-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-2-基]甲基}-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



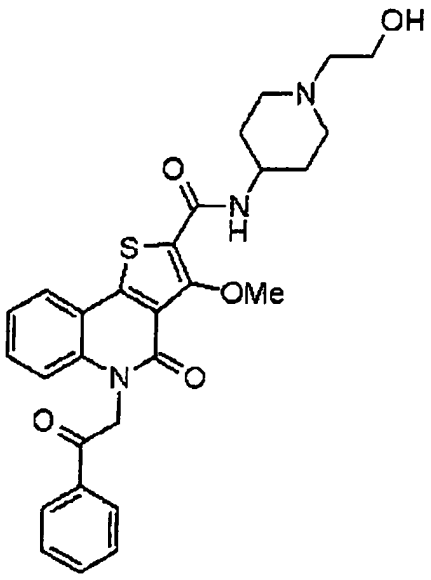
依實施例 101 之相同方法，自實施例 74 化合物(100 mg, 0.19 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(29 mg, 29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 108

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

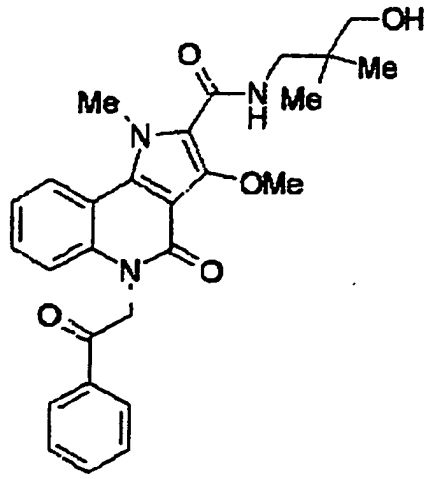


依實施例 101 之相同方法，自實施例 105 化合物(150 mg, 0.29 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(41 mg, 27%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 109

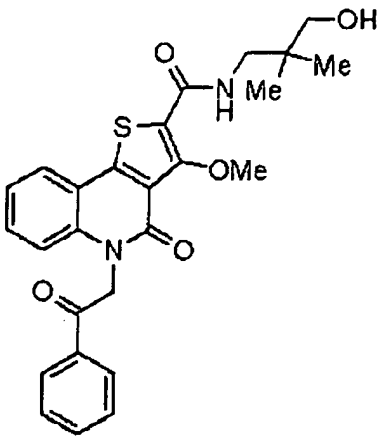
製造 N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇(66.4 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 62%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 110

製造 N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

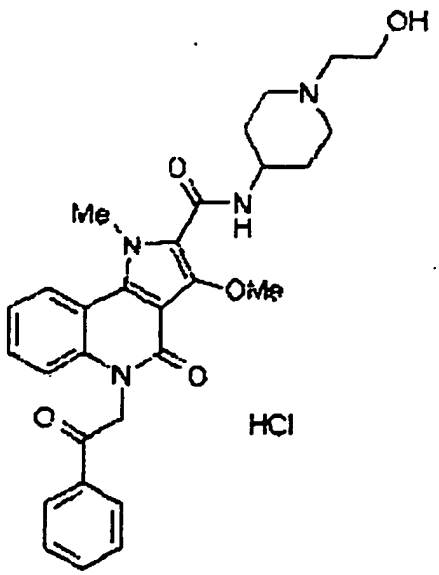


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(300 mg, 0.76 mmol)以及 3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇(118 mg, 1.14 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(251 mg, 69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 111

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

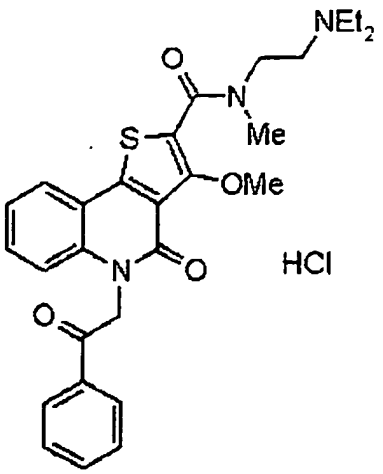


於實施例 79 化合物(150 mg, 0.290 mmol)之乙酸乙酯(4 mL)/乙醇(6 mL)溶液中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(80.0 μL)。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(72 mg, 45%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 112

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

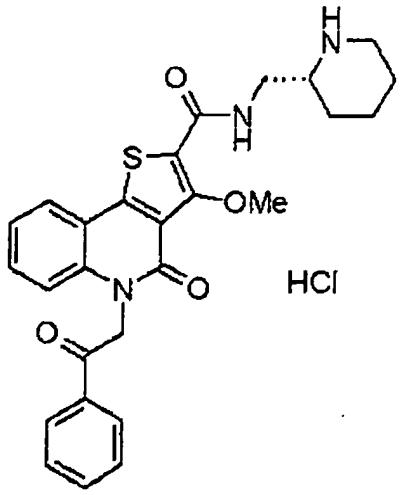


依實施例 30 之相同方法，自參考例 7 化合物(330 mg, 0.65 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基伸乙基二胺(149 mg, 1.14 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(289 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 113

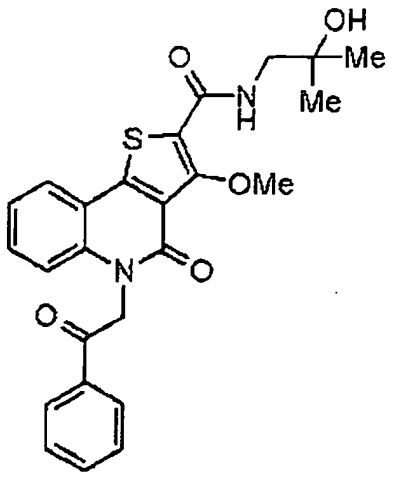
製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[(2R)-哌啶-2-基甲基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽



依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及(R)-2-胺基甲基-1-N-Boc-哌啶(163 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(166 mg, 60%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 114

製造 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

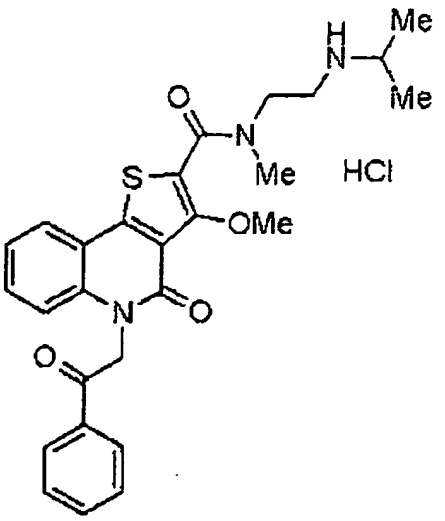


依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 1-胺基-2-甲基-2-丙醇(68 mg, 0.76 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(108 mg, 47%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 115

製造 3-甲氧基-N-甲基-N-{2-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



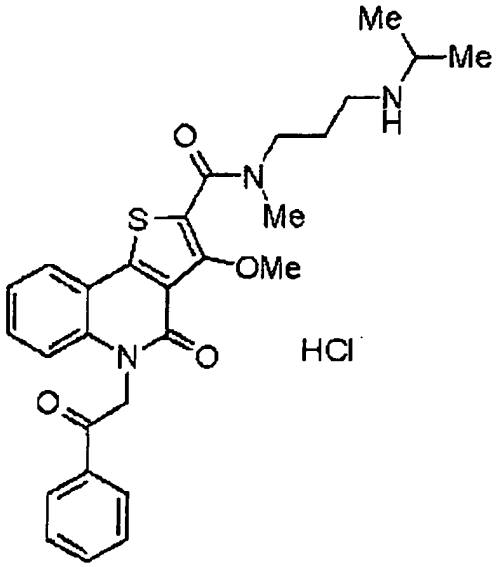
於實施例 103 化合物(130 mg, 0.27 mmol)、丙酮(155 mg, 2.67 mmol)以及乙酸(0.1 mL)之 THF (5 mL)溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(113 mg, 0.54 mmol)，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，得到無色油(0.09 g)。於所獲得之無色油的乙酸乙酯(5 mL)溶液中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(73.0 mg, 52%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 116

製造 3-甲氧基-N-甲基-N-{3-[(1-甲基乙基)胺基]丙基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



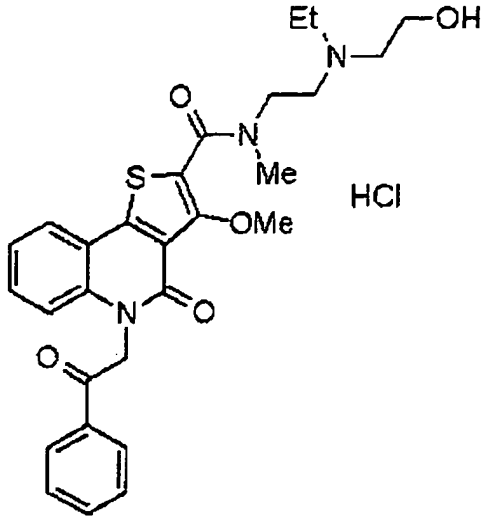
依實施例 115 之相同方法，自實施例 104 化合物(150 mg, 0.30 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(118 mg, 73%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 117

製造 N-{2-[乙基(2-羥基乙基)胺基]乙基}-3-甲氧基-N-甲

基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



於冰冷卻下，將甲磺醯氯(279 mg, 2.44 mmol)添加至實施例 106 化合物(1.0 g, 2.21 mmol)與三乙胺(269 mg, 2.66 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 18 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮，得到呈白色非結晶固體之 N-(2-氯乙基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(1.01 g)。

使所得之 N-(2-氯乙基)-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(200 mg, 0.43 mmol)、N-乙基胺基乙醇(228 mg, 2.55 mmol)、二異丙基乙基胺(330 mg, 2.55 mmol)以及碘化鈉(64 mg, 0.43 mmol)之 1-丁醇(5 mL)溶液於 110℃攪拌 18 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫

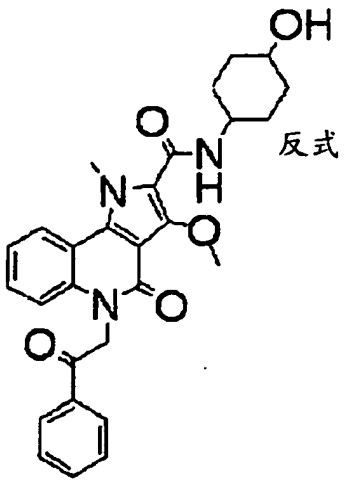
水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇=20/1)純化殘餘物，得到呈白色非結晶固體之 N-{2-[乙基(2-羥基乙基)胺基]乙基}-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(0.08 g)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

將 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)添加至所得之白色非結晶固體的乙酸乙酯(5 mL)溶液中。藉由過濾收集沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，並於減壓下乾燥，得到呈白色粉末之標題化合物(7 mg, 5%)。

實施例 118

製造 N-(反式-4-羥基環己基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

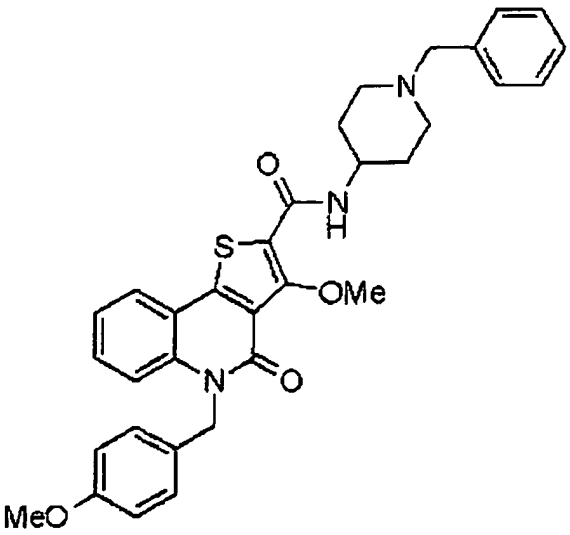


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及反式-4-胺基環己醇(74.2 mg, 0.644 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(230 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 119

製造 N-(1-苯甲基哌啶-4-基)-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

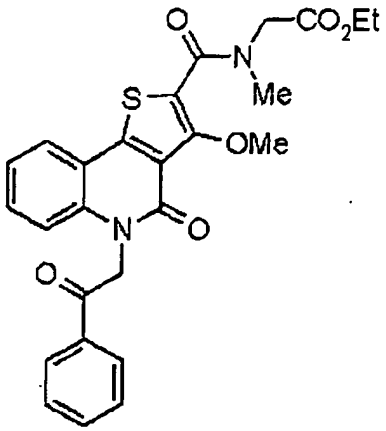


依實施例 25 之相同方法，自參考例 13 化合物(1.0 g, 2.52 mmol)以及 4-胺基-1-苯甲基哌啶(720 mg, 3.78 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(1.17 g, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, br d), 2.17 (2H, 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).

實施例 120

製造 N-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}-N-甲基甘胺酸乙酯

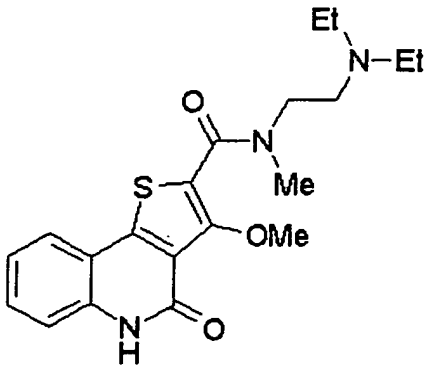


依實施例 25 之相同方法，自實施例 7 化合物(350 mg, 0.89 mmol)以及肌胺酸乙酯鹽酸鹽(204 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(400 mg, 91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 121

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



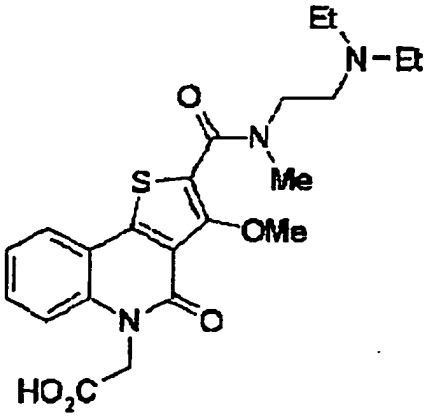
將實施例 48 化合物(4.10 g, 8.08 mol)、三氟乙酸(34

mL)以及三氟甲磺酸(6.6 mL)之混合物於室溫攪拌 5 小時，再於 80℃攪拌 2.5 小時。冷卻後，於減壓下濃縮該反應混合物，並將乙酸乙酯及 1N 氫氧化鈉水溶液添加至殘餘物中。使用乙酸乙酯萃取混合物，並依序以水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/2)純化殘餘物，得到呈白色粉末之標題化合物(1.50 g, 48%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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), 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).

實施例 122

製造[2-{[2-(二乙基胺基)乙基](甲基)胺甲醯基}-3-甲氧基-4-酮基噻吩并[3,2-c]喹啉-5(4H)-基]乙酸



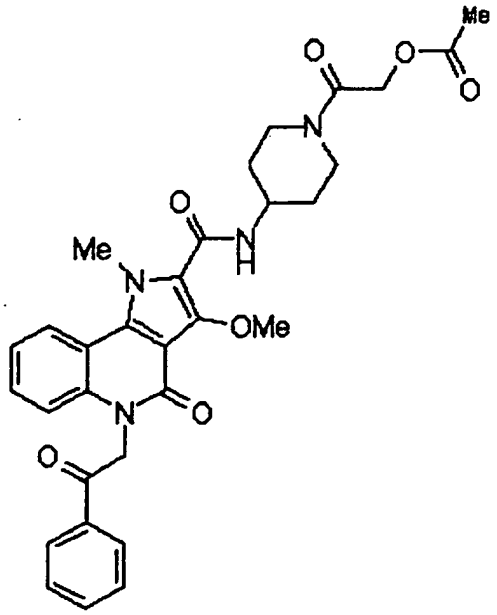
將實施例 53 化合物(670 mg, 1.41 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(1.0 mL)之乙醇(7.0 mL)溶液於室溫攪拌 15 小時。使用 1N 鹽酸中和反應混合物，並於減壓下濃縮。將 THF 添加至殘餘物中，過濾後，於減壓下濃縮濾液，得到

呈淡黃色固體之標題化合物(580 mg, 92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 123

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯



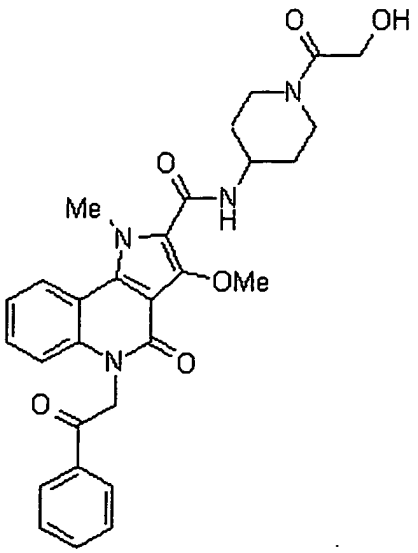
於 0℃將乙醯氧基乙醯氯(47.3 μL, 0.440 mmol)添加至實施例 77 化合物(200 mg, 0.423 mmol)、三乙胺(122 μL, 0.880 mmol)以及 THF (10 mL)之混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。使用乙酸乙酯稀釋反應混合物，以水及飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所

獲得之固體於乙酸乙酯-THF 中再結晶，得到呈白色粉末之標題化合物(171 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 124

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



1) 使實施例 123 化合物(125 mg, 0.218 mmol)與 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)之 THF(2 mL)-乙醇(7 mL)混合溶液於室溫攪拌 2 小時。以水稀釋反應混合物，使用 6N 鹽酸予以酸

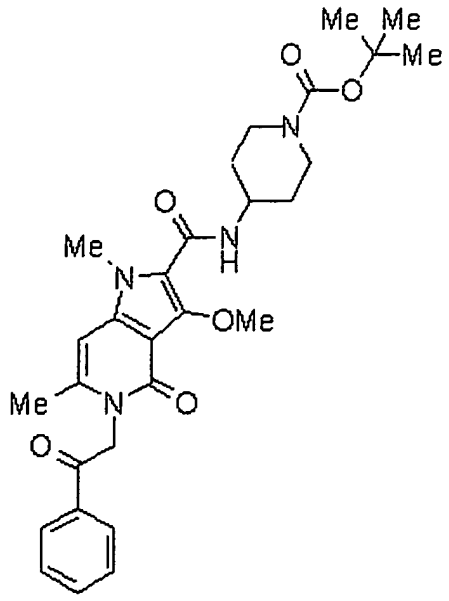
化(1.5 mL)，並以乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯-THF 中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(59.2 mg, 51%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

2) 將該白色粉末於乙醇-水中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物。熔點：224℃

實施例 125

製造 4-({[3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

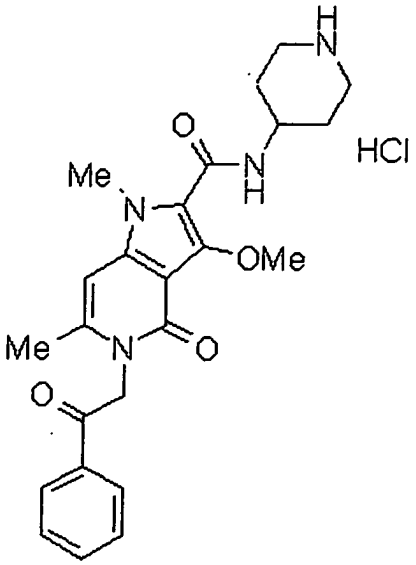


依實施例25之相同方法，自參考例35化合物(290 mg, 0.818 mmol)以及4-胺基-1-Boc-哌啶(212 mg, 1.06 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(315 mg, 72%)。

^{1}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).

實施例126

製造 3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺 鹽酸鹽

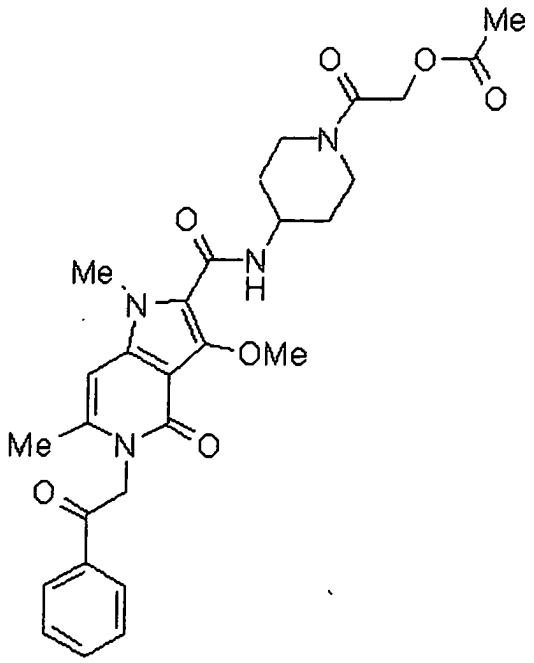


於實施例 125 化合物(300 mg, 0.559 mmol)與乙酸乙酯(4 mL)之混合物中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4 mL)，並使該混合物於室溫攪拌 2 小時。藉由過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，得到呈白色粉末之標題化合物(240 mg, 91%)。

^{1}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).

實施例 127

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

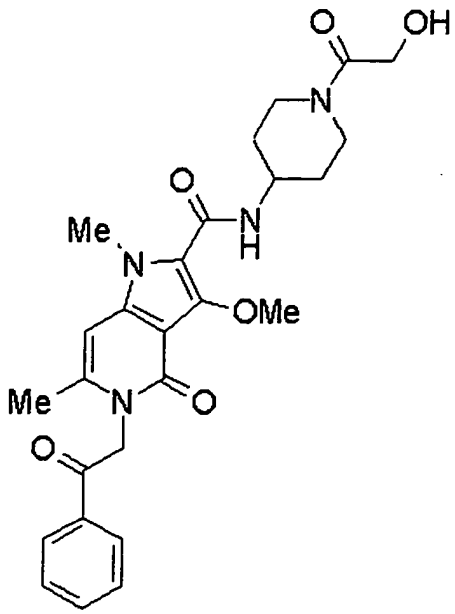


依實施例 123 之相同方法，自實施例 126 化合物(225 mg, 0.476 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(61.4 μL, 0.571 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(210 mg, 82%)。

^{1}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).

實施例 128

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

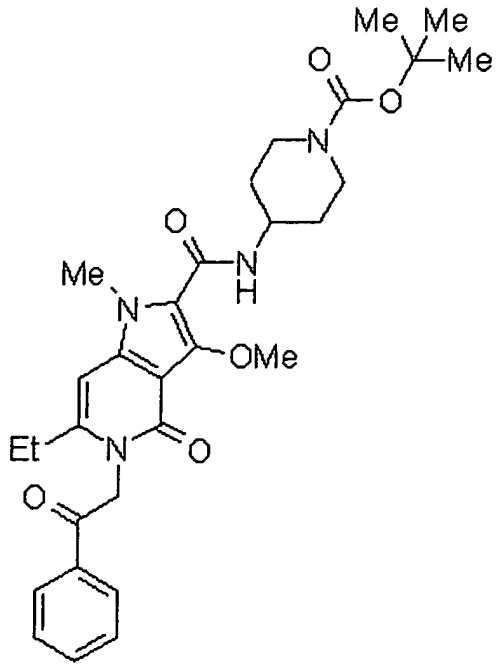


依實施例 124 之相同方法，自實施例 127 化合物(200 mg, 0.373 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)、THF(2.5 mL)以及乙醇(5 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(156 mg, 85%)。

^{1}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).

實施例 129

製造 4-({[6-乙基-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

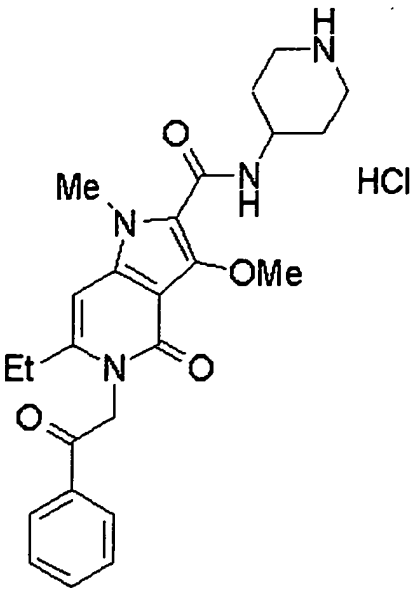


依實施例25之相同方法，自參考例42化合物(100 mg, 0.271 mmol)以及4-胺基-1-Boc-哌啶(70.7 mg, 0.353 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(126 mg, 84%)。

^{1}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).

實施例130

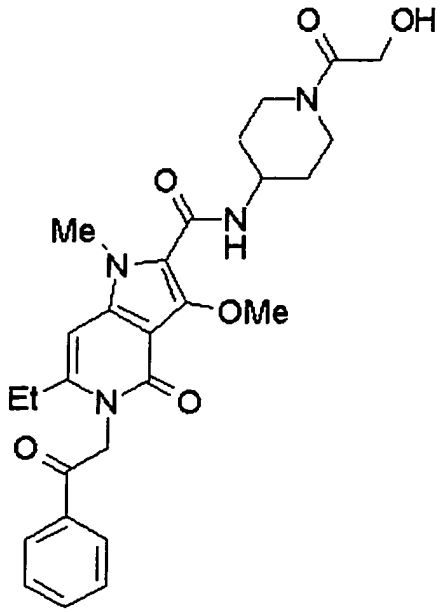
製造6-乙基-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺 鹽酸鹽



使實施例 129 化合物(115 mg, 0.209 mmol)與 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4 mL)之乙酸乙酯(4 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。藉由過濾收集沉澱之固體，並以乙酸乙酯洗滌，得到標題化合物。

實施例 131

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



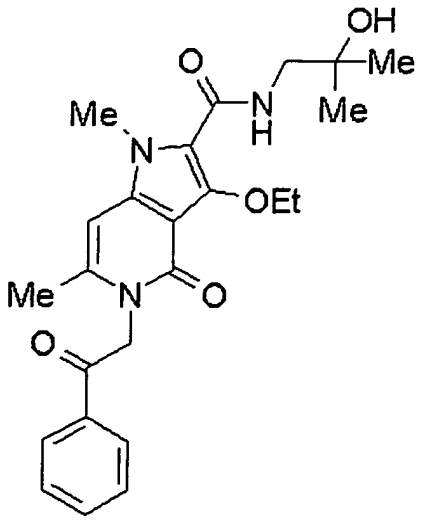
於 0℃，將乙醯氧基乙醯氯(23.8 μL, 0.221 mmol)添加至實施例 130 化合物(90.0 mg, 0.185 mmol)、三乙胺(76.9 μL, 0.555 mmol)以及 THF(5 mL)之混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，使用水及飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並將所得之固體溶於 THF (1.2 mL)-乙醇(2.5 mL)中。添加 8N 氫氧化鈉水溶液(250 μL)，並使該混合物於室溫攪拌 2 小時。以水稀釋反應混合物，使用 6N 鹽酸(0.5 mL)予以酸化，並以乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/甲醇=10/0 至 9/1)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(61.2 mg, 65%)。

^{1}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).

實施例 132

製造 3-乙氧基-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并

[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

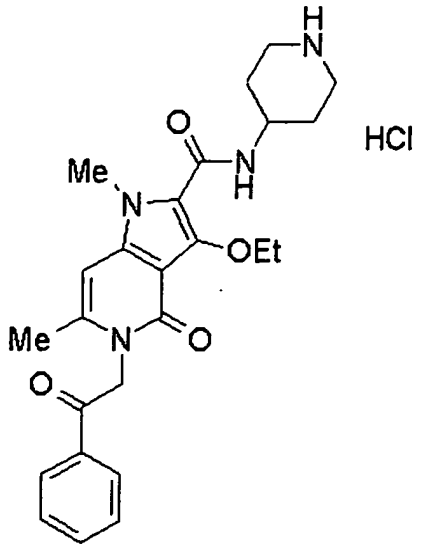


依實施例25之相同方法，自參考例44化合物(100 mg, 0.271 mmol)以及1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇(31.5 mg, 0.353 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(65.8 mg, 67%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例133

製造3-乙氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺 鹽酸鹽

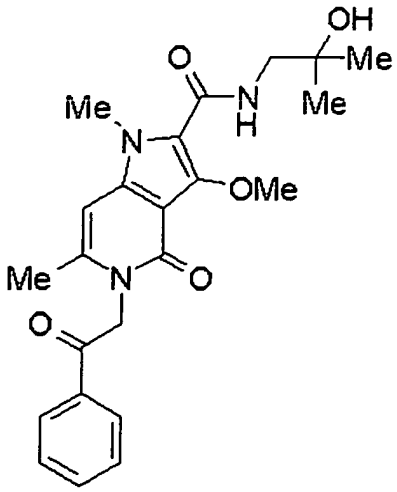


依實施例 73 之相同方法，自參考例 44 化合物(250 mg, 0.679 mmol)以及 4-胺基-1-Boc-哌啶(177 mg, 0.882 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(303 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 134

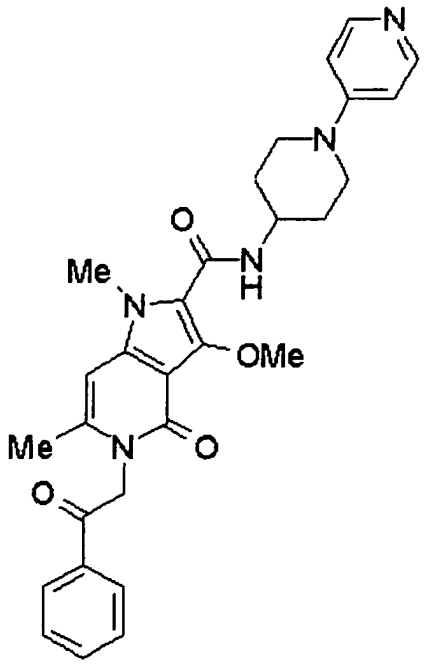
製造 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



依實施例 25 之相同方法，自參考例 35 化合物(200 mg, 0.564 mmol)以及 1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇(65.4 mg, 0.734 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(201 mg, 84%)。^{1}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).

實施例 135

製造 3-甲氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-4-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

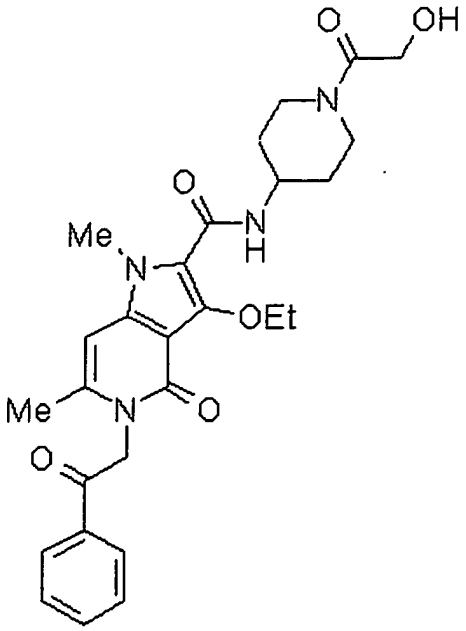


依實施例 25 之相同方法，自參考例 35 化合物(500 mg, 1.41 mmol)以及 1-吡啶-4-基哌啶-4-胺(388 mg, 1.55 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(656 mg, 91%)。

^{1}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).

實施例 136

製造 3-乙氧基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



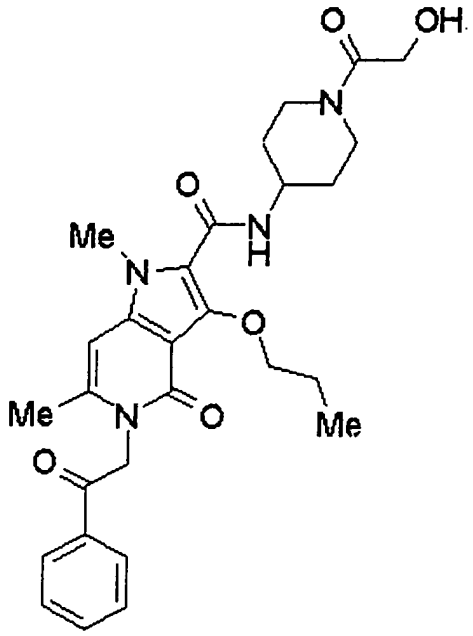
於 0℃，將乙醯氧基乙醯氯(47.3 μL, 0.440 mmol)添加至實施例 133 化合物(200 mg, 0.423 mmol)、三乙胺(122 μL, 0.880 mmol)以及 THF(10 mL)之混合物中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，使用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙醇(7 mL)以及 THF(2 mL)中，添加 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)，並使該混合物於室溫攪拌 2 小時。以水稀釋反應混合物，使用 6N 鹽酸(1.5 mL)予以酸化，並以乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯-己烷中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(102 mg, 65%)。

^{1}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).

實施例 137

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



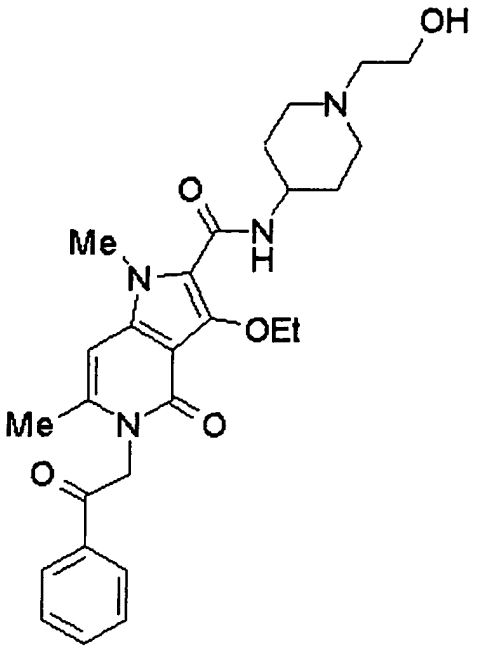
依實施例 25 之相同方法，自參考例 46 化合物(100 mg, 0.262 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(61.1 mg, 0.314 mmol)以及三乙胺(43.5 μL, 0.314 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(45.2 mg, 33%)。

^{1}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).

實施例 138

製造 3-乙氧基-N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

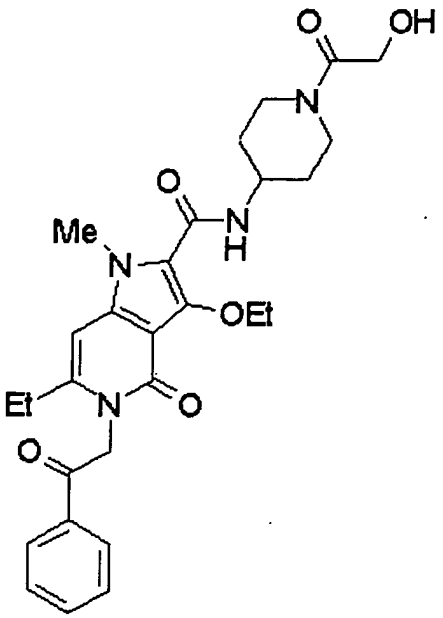


依實施例 79 之相同方法，自實施例 133 化合物(135 mg, 0.277 mmol)以及 2-溴乙醇(58.9 μL, 0.832 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(78.5 mg, 57%)。

^{1}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).

實施例 139

製造3-乙氧基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



1) 於冰冷卻下，將WSCD(55.6 mg, 0.290 mmol)添加至參考例48化合物(74.0 mg, 0.194 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(49.1 mg, 0.252 mmol)、HOBt(39.2 mg, 0.290 mmol)以及三乙胺(34.9 μL, 0.252 mmol)之DMF(3 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌15小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以水及鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(61.2 mg, 60%)。

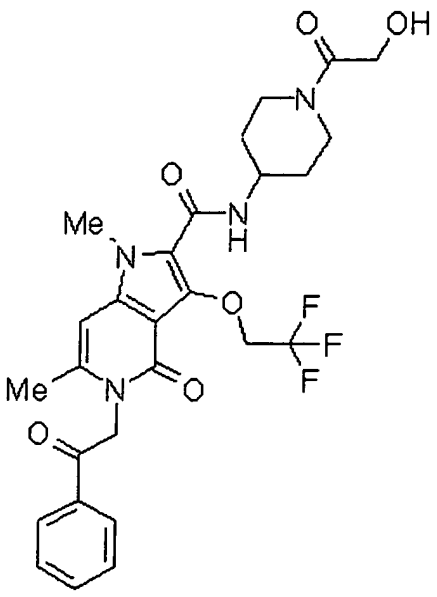
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.13-1.29 (6H, m), 1.32-1.56 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.04-3.19 (1H, m),

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) 將該白色結晶於乙醇-水中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物。熔點：204℃

實施例 140

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



1) 於冰冷卻下，將 WSCD(55.6 mg, 0.290 mmol)添加至參考例 50 化合物(70.0 mg, 0.166 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(42.0 mg, 0.216 mmol)、HOBt(33.6 mg, 0.249 mmol)以及三乙胺(29.9 μL, 0.216 mmol)之 DMF (3 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，

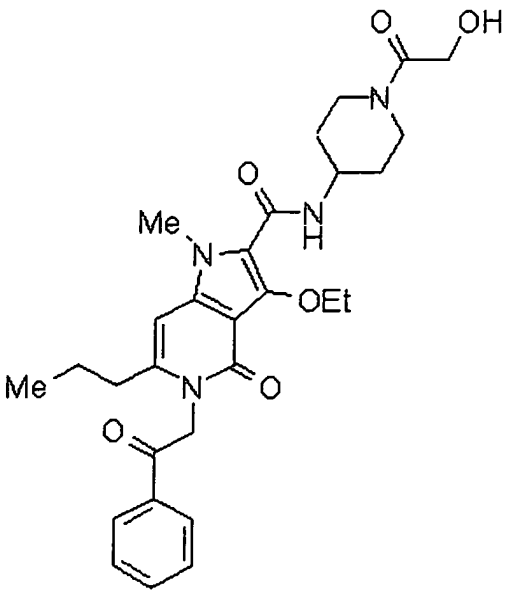
以水及鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(51.3 mg, 55%)。

^{1}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) 將該白色結晶於乙醇-水中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物。熔點：132℃

實施例 141

製造 3-乙氧基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-6-丙基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



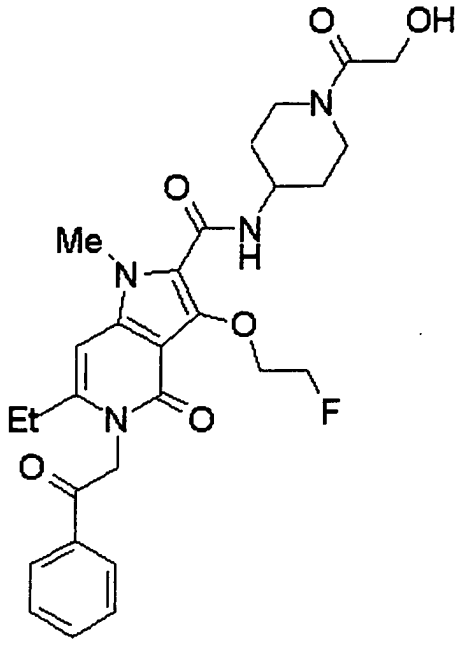
於冰冷卻下，將 WSCD(145 mg, 0.757 mmol)添加至參考例 57 化合物(200 mg, 0.504 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(128 mg, 0.656 mmol)、HOBt(102 mg, 0.757 mmol)以及三乙胺(90.8 μL, 0.656 mmol)之 DMF(5 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以水及鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於 THF-乙酸乙酯中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(224 mg, 83%)。

^{1}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).

實施例 142

製造 6-乙基-3-(2-氟乙氧基)-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



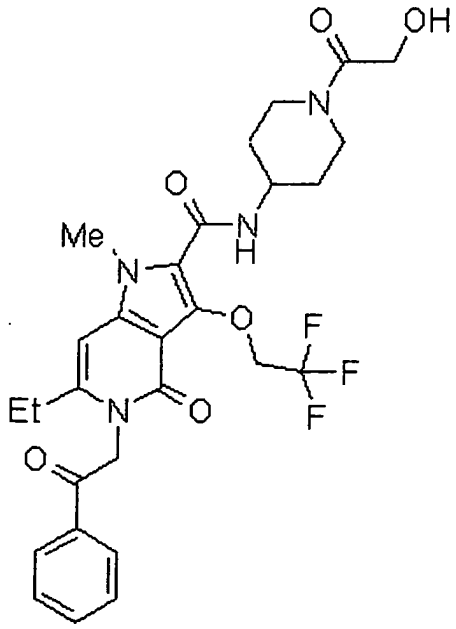
於冰冷卻下，將 WSCD(145 mg, 0.757 mmol)添加至參考例 59 化合物(202 mg, 0.504 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(128 mg, 0.656 mmol)、HOBt (102 mg, 0.757 mmol)以及三乙胺(90.8 μL, 0.656 mmol)之 DMF (5 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以水及飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，並使所獲得之固體於 THF-乙酸乙酯中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(219 mg, 80%)。

^{1}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), 3.57-3.73 (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).

實施例 143

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



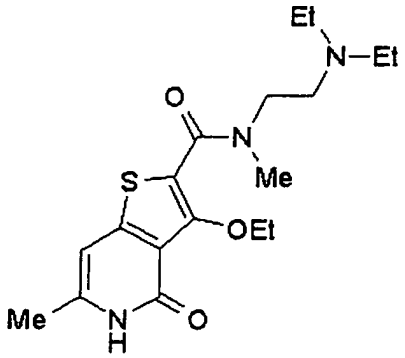
1) 於冰冷卻下，將 WSCD(152 mg, 0.791 mmol)添加至參考例 61 化合物(230 mg, 0.527 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(133 mg, 0.685 mmol)、HOBt(107 mg, 0.791 mmol)以及三乙胺(95.0 μL, 0.685 mmol)之 DMF(4 mL)溶液中，並使該混合物於室溫攪拌 15 小時。以水稀釋反應混合物，並使用乙酸乙酯萃取兩次。將萃取物合併，以水

依實施例 25 之相同方法，自參考例 66 化合物(150 mg, 0.377 mmol)以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺(79.3 μL, 0.490 mmol)獲得呈無色油之標題化合物(54.0 mg, 28%)。

^{1}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).

實施例 145

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



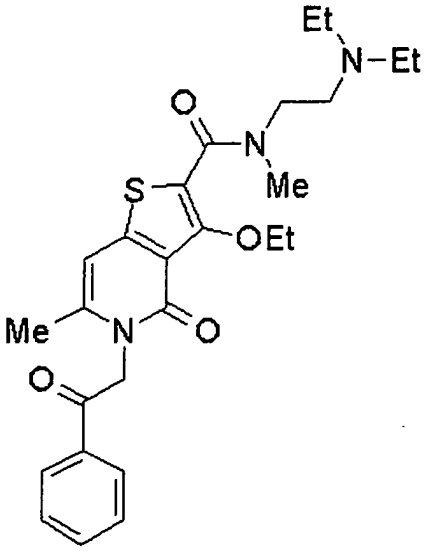
將參考例 70 化合物(2.50 g, 6.51 mmol)、6N 鹽酸(15 mL)以及 DMF(15 mL)之混合物於回流條件下攪拌 15 小時。冷卻後，於減壓下濃縮該反應混合物，並將水(20 mL)添加至殘餘物中。以飽和碳酸氫鈉溶液中和該混合物，並使用乙酸乙酯萃取。依序以水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯)純化殘餘物，得到呈無色油之標題化合物(568 mg,

24%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 146

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



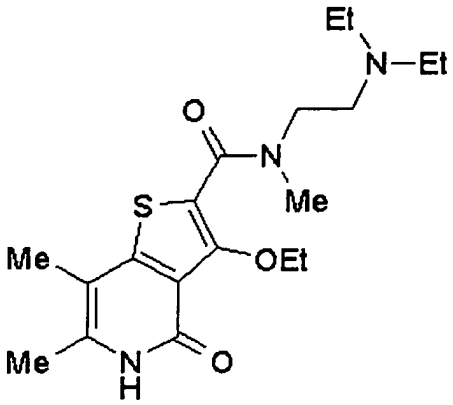
將實施例 145 化合物(300 mg, 0.821 mmol)、α-溴苯乙酮(196 mg, 0.985 mmol)、碳酸鉀(272 mg, 1.97 mmol)以及 DMF(5 mL)之混合物於 60℃攪拌 15 小時。冷卻後，以水(10 mL)稀釋混合物，並使用乙酸乙酯萃取。依序以水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷 = 1/9 至 10/0)純化殘餘物，得到呈無色油之標題化合物(51.2 mg, 13%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 147

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6,7-三甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

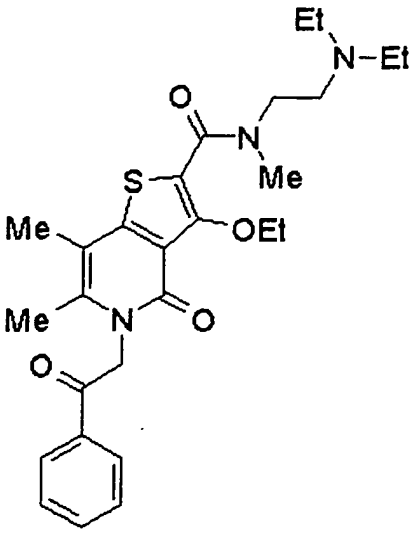


依實施例 145 之相同方法，自參考例 74 化合物(220 mg, 0.55 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(60 mg, 29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 148

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6,7-三甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

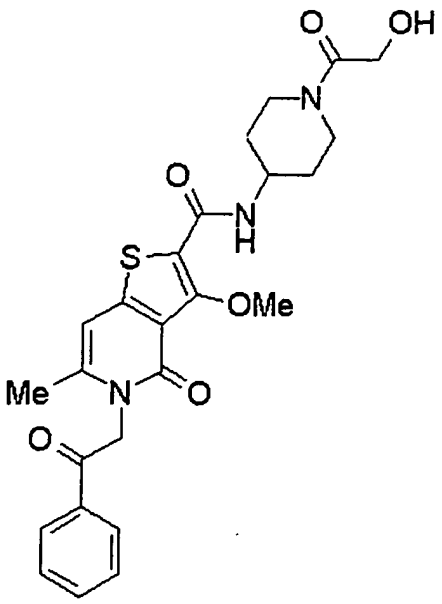


依實施例 146 之相同方法，自實施例 147 化合物(60 mg, 0.16 mmol)以及 α-溴苯乙酮(196 mg, 0.985 mmol)獲得呈淡黃色油之標題化合物(10 mg, 12%)。

^{1}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).

實施例 149

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

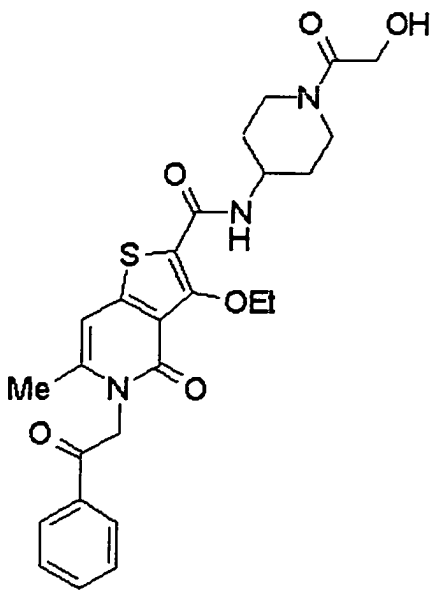


依實施例25之相同方法，自參考例78化合物(200 mg, 0.560 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(142 mg, 0.727 mmol)以及三乙胺(101 μL, 0.727 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(224 mg, 80%)。

^{1}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).

實施例150

製造3-乙氧基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-6-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

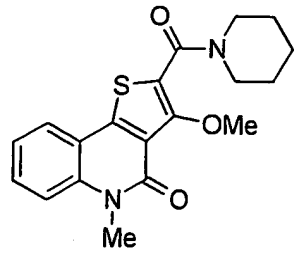


依實施例 25 之相同方法，自參考例 79 化合物(200 mg, 0.538 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(142 mg, 0.727 mmol)以及三乙胺(101 μL, 0.727 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(178 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.37-1.61 (2 H, m), 1.84-1.95 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.76-2.91 (1 H, m), 3.02-3.18 (1 H, m), 3.59-3.73 (1 H, m), 3.95-4.13 (3 H, m), 4.21-4.33 (3 H, m), 4.51 (1 H, t, J=5.4 Hz), 5.68 (2 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.57-7.70 (3 H, m), 7.71-7.79 (1 H, m), 8.07-8.17 (2 H, m).

實施例 151

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

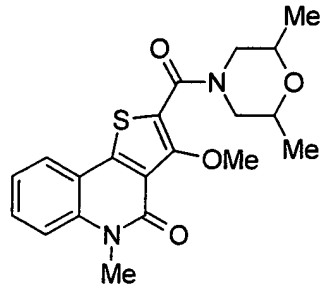


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 357 (M+H).

實施例 152

製造 2-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)羰基]-3-甲氧基-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

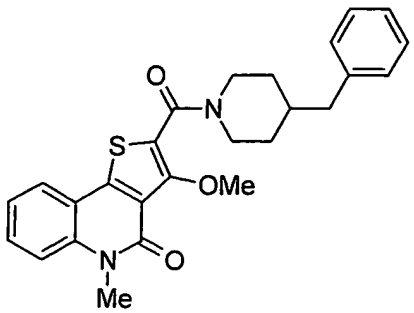


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2,6-二甲基嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 387 (M+H).

實施例 153

製造 2-[(4-苯甲基哌啶-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

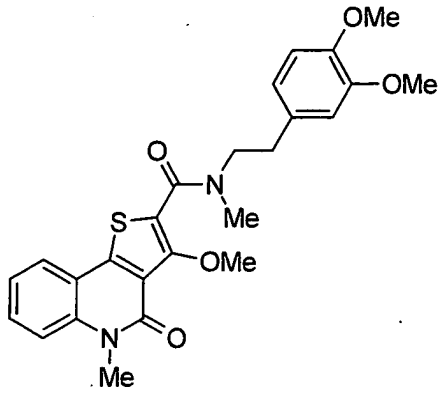


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 4-苯甲基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 447 (M+H).

實施例 154

製造 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

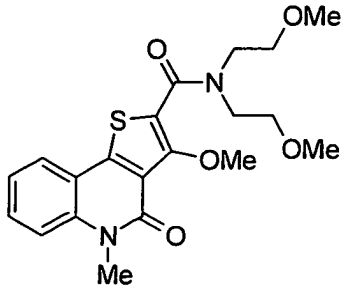


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 467 (M+H).

實施例 155

製造 3-甲氧基-N,N-雙(2-甲氧基乙基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

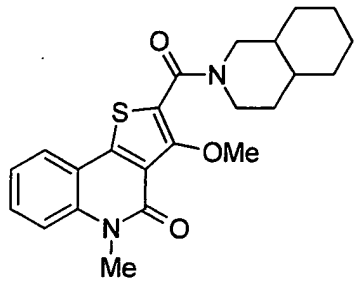


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 405 (M+H).

實施例 156

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-(八氫異喹啉-2(1H)-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

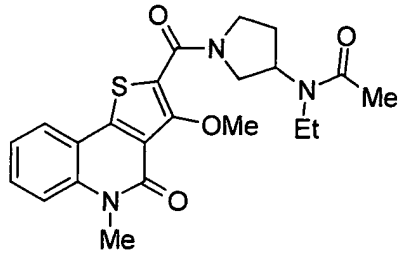


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及十氫異喹啉獲得標題化合物。

LC/MS 411 (M+H).

實施例 157

製造 N-乙基-N-{1-[(3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]吡咯啶-3-基}乙醯胺

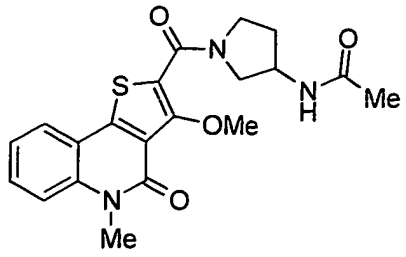


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N-乙基-N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 158

製造 N-{1-[(3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]吡咯啶-3-基}乙醯胺

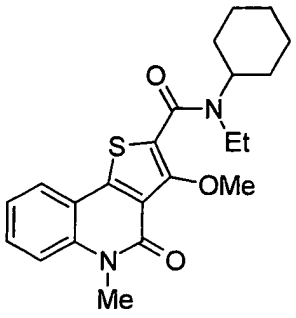


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 400 (M+H).

實施例 159

製造 N-環己基-N-乙基-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

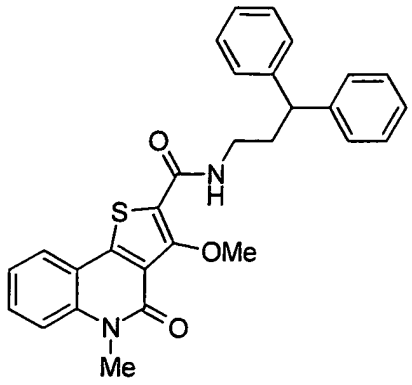


依實施例 1 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N-乙基環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 399 (M+H).

實施例 160

製造 N-(3,3-二苯基丙基)-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

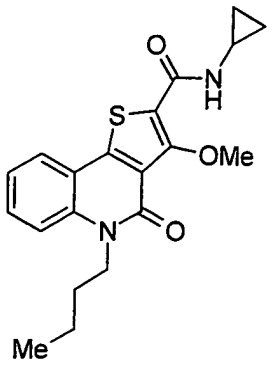


使用 DMF (0.200 mL)稀釋參考例 84 化合物之 DMF 溶液(0.10 M, 0.601 mL, 60 μmol)，並添加 3,3-二苯基丙烷-1-胺之 DMF 溶液(1.0 M, 0.062 mL, 62 μmol)以及 HOBt 與 WSCD 的 1：1 混合物之 DMF 溶液(0.50 M, 0.134 mL, 67 μmol)。使所得之混合物於室溫攪拌 16 小時。添加二氯甲烷(2 mL)以及水(1 mL)至反應混合物中。攪拌 2.5 小時後，添加碳酸氫鈉(7 mg)，並攪拌該混合物。以 Teflon(註冊商標)過濾器過濾而使有機層自水層分離，並於減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到標題化合物(21.9 mg, 76%)。

LC/MS 483 (M+H).

實施例 161

製造 5-丁基-N-環丙基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

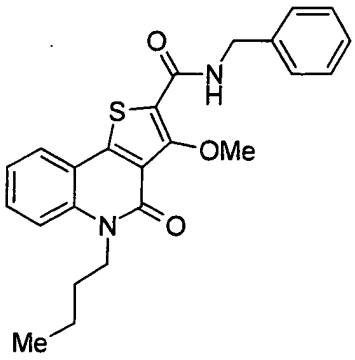


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及環丙胺獲得標題化合物。

LC/MS 371 (M+H).

實施例 162

製造 N-苯甲基-5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

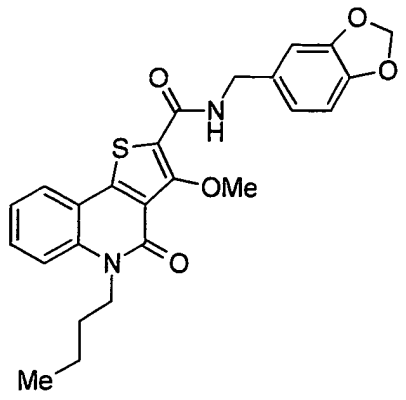


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 以及 1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 421 (M+H).

實施例 163

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

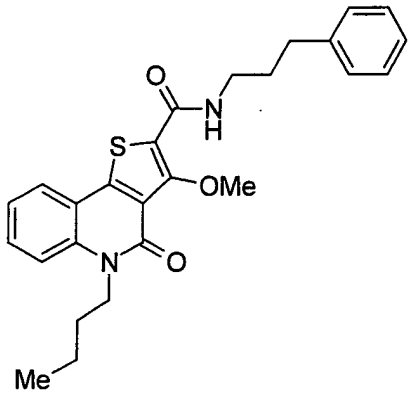


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 465 (M+H).

實施例 164

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(3-苯基丙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

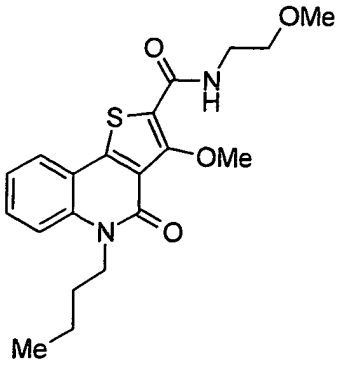


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 3-苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 449 (M+H).

實施例 165

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

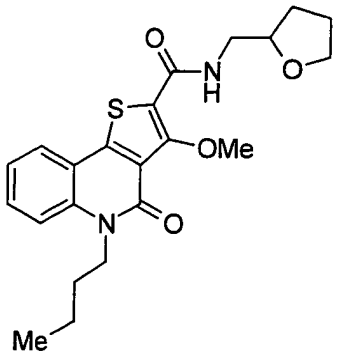


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-甲氧基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 389 (M+H).

實施例 166

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

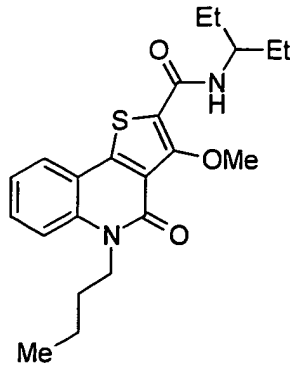


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 415 (M+H).

實施例 167

製造 5-丁基-N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

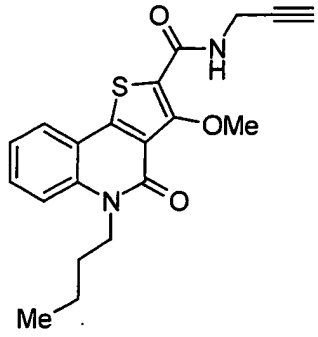


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及戊-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 401 (M+H).

實施例 168

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-丙-2-炔-1-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

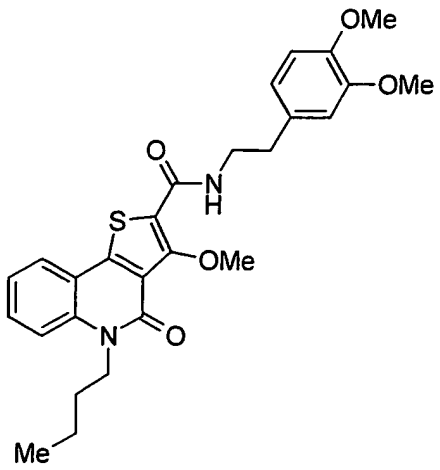


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及丙-2-炔-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 369 (M+H).

實施例 169

製造 5-丁基-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

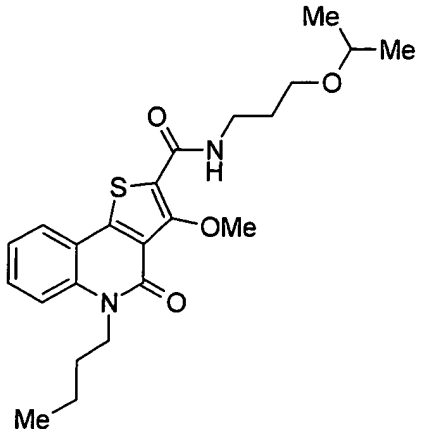


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 495 (M+H).

實施例 170

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

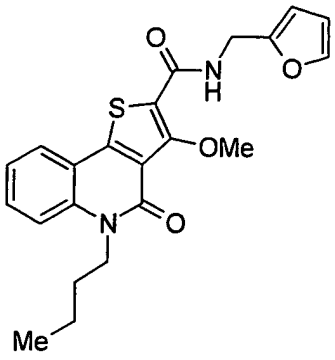


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 3-(1-甲基乙氧基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 431 (M+H).

實施例 171

製造 5-丁基-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

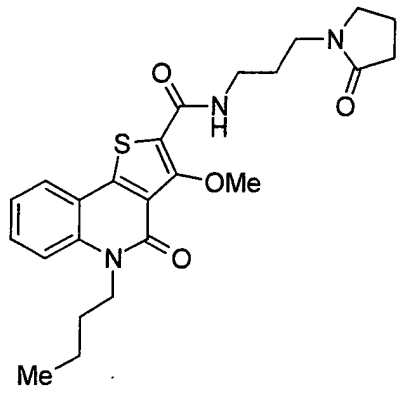


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 411 (M+H).

實施例 172

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

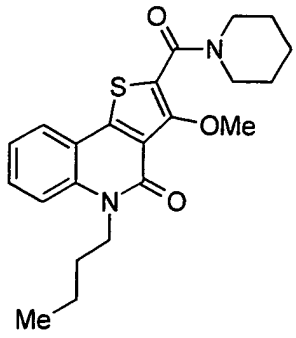


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 456 (M+H).

實施例 173

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

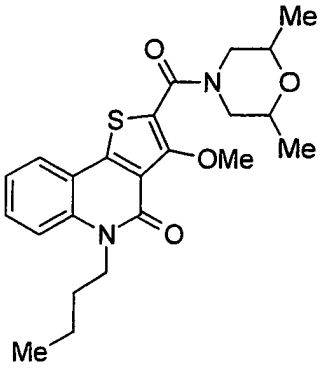


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 399 (M+H).

實施例 174

製造 5-丁基-2-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)羰基]-3-甲氧基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

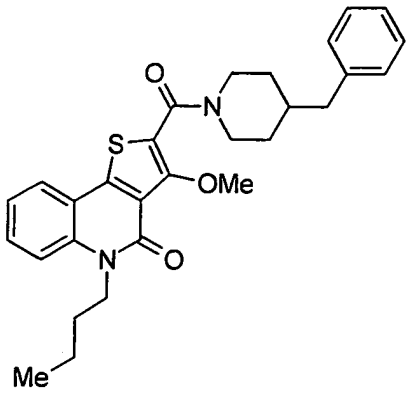


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2,6-二甲基嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 429 (M+H).

實施例 175

製造 2-[(4-苯甲基哌啶-1-基)羰基]-5-丁基-3-甲氧基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

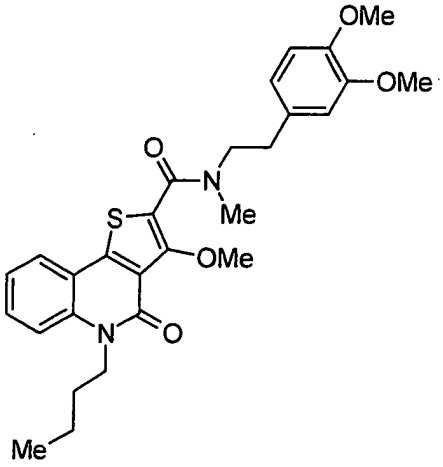


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 4-苯甲基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 489 (M+H).

實施例 176

製造 5-丁基-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

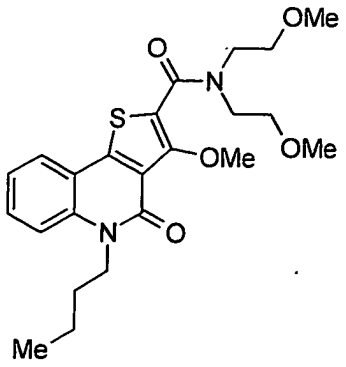


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 509 (M+H).

實施例 177

製造 5-丁基-3-甲氧基-N,N-雙(2-甲氧基乙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

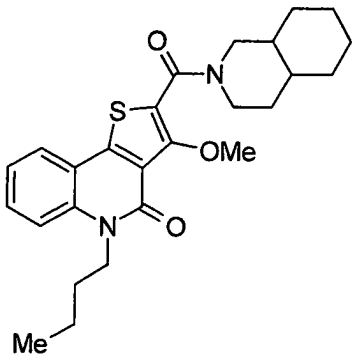


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 447 (M+H).

實施例 178

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-(八氫異喹啉-2(1H)-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

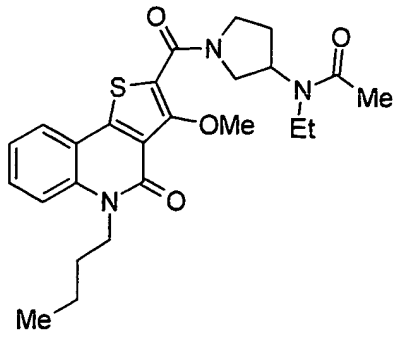


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及十氫異喹啉獲得標題化合物。

LC/MS 453 (M+H).

實施例 179

製造 N-{1-[(5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]吡咯啶-3-基}-N-乙基乙醯胺

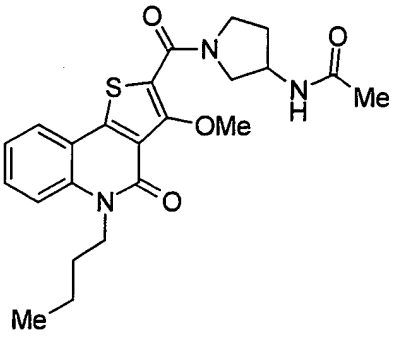


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 N-乙基-N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 470 (M+H).

實施例 180

製造 N-{1-[(5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]吡咯啶-3-基}乙醯胺

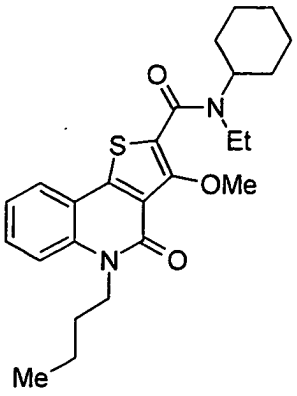


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 442 (M+H).

實施例 181

製造 5-丁基-N-環己基-N-乙基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

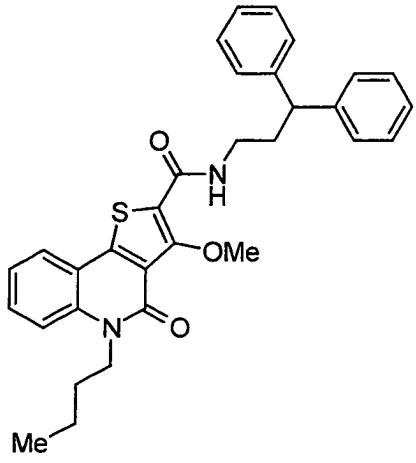


依實施例 1 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 N-乙基環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 441 (M+H).

實施例 182

製造 5-丁基-N-(3,3-二苯基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

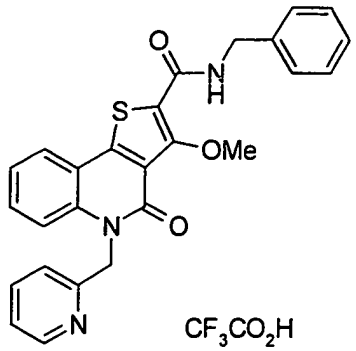


依實施例 160 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 3,3-二苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 525 (M+H).

實施例 183

製造 N-苯甲基-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

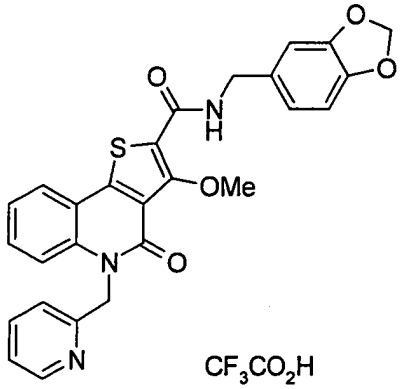


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 456 (M+H).

實施例 184

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

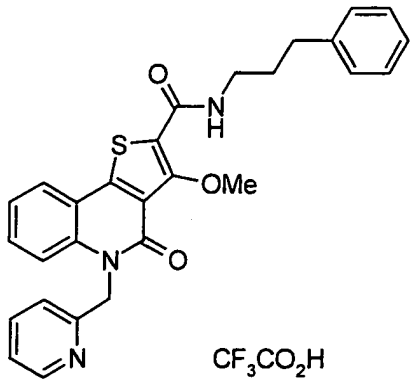


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 500 (M+H).

實施例 185

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-(3-苯基丙基)-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

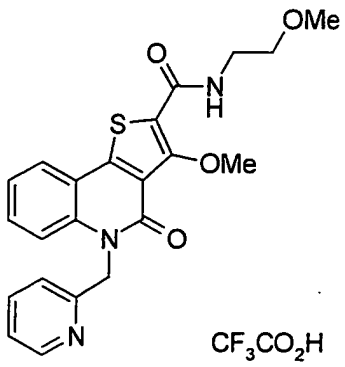


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 484 (M+H).

實施例 186

製造 3-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



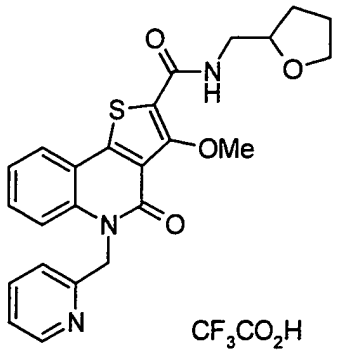
依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-甲氧基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 424 (M+H).

實施例 187

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟

乙酸鹽

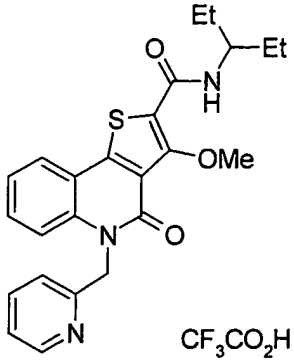


依實施例1之相同方法，自參考例19化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 450 (M+H).

實施例 188

製造 N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

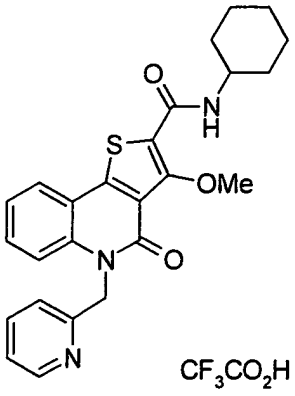


依實施例1之相同方法，自參考例19化合物以及戊-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 436 (M+H).

實施例 189

製造N-環己基-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

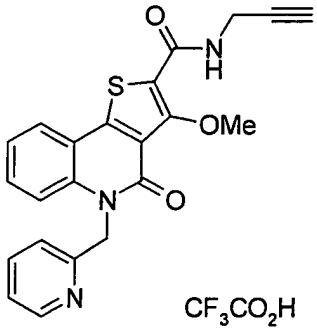


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 448 (M+H).

實施例 190

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-丙-2-炔-1-基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

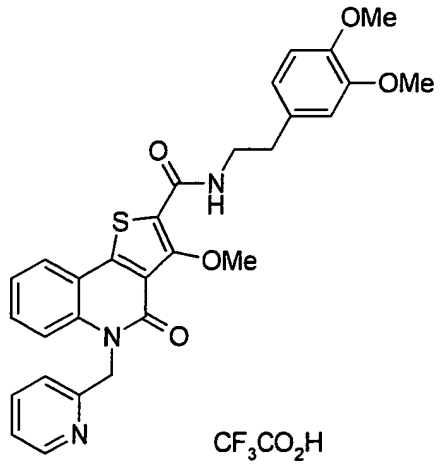


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及丙-2-炔-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 404 (M+H).

實施例 191

製造 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

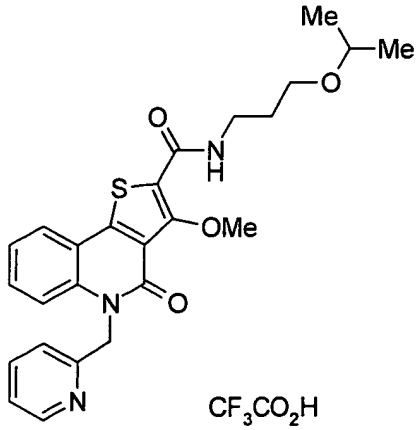


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 530 (M+H).

實施例 192

製造 3-甲氧基-N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



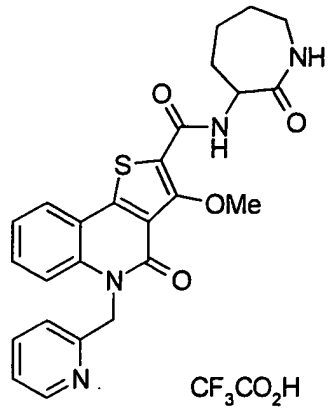
依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-(1-甲基乙氧基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 466 (M+H).

實施例 193

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-(2-酮基氮雜環庚烷-3-基)-5-

(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

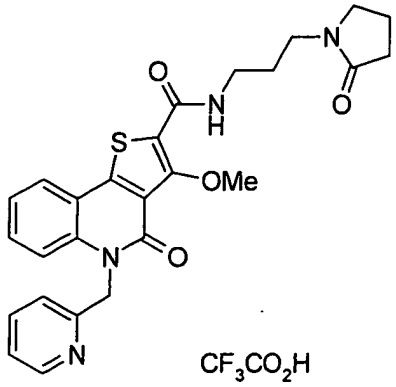


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-胺基氮雜環庚烷-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 194

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

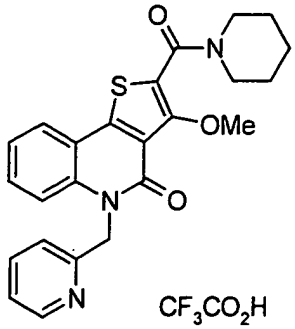


依實施例1之相同方法，自參考例19化合物以及1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 491 (M+H).

實施例 195

製造 3-甲氧基-2-(哌啶-1-基羰基)-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

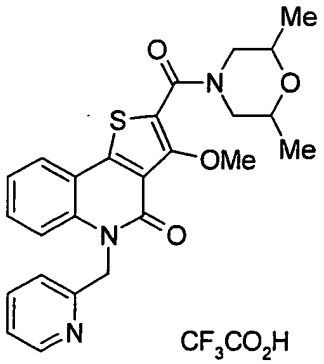


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 434 (M+H).

實施例 196

製造 2-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)羰基]-3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

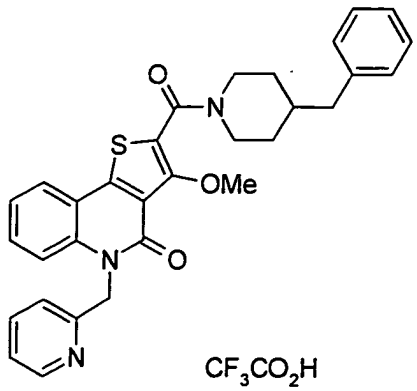


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 以及 2,6-二甲基嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 464 (M+H).

實施例 197

製造 2-[(4-苯甲基哌啶-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

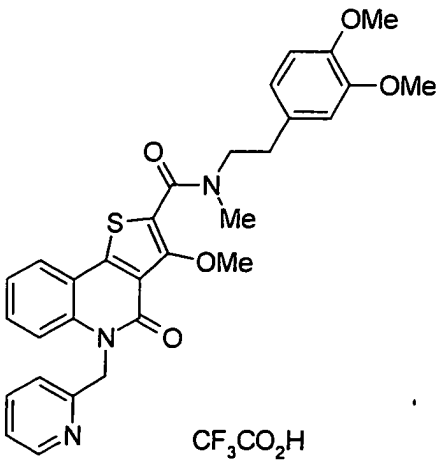


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 4-苯甲基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 524 (M+H).

實施例 198

製造 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



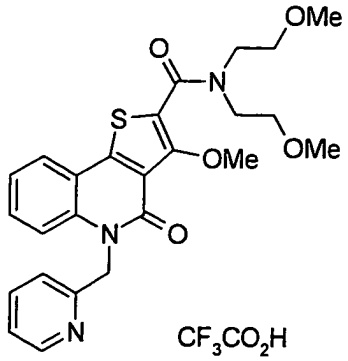
依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 544 (M+H).

實施例 199

製造 3-甲氧基-N,N-雙(2-甲氧基乙基)-4-酮基-5-(吡啶

-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

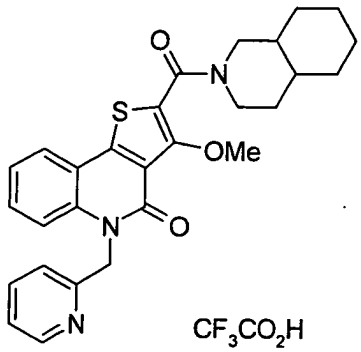


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 482 (M+H).

實施例 200

製造 3-甲氧基-2-(八氫異喹啉-2(1H)-基羰基)-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



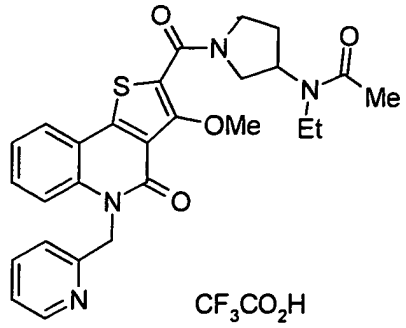
依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及十氫異喹啉獲得標題化合物。

LC/MS 488 (M+H).

實施例 201

製造 N-乙基-N-(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}吡咯啶-3-基)

乙醯胺 三氟乙酸鹽

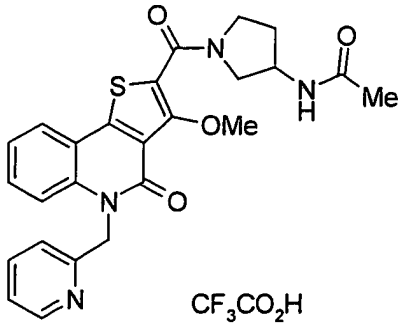


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 N-乙基-N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 505 (M+H).

實施例 202

製造 N-(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}吡咯啶-3-基)乙醯胺 三氟乙酸鹽

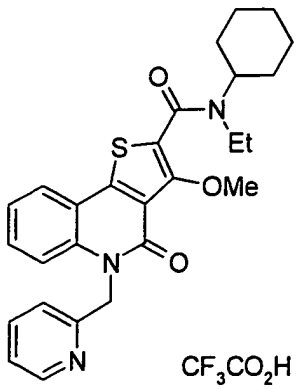


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 203

製造 N-環己基-N-乙基-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

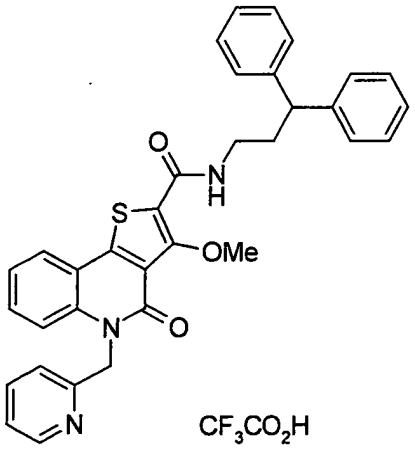


依實施例 1 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 N-乙基環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 476 (M+H).

實施例 204

製造 N-(3,3-二苯基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



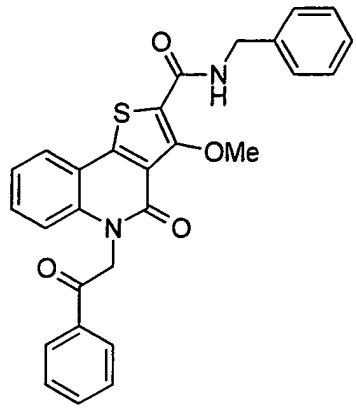
依實施例 160 之相同方法，自參考例 19 以及 3,3-二苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 560 (M+H).

實施例 205

製造 N-苯甲基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)

-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

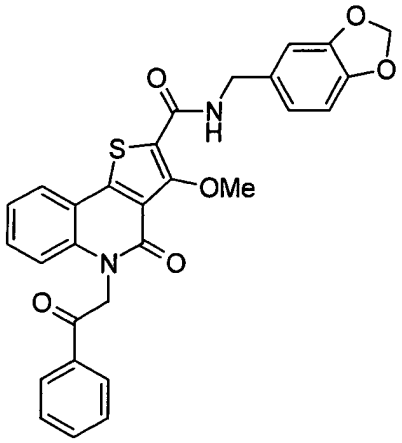


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 483 (M+H).

實施例 206

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

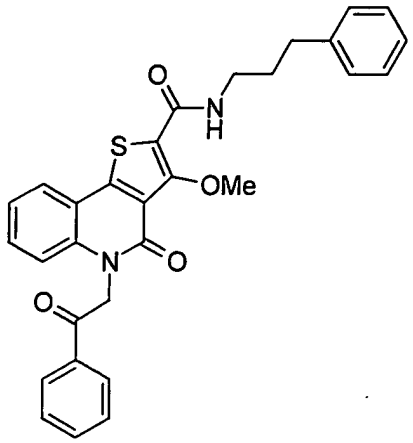


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 527 (M+H).

實施例 207

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(3-苯基丙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

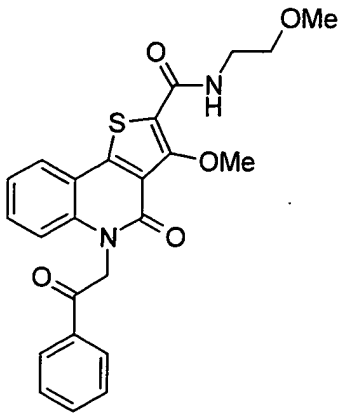


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 3-苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 511 (M+H).

實施例 208

製造 3-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

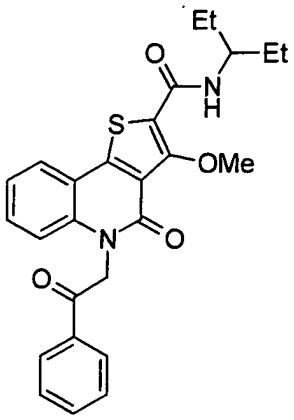


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-甲氧基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 209

製造 N-(1-乙基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

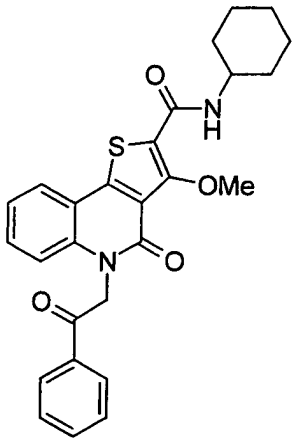


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及丙-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 463 (M+H).

實施例 210

製造N-環己基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

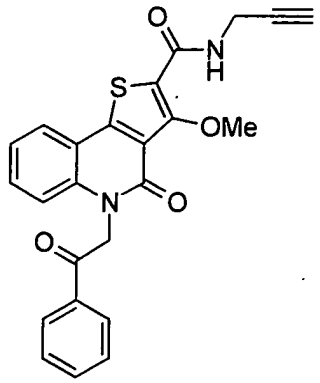


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 475 (M+H).

實施例 211

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-丙-2-炔-1-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

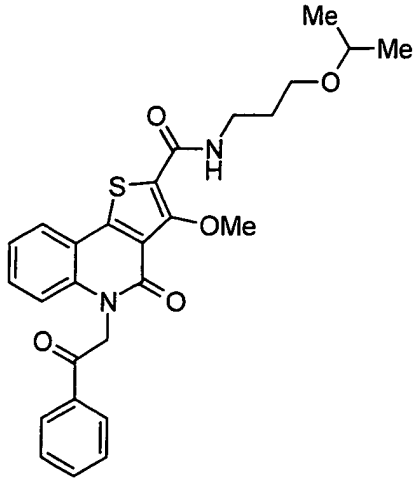


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及丙-2-炔-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 431 (M+H).

實施例 212

製造 3-甲氧基-N-[3-(1-甲基乙氧基)丙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

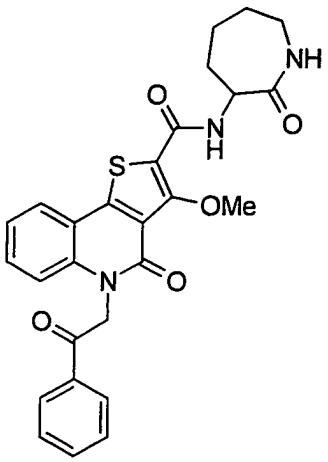


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 3-(1-甲基乙氧基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例 213

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-(2-酮基氮雜環庚烷-3-基)-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

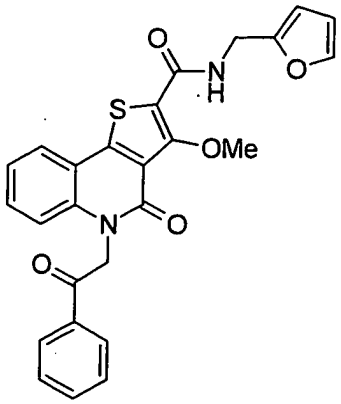


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 3-胺基氮雜環庚烷-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 504 (M+H).

實施例 214

製造 N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

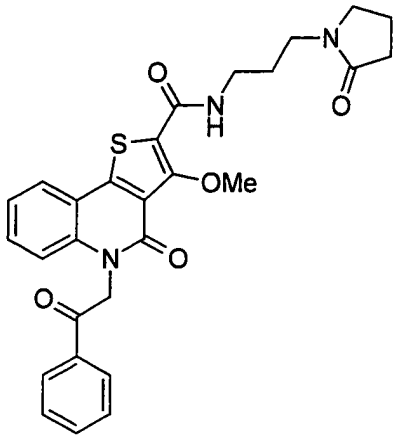


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 473 (M+H).

實施例 215

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

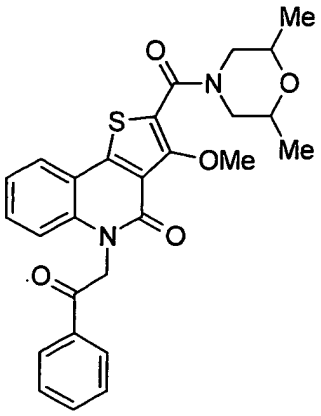


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-(3-胺基丙基)吡咯啶-2-酮獲得標題化合物。

LC/MS 518 (M+H).

實施例 216

製造 2-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)羰基]-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮



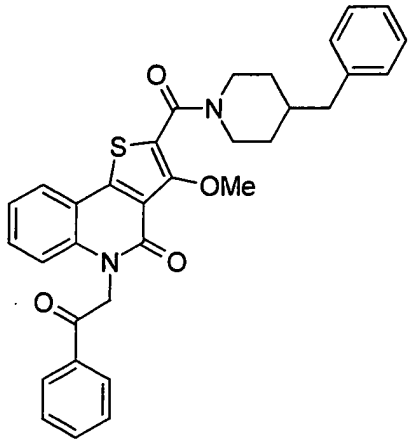
依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2,6-

二甲基嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 491 (M+H).

實施例 217

製造 2-[(4-苯甲基哌啶-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

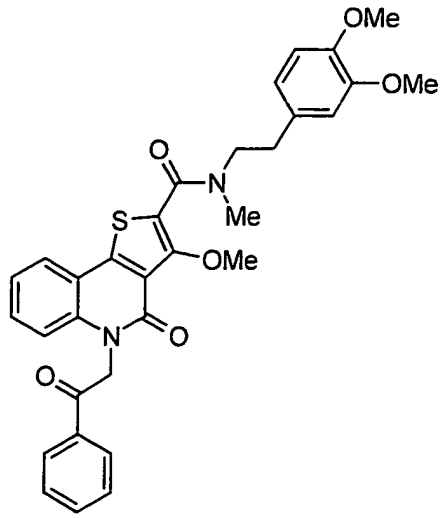


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 4-苯甲基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 551 (M+H).

實施例 218

製造 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

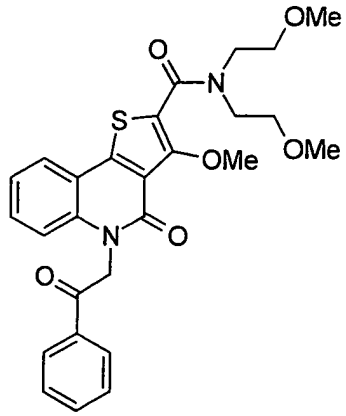


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 571 (M+H).

實施例 219

製造 3-甲氧基-N,N-雙(2-甲氧基乙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

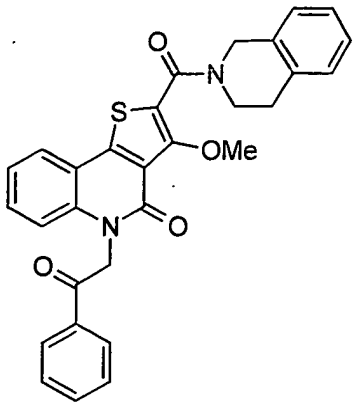


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 509 (M+H).

實施例 220

製造 2-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基羰基)-3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

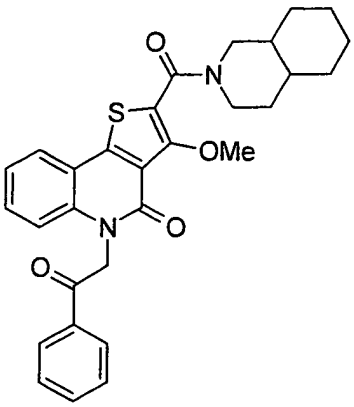


依實施例1之相同方法，自參考例7化合物以及1,2,3,4-四氫異喹啉獲得標題化合物。

LC/MS 509 (M+H).

實施例 221

製造 3-甲氧基-2-(八氫異喹啉-2(1H)-基羰基)-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

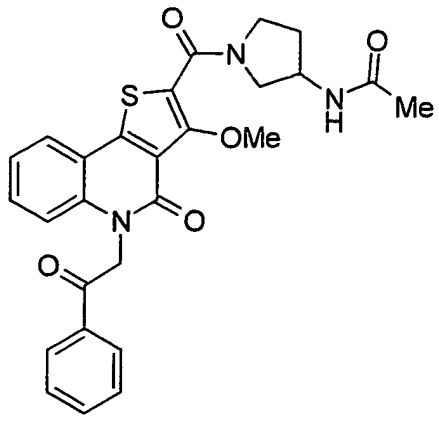


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及十氫異喹啉獲得標題化合物。

LC/MS 515 (M+H).

實施例 222

製造 N-(1-{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}吡咯啶-3-基)乙醯胺

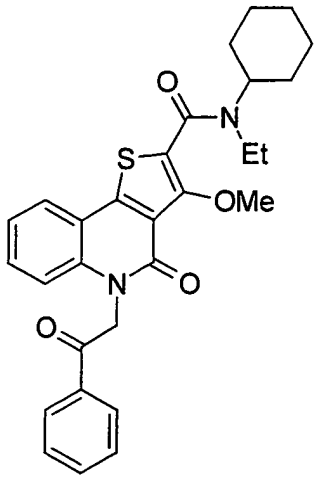


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N-吡咯啶-3-基乙醯胺獲得標題化合物。

LC/MS 504 (M+H).

實施例 223

製造 N-環己基-N-乙基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

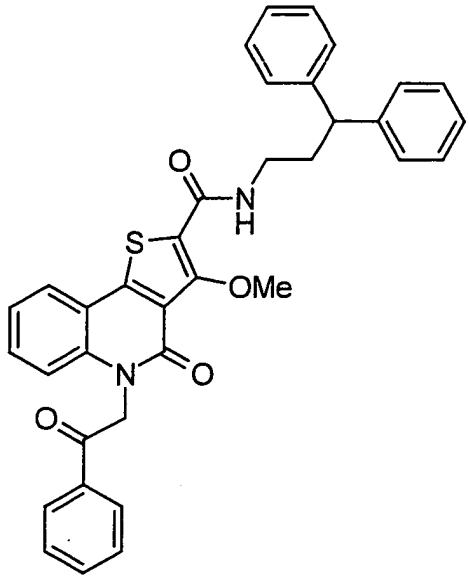


依實施例 1 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 N-乙基環己胺獲得標題化合物。

LC/MS 503 (M+H).

實施例 224

製造 N-(3,3-二苯基丙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

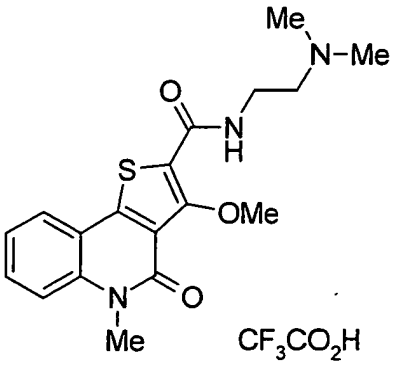


依實施例160之相同方法，自參考例7化合物以及3,3-二苯基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 587 (M+H).

實施例 225

製造 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



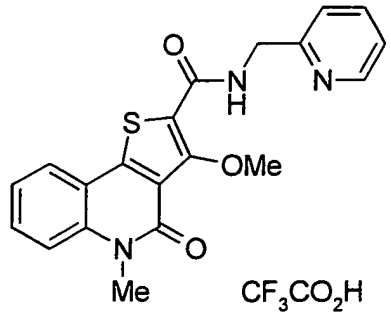
依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 360 (M+H).

實施例 226

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-

二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

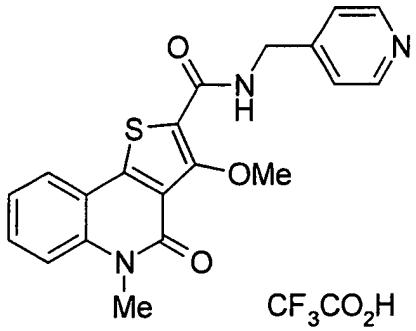


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-吡啶-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 380 (M+H).

實施例 227

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

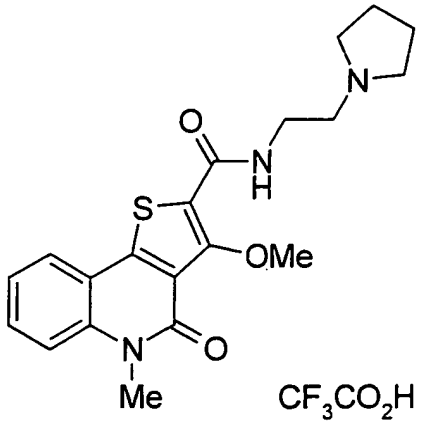


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-吡啶-4-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 380 (M+H).

實施例 228

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

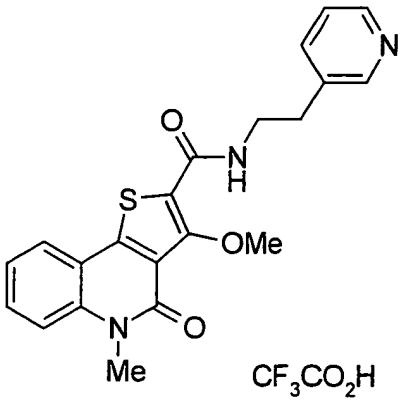


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-吡咯啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 386 (M+H).

實施例 229

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(2-吡啶-3-基乙基)4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

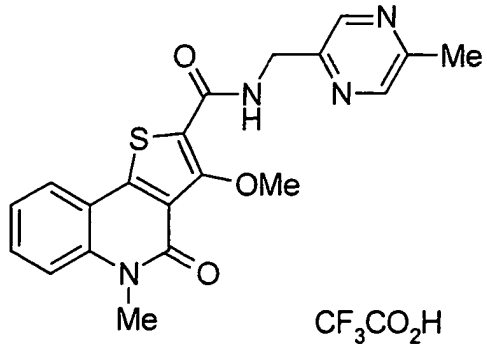


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-吡啶-3-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 394 (M+H).

實施例 230

製造 3-甲氧基-5-甲基-N-[(5-甲基吡咔-2-基)甲基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

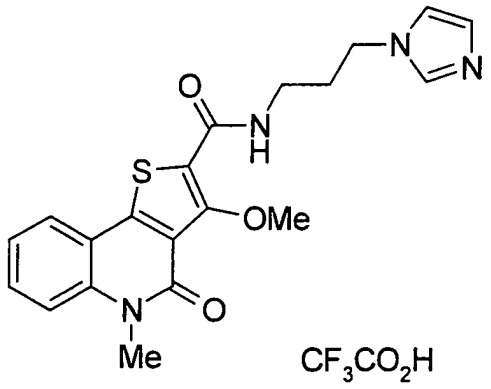


依實施例5之相同方法，自參考例84化合物以及1-(5-甲基吡咁-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 395 (M+H).

實施例 231

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

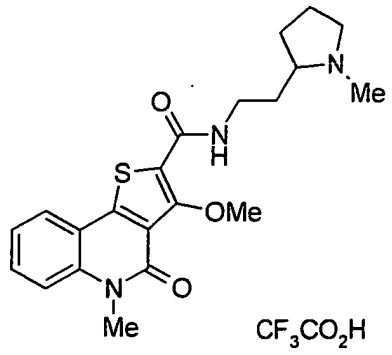


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 3-1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 397 (M+H).

實施例 232

製造 3-甲氧基-5-甲基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

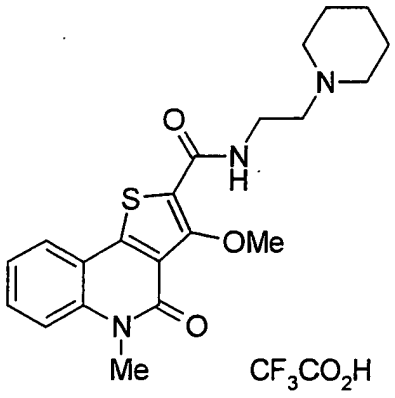


依實施例5之相同方法，自參考例84化合物以及2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 400 (M+H).

實施例 233

製造 3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

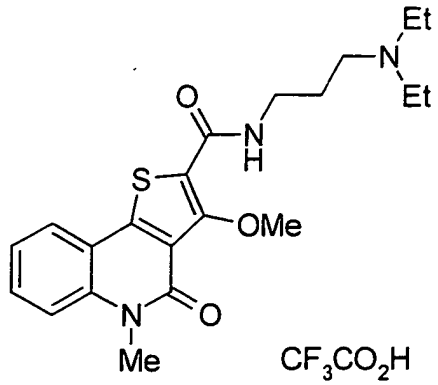


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 2-哌啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 400 (M+H).

實施例 234

製造 N-[3-(二乙基胺基)丙基]-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

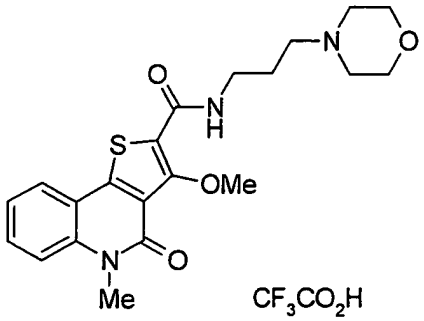


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N,N-二乙基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 402 (M+H).

實施例 235

製造 3-甲氧基-5-甲基-N-(3-嗎啉-4-基丙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

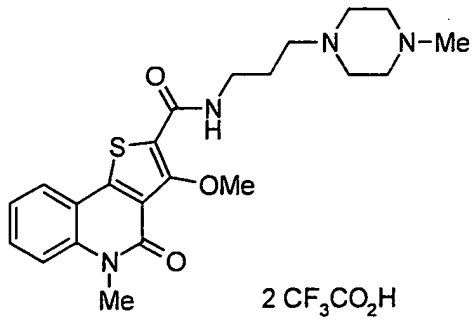


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 3-嗎啉-4-基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 416 (M+H).

實施例 236

製造 3-甲氧基-5-甲基-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

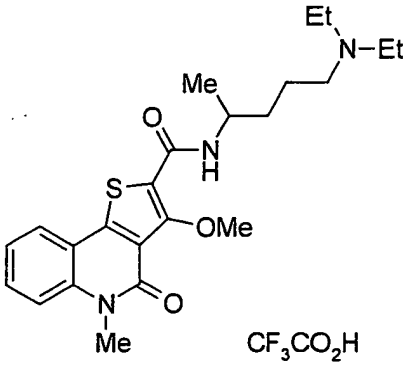


依實施例5之相同方法，自參考例84化合物以及3-(4-甲基哌啡-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 429 (M+H).

實施例 237

製造 N-[4-(二乙基胺基)-1-甲基丁基]-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

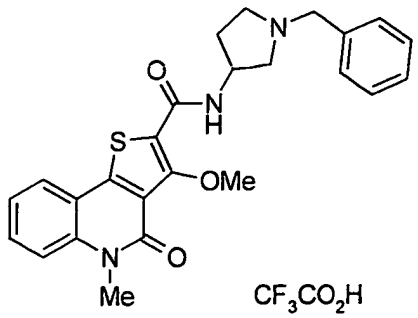


依實施例5之相同方法，自參考例84化合物以及N^1,N^1-二乙基戊烷-1,4-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 430 (M+H).

實施例 238

製造 N-(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

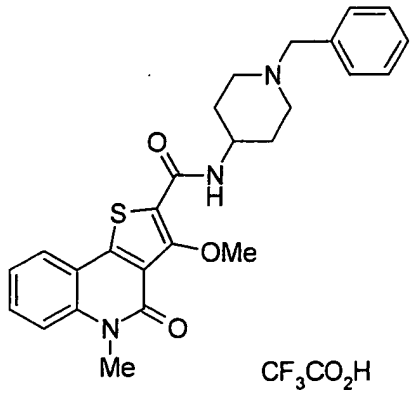


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-苯甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 448 (M+H).

實施例 239

製造 N-(1-苯甲基哌啶-4-基)-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

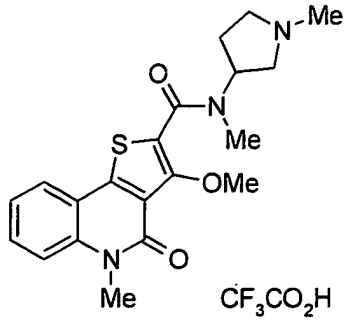


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-苯甲基哌啶-4-胺獲得標題化合物。

LC/MS 462 (M+H).

實施例 240

製造 3-甲氧基-N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

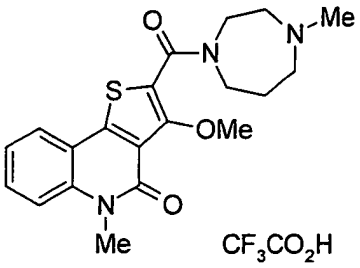


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 386 (M+H).

實施例 241

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

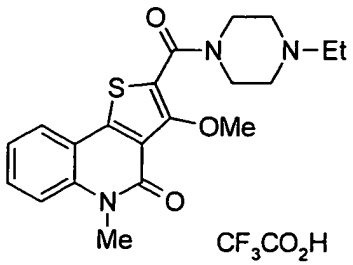


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷獲得標題化合物。

LC/MS 386 (M+H).

實施例 242

製造 2-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

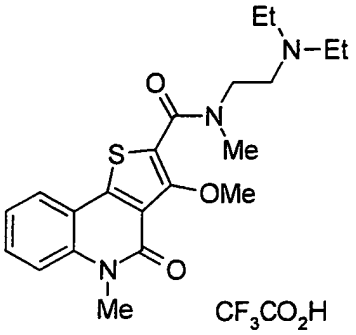


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-乙基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 386 (M+H).

實施例 243

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

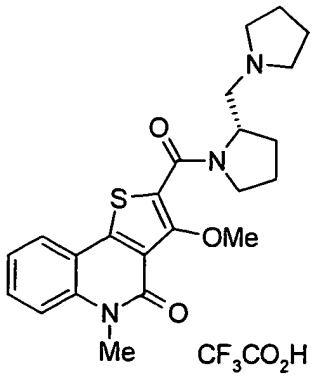


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 402 (M+H).

實施例 244

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-{[(2S)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



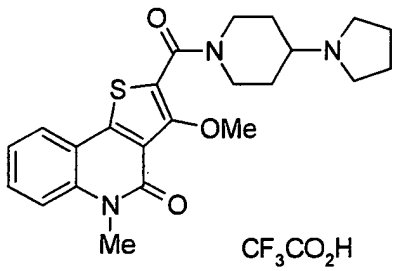
依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及

1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 426 (M+H).

實施例 245

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

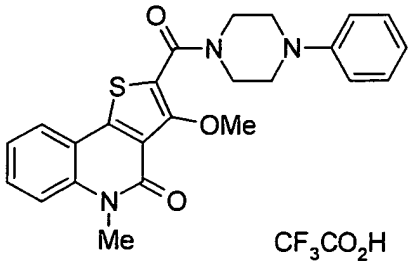


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 4-吡咯啶-1-基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 426 (M+H).

實施例 246

製造 3-甲氧基-5-甲基-2-[(4-苯基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



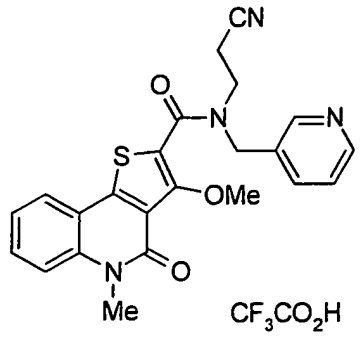
依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-苯基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 434 (M+H).

實施例 247

製造 N-(2-氰基乙基)-3-甲氧基-5-甲基-4-酮基-N-(吡啶

-3-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

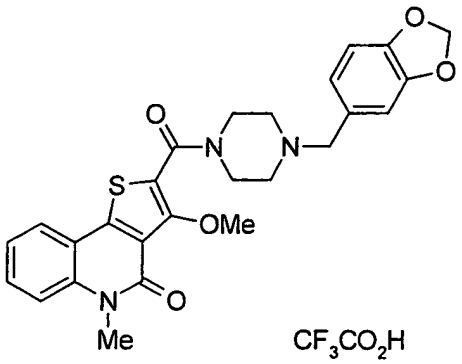


依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 3-(吡啶-3-基甲基)胺基]丙腈獲得標題化合物。

LC/MS 433 (M+H).

實施例 248

製造 2-{[4-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡-1-基]羰基}-3-甲氧基-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



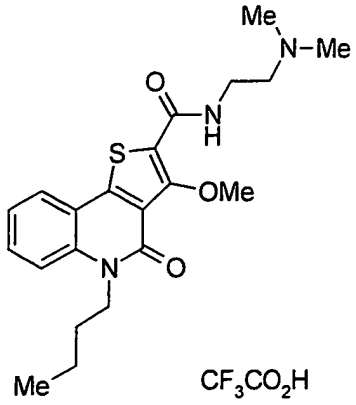
依實施例 5 之相同方法，自參考例 84 化合物以及 1-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 492 (M+H).

實施例 249

製造 5-丁基-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基

-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

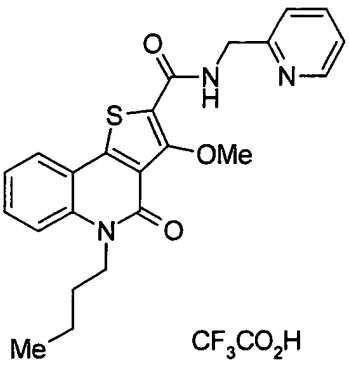


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 402 (M+H).

實施例 250

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

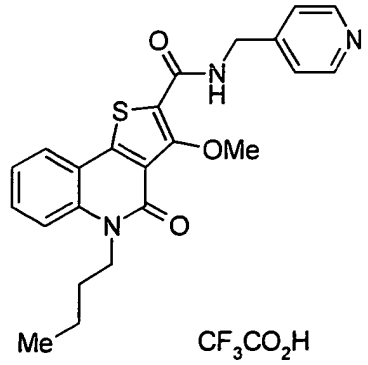


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及1-吡啶-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 422 (M+H).

實施例 251

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

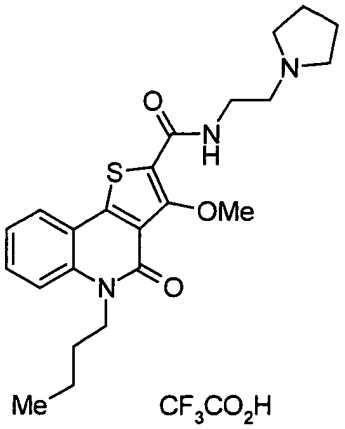


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-吡啶-4-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 422 (M+H).

實施例 252

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

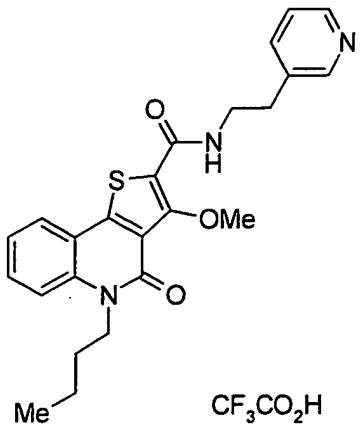


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-吡咯啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 253

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

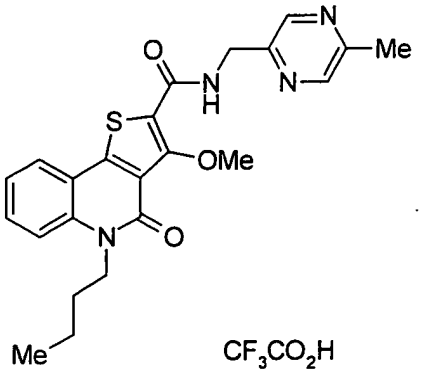


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-吡啶-3-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 436 (M+H).

實施例 254

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-[(5-甲基吡啡-2-基)甲基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

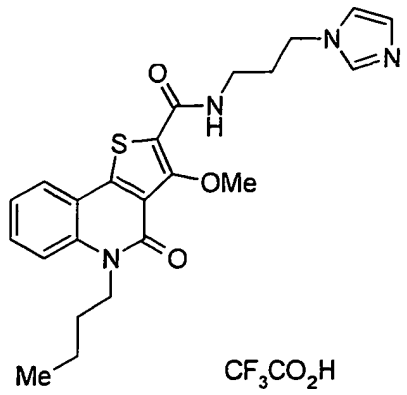


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-(5-甲基吡啡-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 437 (M+H).

實施例 255

製造 5-丁基-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

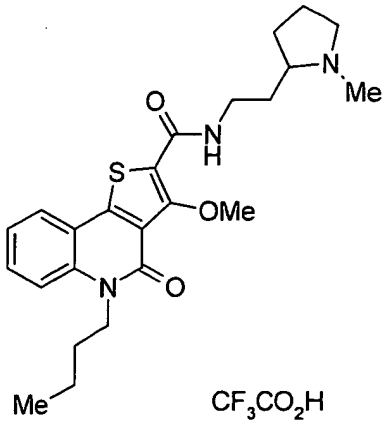


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 439 (M+H).

實施例 256

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



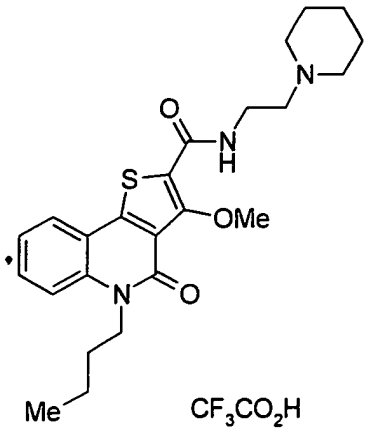
依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 442 (M+H).

實施例 257

製造 5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-N-(2-哌啶-1-基乙基)-4,5

-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

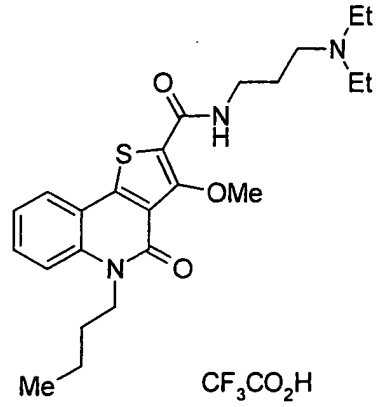


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及2-哌啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 442 (M+H).

實施例258

製造 5-丁基-N-[3-(二乙基胺基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



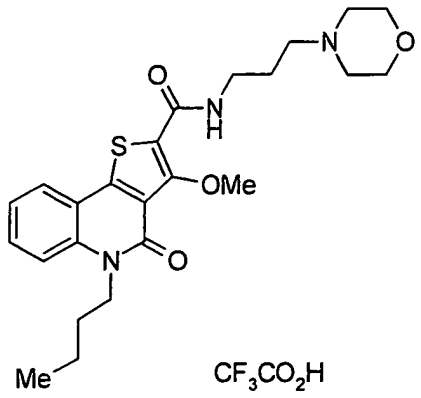
依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及N,N-二乙基丙烷-1,3-二胺化合物獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例259

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-(3-嗎啉基-4-基丙基)-4-酮基

-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

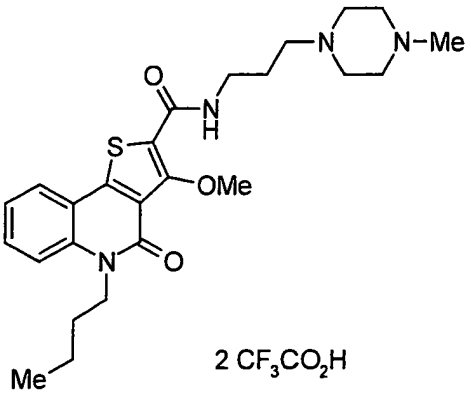


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及3-嗎啉-4-基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 458 (M+H).

實施例260

製造5-丁基-3-甲氧基-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)



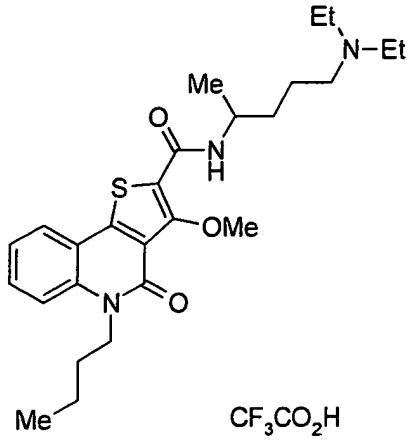
依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及3-(4-甲基哌啡-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 471 (M+H).

實施例261

製造 5-丁基-N-[4-(二乙基胺基)-1-甲基丁基]-3-甲氧基

-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

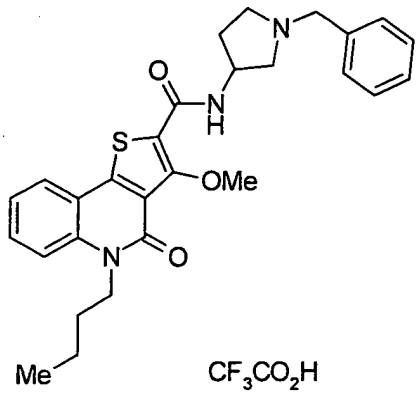


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 N^1,N^1-二乙基戊烷-1,4-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 472 (M+H).

實施例 262

製造 N-(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

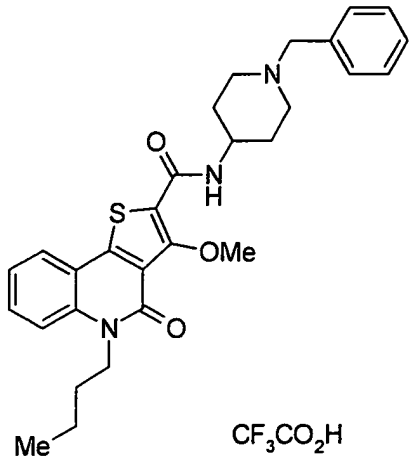


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-苯甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 490 (M+H).

實施例 263

製造 N-(1-苯甲基哌啶-4-基)-5-丁基-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

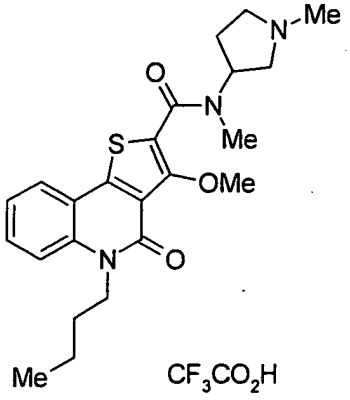


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及1-苯甲基哌啶-4-胺獲得標題化合物。

LC/MS 504 (M+H).

實施例 264

製造 5-丁基-3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

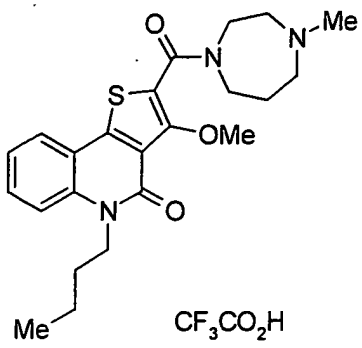


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 265

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-[(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

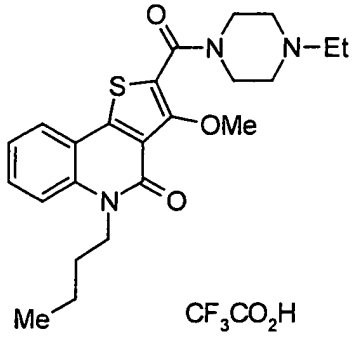


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 266

製造 5-丁基-2-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]-3-甲氧基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



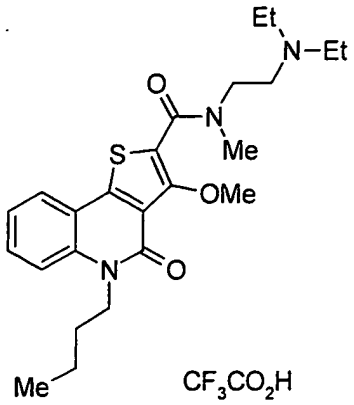
依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-乙基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 267

製造 5-丁基-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基

-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

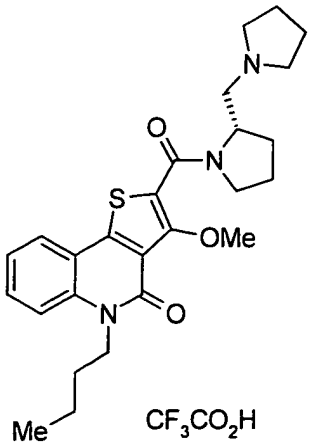


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 268

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-{[(2S)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

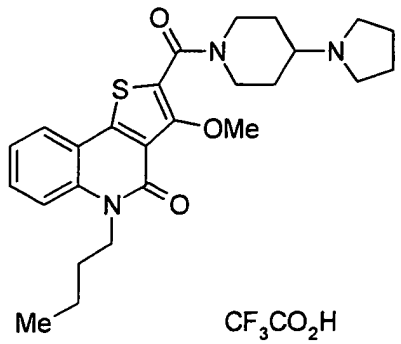


依實施例5之相同方法，自參考例103化合物以及1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 468 (M+H).

實施例 269

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

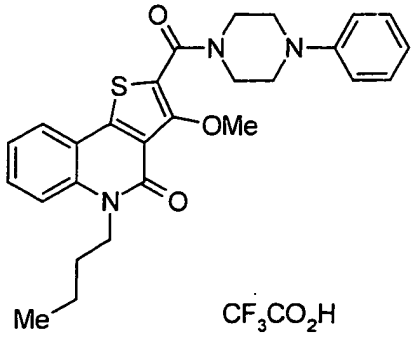


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 4-吡咯啶-1-基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 468 (M+H).

實施例 270

製造 5-丁基-3-甲氧基-2-[(4-苯基哌啉-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



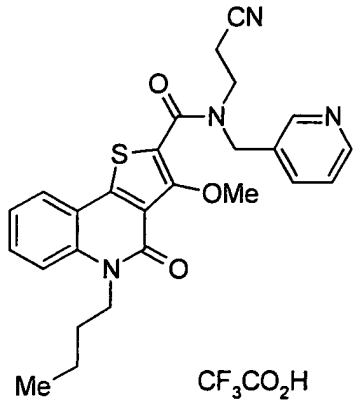
依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-苯基哌啉獲得標題化合物。

LC/MS 476 (M+H).

實施例 271

製造 5-丁基-N-(2-氰乙基)-3-甲氧基-4-酮基-N-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙

酸鹽

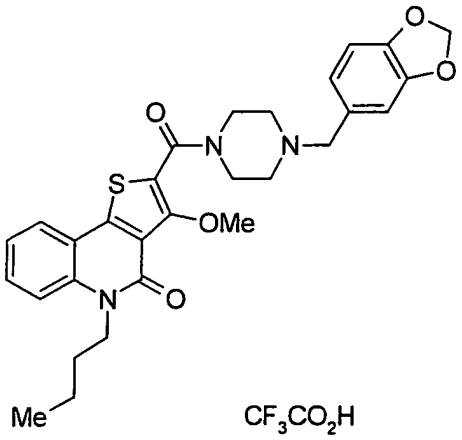


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丙腈獲得標題化合物。

LC/MS 475 (M+H).

實施例 272

製造 2-{[4-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡-1-基]羰基}-5-丁基-3-甲氧基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

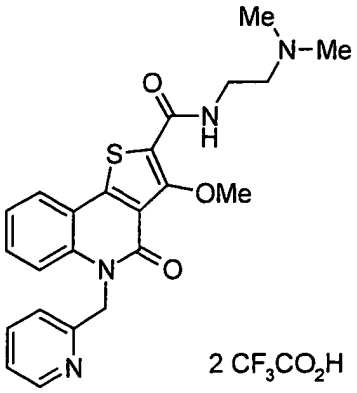


依實施例 5 之相同方法，自參考例 103 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 534 (M+H).

實施例 273

製造N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

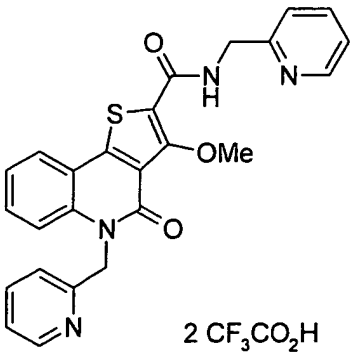


依實施例3之相同方法,自參考例19化合物以及N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 437 (M+H).

實施例274

製造3-甲氧基-4-酮基-N,5-雙(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

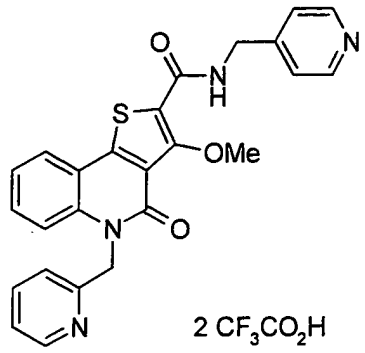


依實施例3之相同方法,自參考例19化合物以及1-吡啶-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 457 (M+H).

實施例275

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-N-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

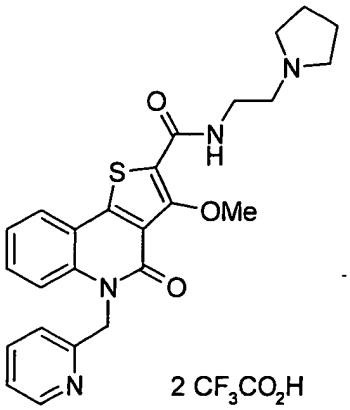


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-吡啶-4-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 457 (M+H).

實施例 276

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

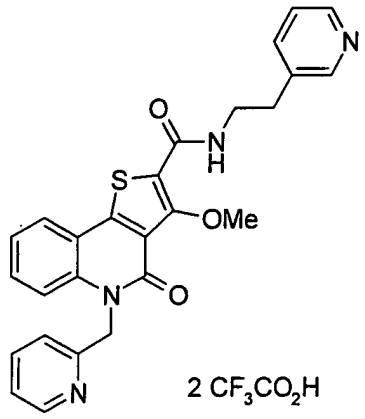


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-吡咯啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 463 (M+H).

實施例 277

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

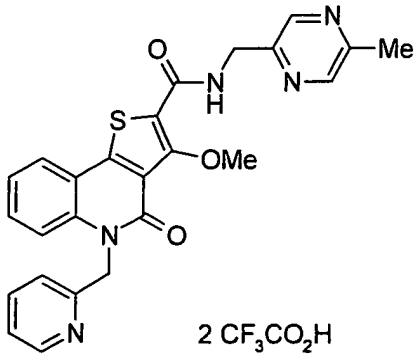


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-吡啶-3-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 471 (M+H).

實施例 278

製造 3-甲氧基-N-[(5-甲基吡啡-2-基)甲基]-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

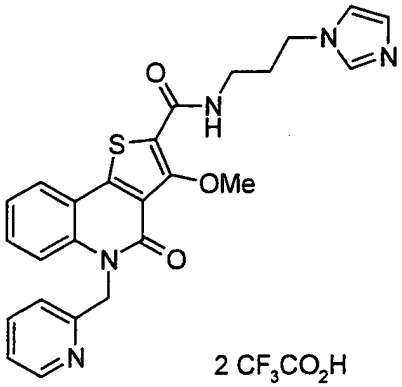


依實施例3之相同方法，自參考例19化合物以及1-(5-甲基吡啡-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 472 (M+H).

實施例 279

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

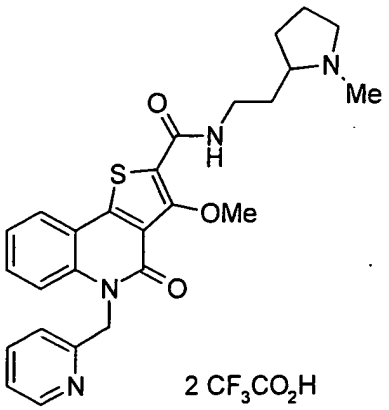


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 474 (M+H).

實施例 280

製造 3-甲氧基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)



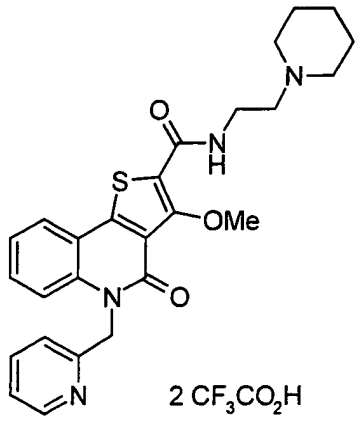
依實施例3之相同方法，自參考例19化合物以及2-(1-

甲基吡咯啶-2-基)乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 281

製造 3-甲氧基-4-酮基-N-(2-哌啶-1-基乙基)-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

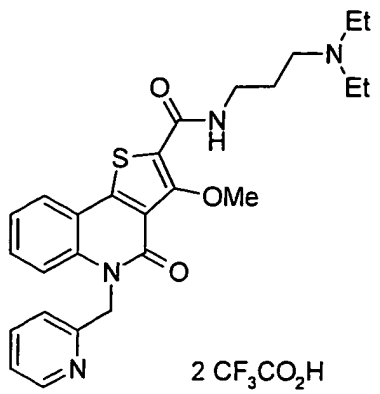


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 2-哌啶-1-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 282

製造 N-[3-(二乙基胺基)丙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

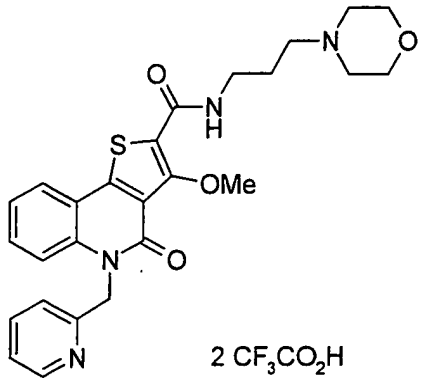


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 N,N-二乙基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 479 (M+H).

實施例 283

製造 3-甲氧基-N-(3-嗎啉-4-基丙基)-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

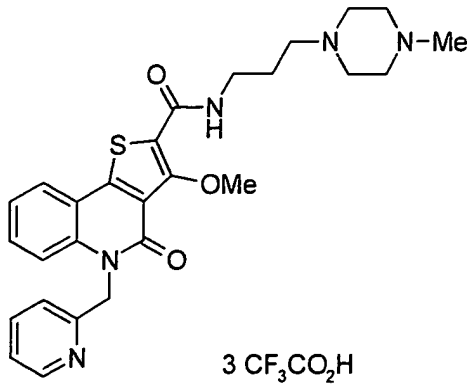


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-嗎啉-4-基丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例 284

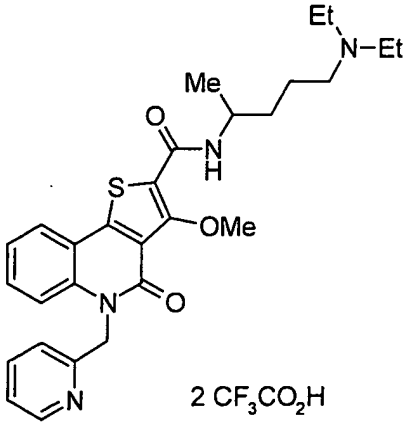
製造 3-甲氧基-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三(三氟乙酸鹽)



依實施例3之相同方法，自參考例19化合物以及3-(4-甲基哌啡-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

實施例 285

製造 N-[4-(二乙基胺基)-1-甲基丁基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

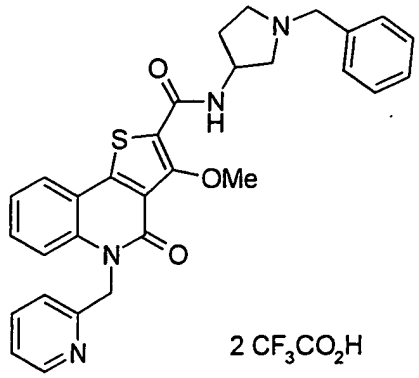


依實施例之相同方法3，自參考例19化合物以及N^1,N^1-二乙基戊烷-1,4-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 507 (M+H).

實施例 286

製造 N-(1-苯甲基吡咯啶-3-基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

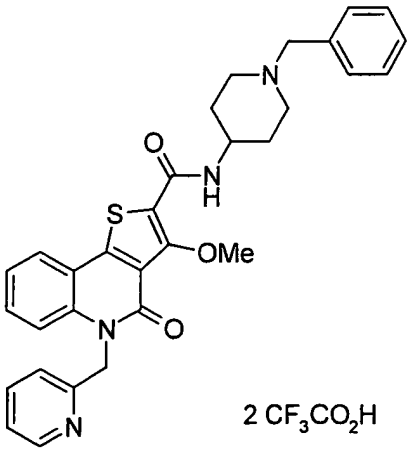


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-苯甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 525 (M+H).

實施例 287

製造 N-(1-苯甲基哌啶-4-基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)



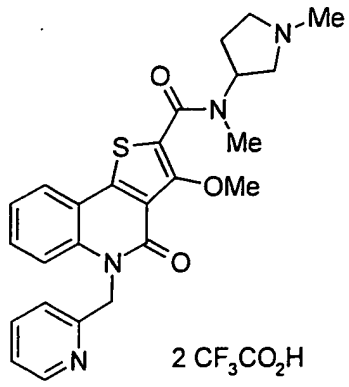
依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-苯甲基哌啶-4-胺獲得標題化合物。

LC/MS 539 (M+H).

實施例 288

製造 3-甲氧基-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基

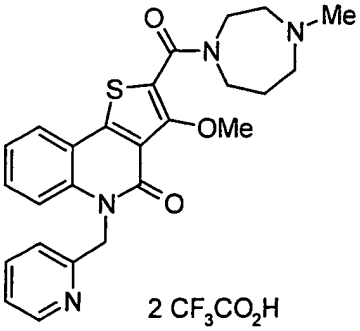
-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)



依實施例3之相同方法,自參考例19化合物以及N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

實施例289

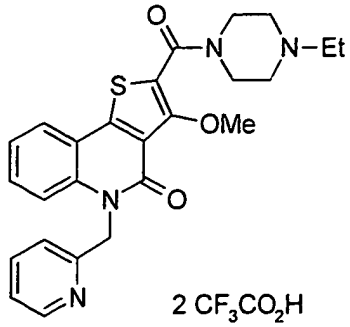
製造 3-甲氧基-2-[(4-甲基-1,4-二氮雜庚烷-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



依實施例3之相同方法,自參考例19化合物以及1-甲基-1,4-二氮雜庚烷獲得標題化合物。

實施例290

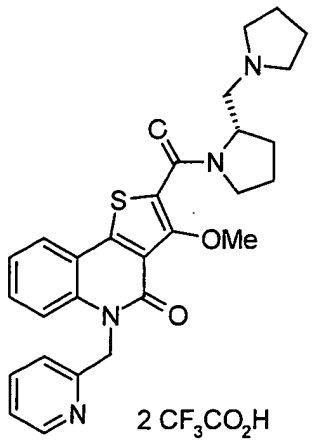
製造 2-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]-3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-乙基哌啉獲得標題化合物。

實施例 291

製造 3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)-2-{[(2S)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)

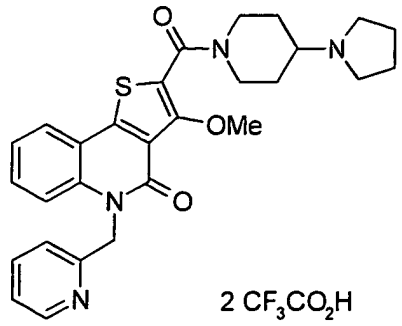


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 503 (M+H).

實施例 292

製造 3-甲氧基-5-(吡啶-2-基甲基)-2-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)

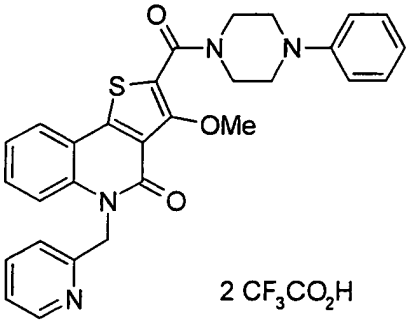


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 4-吡咯啶-1-基哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 503 (M+H).

實施例 293

製造 3-甲氧基-2-[(4-苯基哌啡-1-基)羰基]-5-(吡啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)

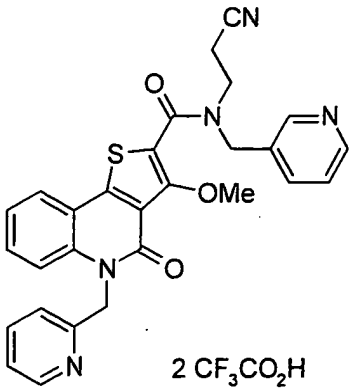


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 1-苯基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 511 (M+H).

實施例 294

製造 N-(2-氰乙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

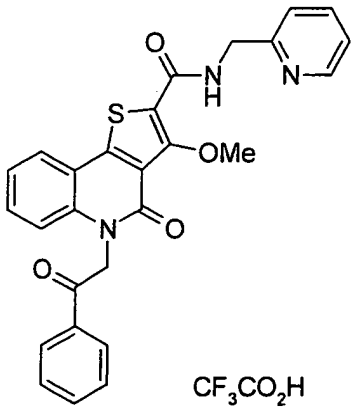


依實施例 3 之相同方法，自參考例 19 化合物以及 3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丙腈獲得標題化合物。

LC/MS 510 (M+H).

實施例 295

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



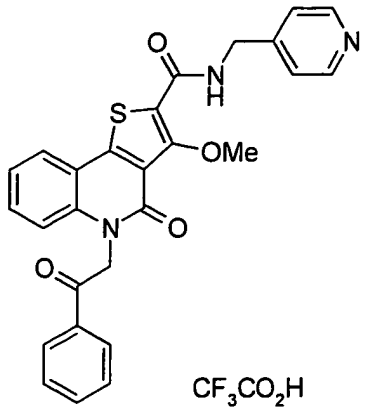
依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-吡啶-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 484 (M+H).

實施例 296

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟

乙酸鹽

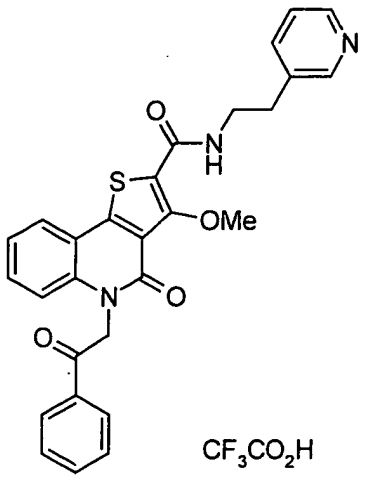


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 1-吡啶-4-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 484 (M+H).

實施例 297

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

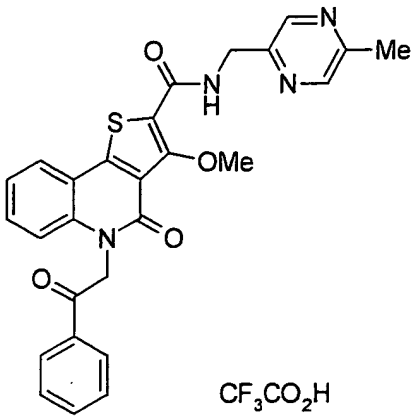


依實施例 5 之相同方法，自參考例 7 化合物以及 2-吡啶-3-基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 498 (M+H).

實施例 298

製造 3-甲氧基-N-[(5-甲基吡啡-2-基)甲基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

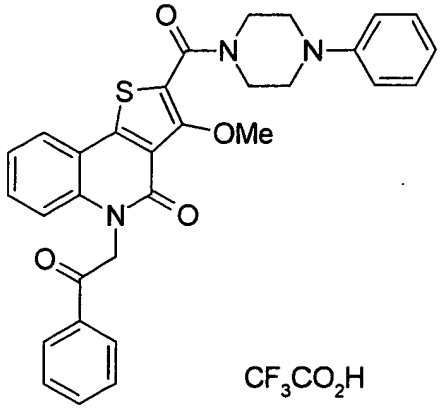


依實施例5之相同方法，自參考例7化合物以及1-(5-甲基吡啡-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 499 (M+H).

實施例 299

製造 3-甲氧基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-[(4-苯基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

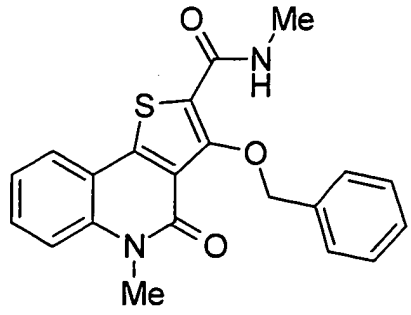


依實施例5之相同方法，自參考例7以及1-苯基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 538 (M+H).

實施例 300

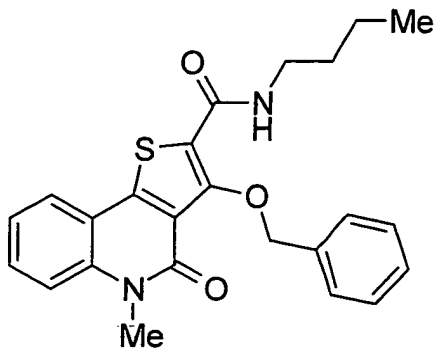
製造 3-(苯甲氧基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



在參考例 91 化合物(0.15 M, 0.40 mL, 60 μmol)之 DMF 溶液中添加甲胺(2.0 M THF 溶液)之 DMF 溶液(0.66 M, 0.10 mL, 66 μmol)以及 HOBt 與 WSCD 之 1：1 混合物的 DMF 溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。將所得之混合物於室溫攪拌 14 小時。在反應混合物中添加二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)，使有機層過濾通過 Teflon(註冊商標)過濾器以分離水層，以及將濾液減壓濃縮。將殘餘物以製備型 HPLC 純化以得標題化合物(12.4 mg, 55%)。LC/MS 379 (M+H).

實施例 301

製造 3-(苯甲氧基)-N-丁基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

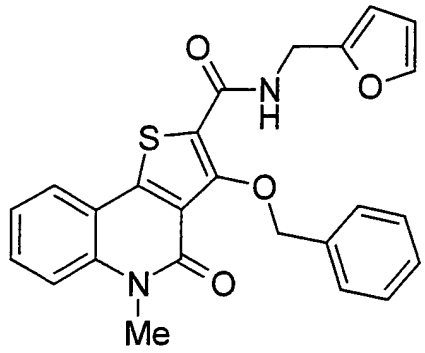


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 421 (M+H).

實施例 302

製造 3-(苯甲氧基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

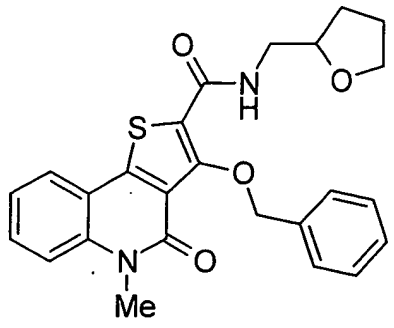


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 445 (M+H).

實施例 303

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

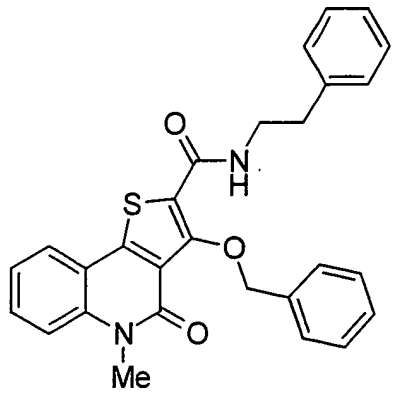


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 449 (M+H).

實施例 304

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

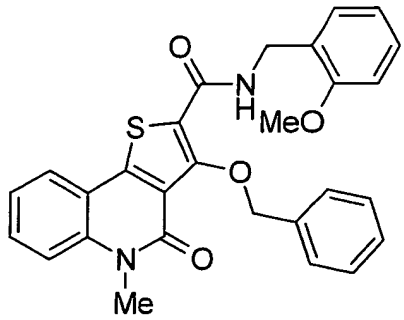


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 469 (M+H).

實施例 305

製造 3-(苯甲氧基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

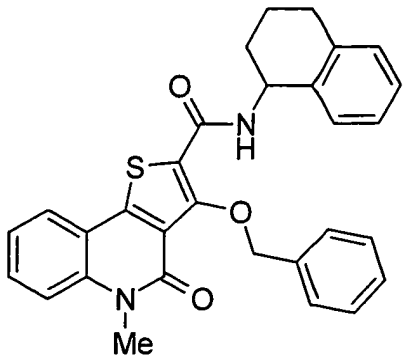


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 485 (M+H).

實施例 306

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

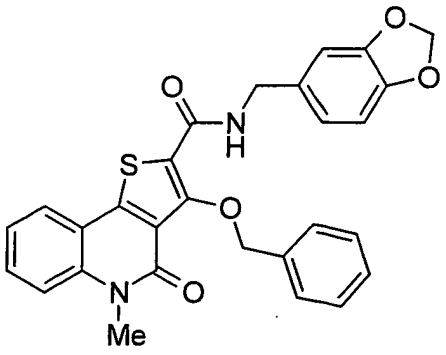


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 495 (M+H).

實施例 307

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



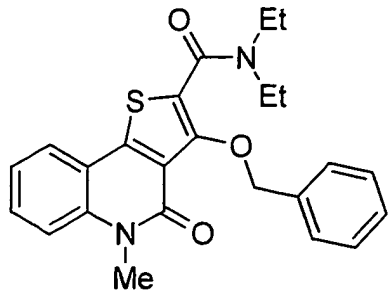
依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 499 (M+H).

實施例 308

製造 3-(苯甲氧基)-N,N-二乙基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫

噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

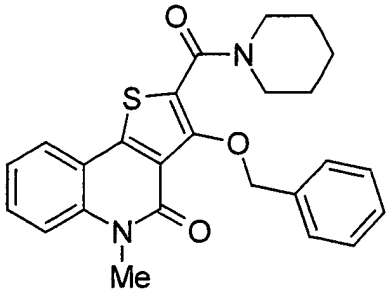


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 421 (M+H).

實施例 309

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

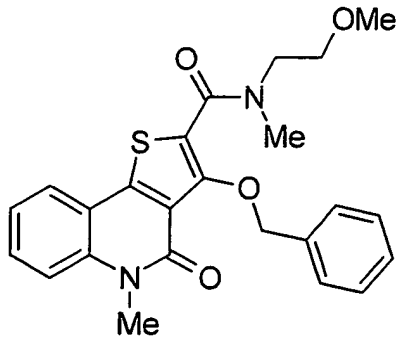


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 433 (M+H).

實施例 310

製造 3-(苯甲氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

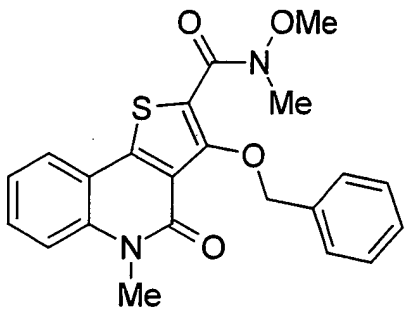


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 437 (M+H).

實施例 311

製造 3-(苯甲氧基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

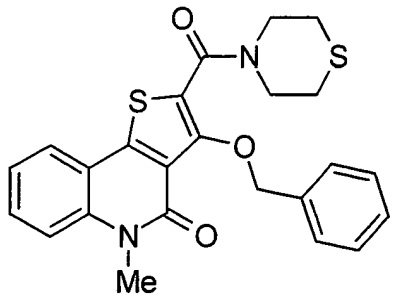


依實施例 335 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 409 (M+H).

實施例 312

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

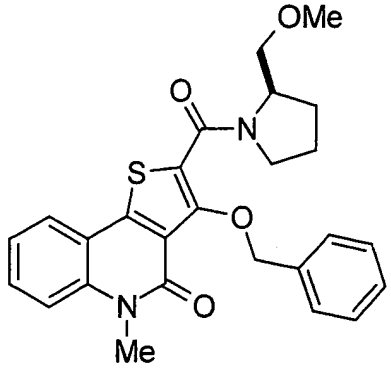


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 313

製造 3-(苯甲氧基)-2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

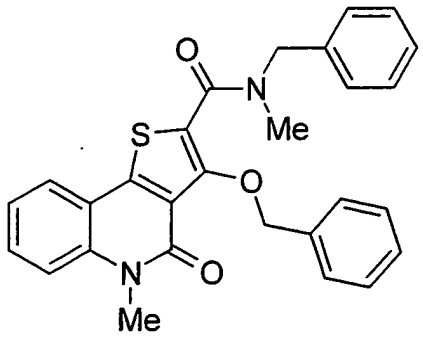


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 463 (M+H).

實施例 314

製造 N-苯甲基-製造 3-(苯甲氧基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

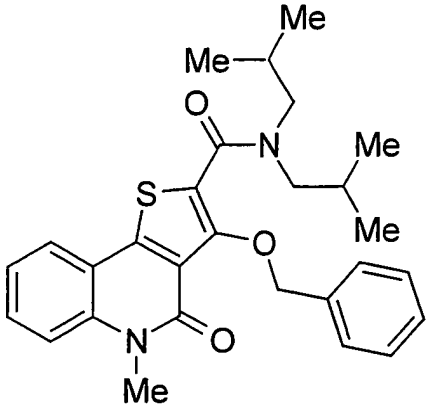


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 469 (M+H).

實施例 315

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

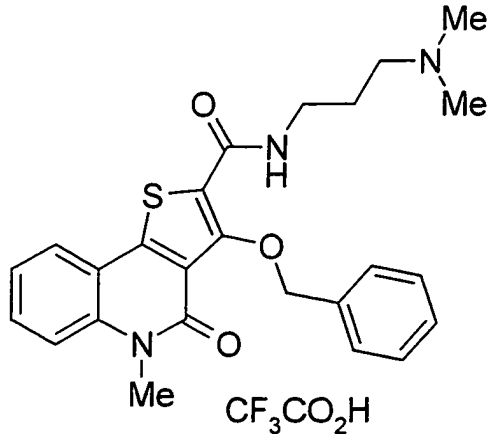


依實施例 335 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 316

製造 3-(苯甲氧基)-N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

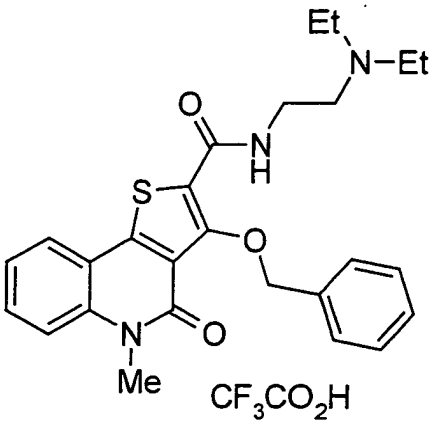


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 450 (M+H).

實施例 317

製造 3-(苯甲氧基)-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



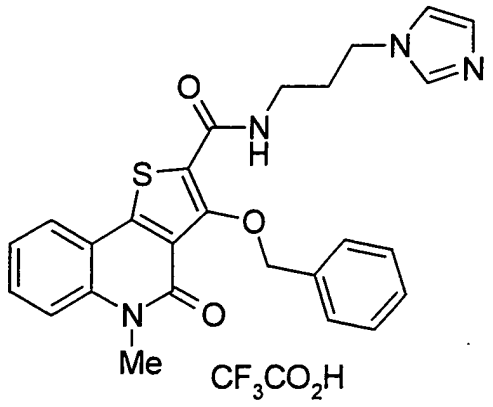
依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 464 (M+H).

實施例 318

製造 3-(苯甲氧基)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙

酸鹽

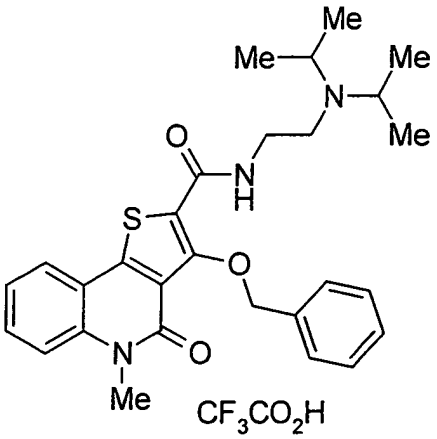


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 473 (M+H).

實施例 319

製造 3-(苯甲氧基)-N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

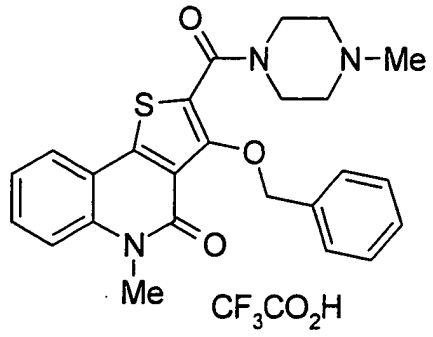


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 492 (M+H).

實施例 320

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

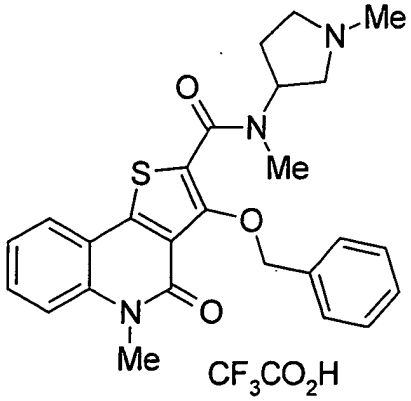


依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 448 (M+H).

實施例 321

製造 3-(苯甲氧基)-N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



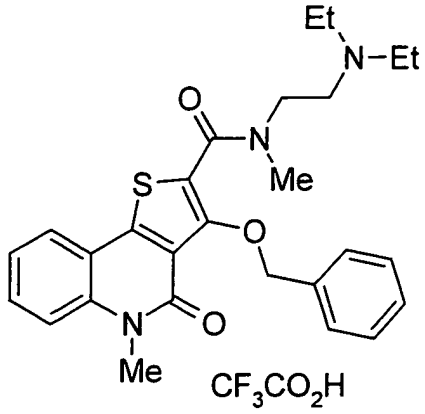
依實施例 5 之相同方法，自參考例 91 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 462 (M+H).

實施例 322

製造 3-(苯甲氧基)-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N,5-二甲基

-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

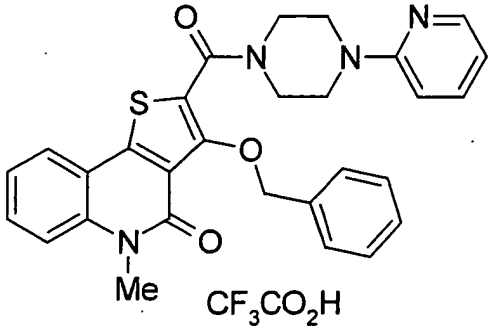


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 478 (M+H).

實施例323

製造 3-(苯甲氧基)-5-甲基-2-[(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

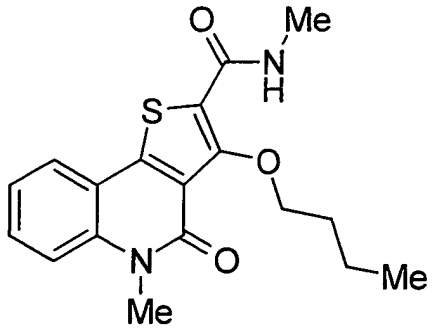


依實施例5之相同方法，自參考例91化合物以及1-吡啶-2-基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 511 (M+H).

實施例324

製造 3-丁氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

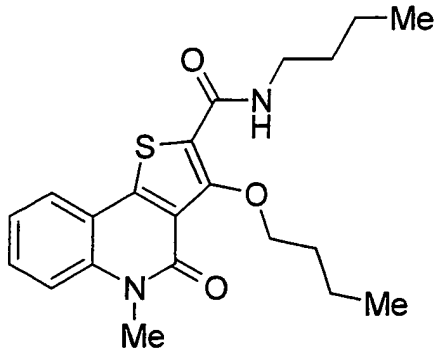


依實施例 300 之相同方法，自參考例 92 化合物以及甲胺(2.0 M THF 溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 345 (M+H).

實施例 325

製造 3-丁氧基-N-丁基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

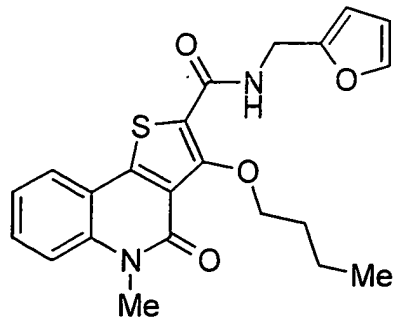


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 387 (M+H).

實施例 326

製造 3-丁氧基-N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

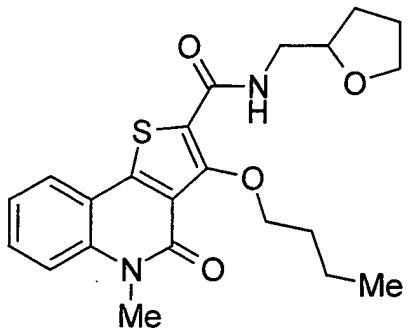


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 411 (M+H).

實施例 327

製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

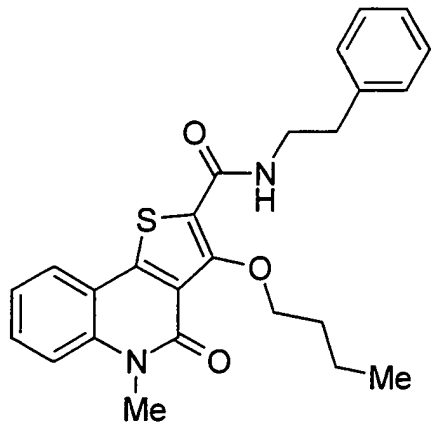


依實施例5之相同方法，自參考例92化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 415 (M+H).

實施例 328

製造3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

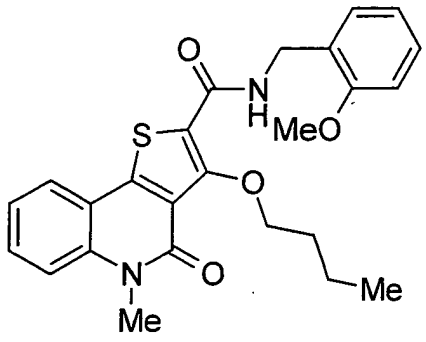


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 435 (M+H).

實施例 329

製造 3-丁氧基-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

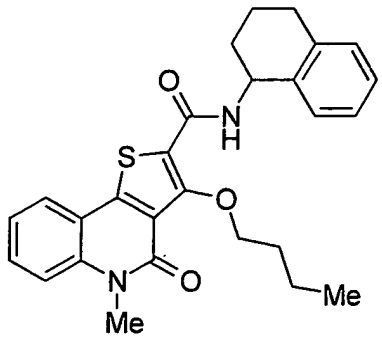


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 330

製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

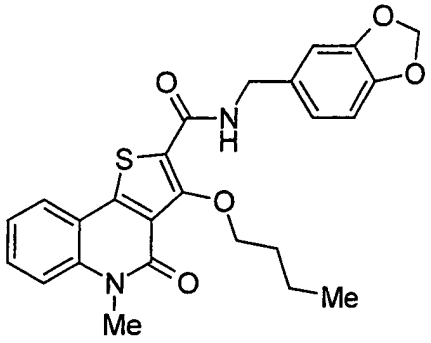


依實施例5之相同方法，自參考例92化合物以及1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 461 (M+H).

實施例 331

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

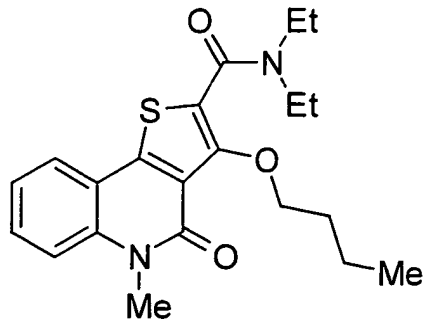


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 465 (M+H).

實施例 332

製造 3-丁氧基-N,N-二乙基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

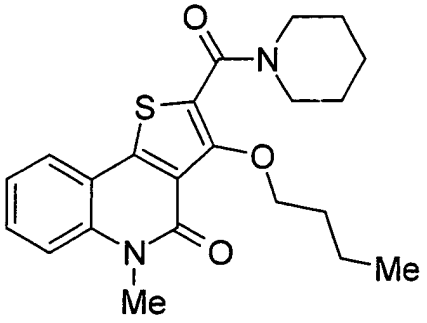


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N-乙基乙胺，獲得標題化合物。

LC/MS 387 (M+H).

實施例 333

製造 3-丁氧基-5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

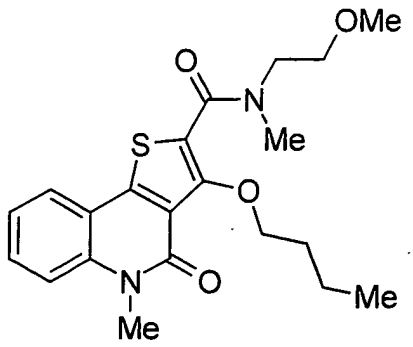


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 399 (M+H).

實施例 334

製造 3-丁氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

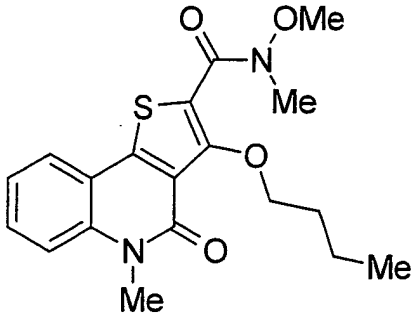


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 403 (M+H).

實施例 335

製造 3-丁氧基-N-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



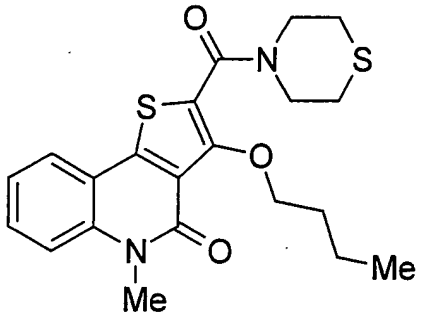
在參考例 92 化合物之 DMF 溶液(0.15 M, 0.40 mL, 60 μmol)中添加 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽之 DMF 懸浮液(0.66 M, 0.111 mL, 73 μmol)以及三乙基胺(10.9 μL, 78 μmol)之混合物，以及 HOBt 以及 WSCD 之 1:1 混合物的 DMF 溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78μmol)。將所得之混合物在室溫震盪 14 小時。在反應混合物中，添加二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)，使有機層過濾通過 Teflon(註冊商標)過濾器以分離水層，以及將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物

以製備型 HPLC 純化而獲得標題化合物(16.6 mg, 74%)。

LC/MS 375 (M+H).

實施例 336

製造 3-丁氧基-5-甲基-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

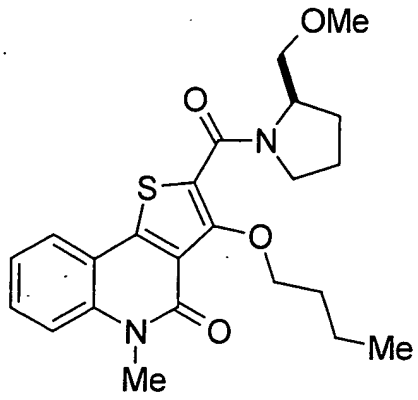


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 417 (M+H).

實施例 337

製造 3-丁氧基-2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

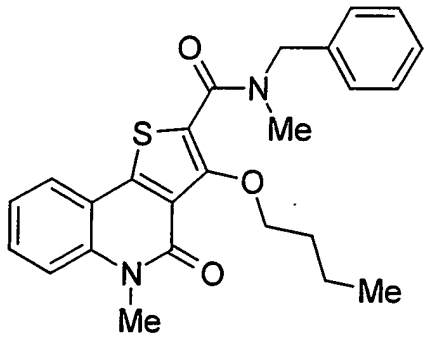


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 429 (M+H).

實施例 338

製造 N-苯甲基-製造 3-丁氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

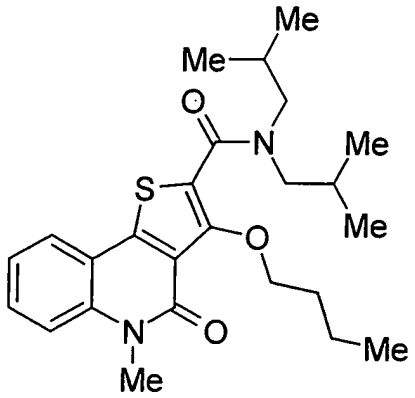


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 435 (M+H).

實施例 339

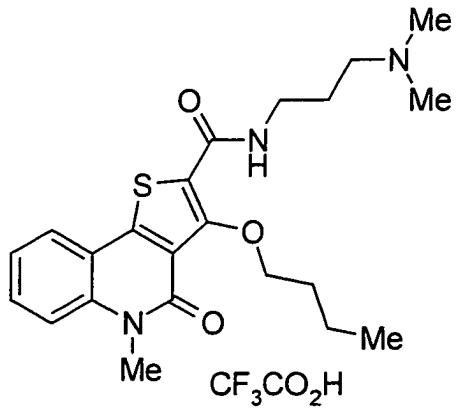
製造 3-丁氧基-5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 335 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

實施例 340

製造 3-丁氧基-N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

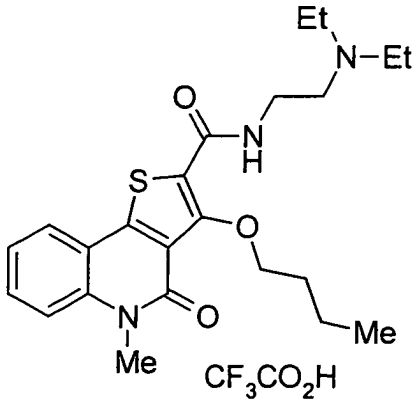


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 416 (M+H).

實施例 341

製造 3-丁氧基-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



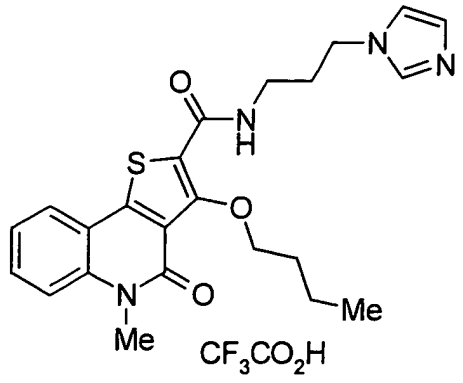
依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 430 (M+H).

實施例 342

製造 3-丁氧基-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-酮

基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

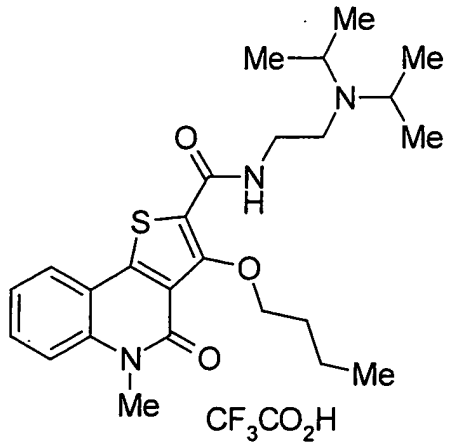


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 439 (M+H).

實施例 343

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-製造 3-丁氧基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

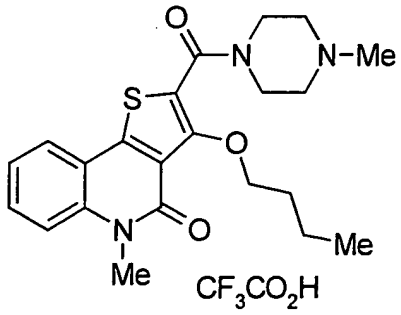


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 458 (M+H).

實施例 344

製造 3-丁氧基-5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

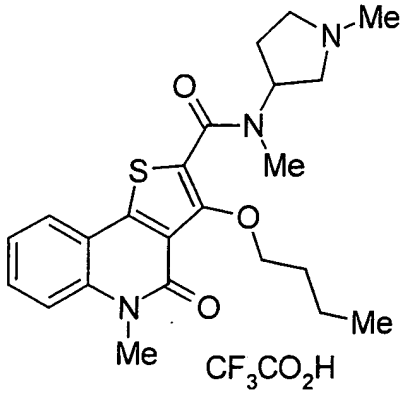


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 414 (M+H).

實施例 345

製造 3-丁氧基-N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

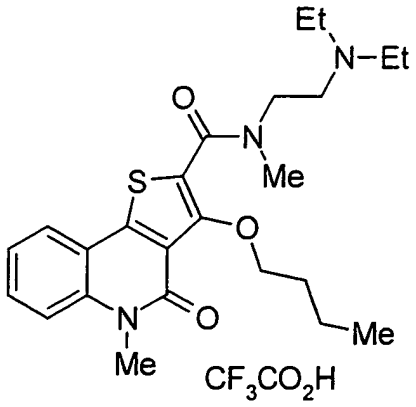


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 428 (M+H).

實施例 346

製造 3-丁氧基-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

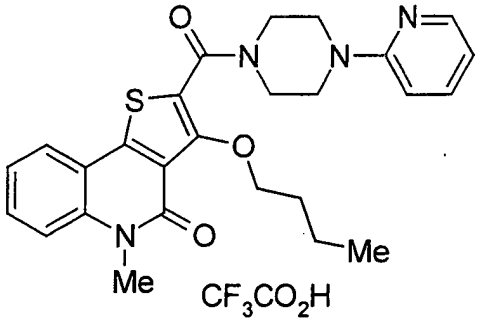


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 347

製造 3-丁氧基-5-甲基-2-[(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

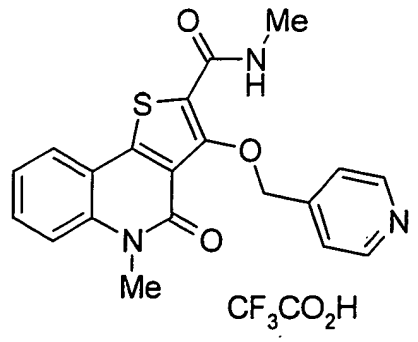


依實施例 5 之相同方法，自參考例 92 化合物以及 1-吡啶-2-基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 348

製造 N,5-二甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

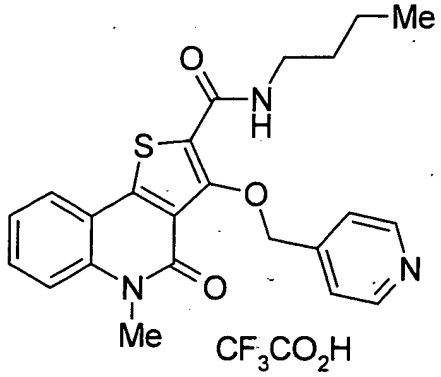


在參考例 93 化合物之 DMF 溶液(0.10 M, 0.40 mL, 40 μmol)中添加甲胺(2.0 M THF 溶液)之 DMF 溶液(0.66 M, 0.10 mL, 66 μmol)以及 HOBt 與 WSCD 之 1：1 混合物的 DMF 溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。將所得之混合物在室溫震盪 14 小時。在反應混合物中添加二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)，使有機層過濾通過 Teflon(註冊商標)過濾器以分離有機層，以及將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物以製備型 HPLC 純化而獲得標題化合物(13.2 mg, 67%)。

LC/MS 380 (M+H).

實施例 349

製造 N-丁基-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



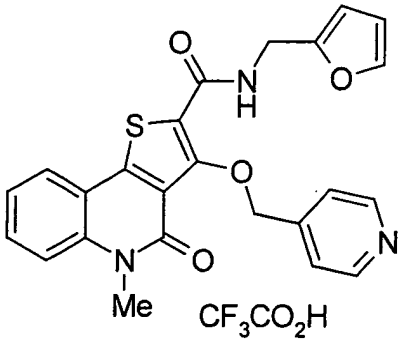
在參考例 93 化合物之 DMF 溶液(0.10 M, 0.40 mL, 40

μmol)中添加丁-1-胺之DMF溶液(0.66 M, 0.10 mL, 66 μmol)以及HOBt以及WSCD以1:1混合之DMF溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。將所得之混合物在室溫震盪14小時。在反應混合物中添加二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)，使有機層過濾通過Teflon(註冊商標)過濾器以分離有機層，以及將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物以製備型HPLC純化而獲得標題化合物(13.5 mg, 63%)。

LC/MS 422 (M+H).

實施例350

製造N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

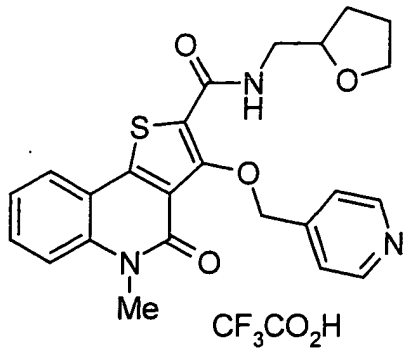


依實施例349之相同方法，自參考例93化合物以及1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 446 (M+H).

實施例351

製造 5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

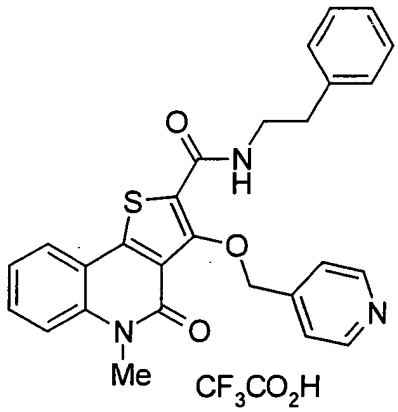


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 450 (M+H).

實施例 352

製造 5-甲基-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

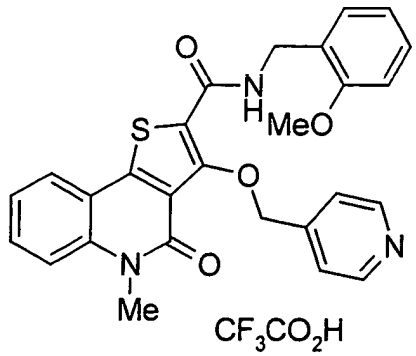


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 470 (M+H).

實施例 353

製造 N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

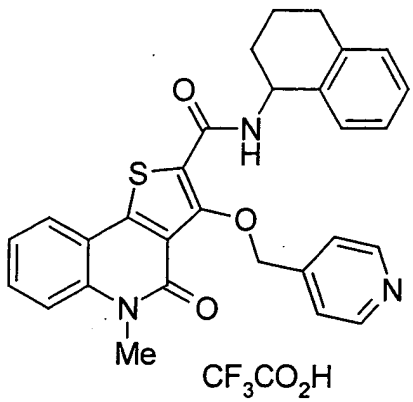


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 486 (M+H).

實施例 354

製造 5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



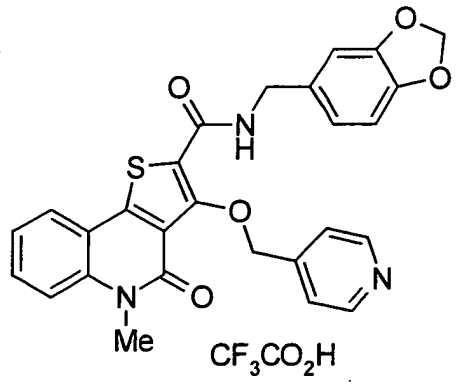
依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 496 (M+H).

實施例 355

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉

-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

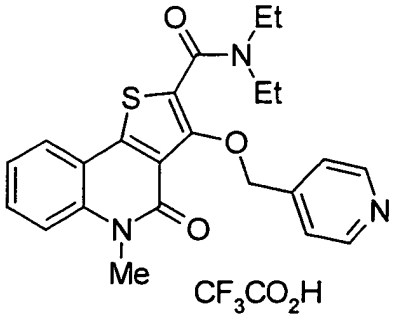


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 500 (M+H).

實施例 356

製造 N,N-二乙基-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

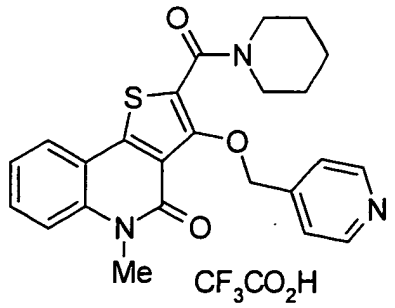


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 422 (M+H).

實施例 357

製造 5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)-3-(吡啶-4-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

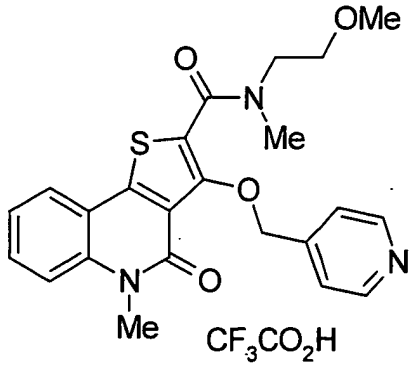


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 434 (M+H).

實施例 358

製造 N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

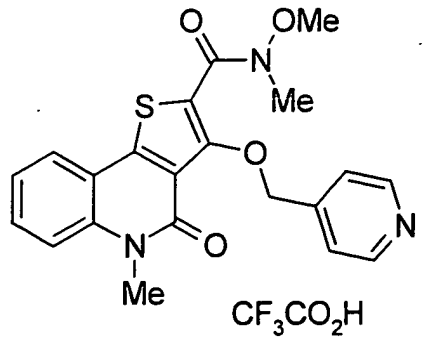


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 438 (M+H).

實施例 359

製造 N-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

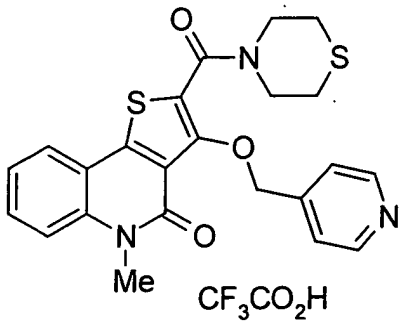


在參考例 93 化合物之 DMF 溶液(0.10 M, 0.40 mL, 40 μmol)中添加 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽之 DMF 懸浮液(0.66 M, 0.111 mL, 73 μmol)以及三乙基胺(10.9 μL, 78 μmol)之混合物，以及 HOBt 以及 WSCD 之 1:1 混合物的 DMF 溶液(0.39 M, 0.20 mL, 78 μmol)。將所得之混合物在室溫震盪 14 小時。在反應混合物中添加二氯甲烷(2 mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)，使有機層過濾通過 Teflon(註冊商標)過濾器以分離有機層，以及將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物以製備型 HPLC 純化而獲得標題化合物(12.3 mg, 59%)。

LC/MS 410 (M+H).

實施例 360

製造 5-甲基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

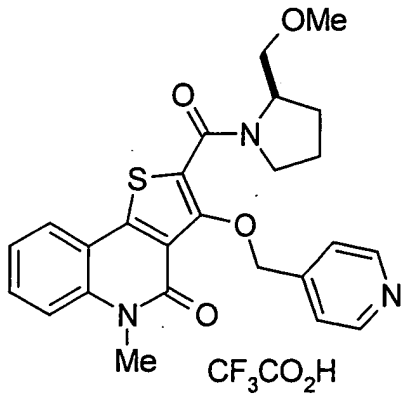


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 452 (M+H).

實施例 361

製造 2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基-3-(吡啶-4-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

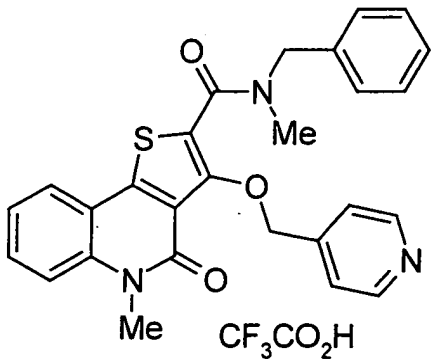


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 464 (M+H).

實施例 362

製造 N-苯甲基-N,5-二甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

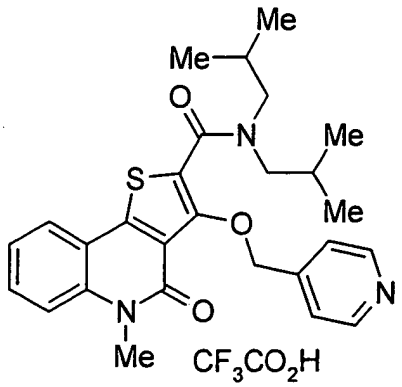


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 470 (M+H).

實施例 363

製造 5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

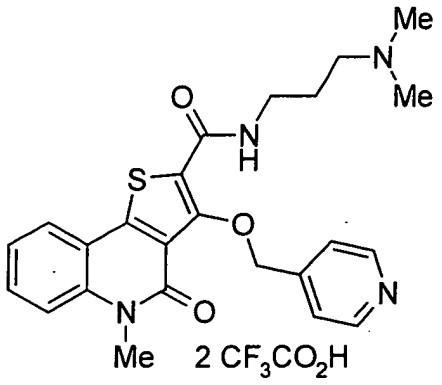


依實施例 359 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 478 (M+H).

實施例 364

製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)



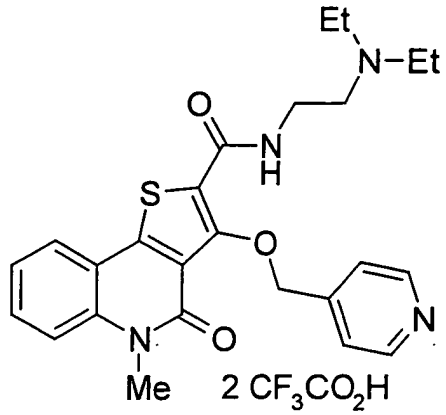
依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及

N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 365

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

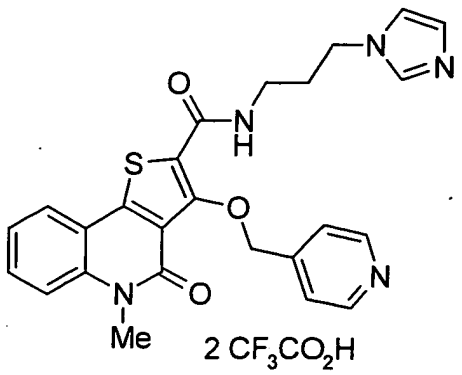


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 465 (M+H).

實施例 366

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

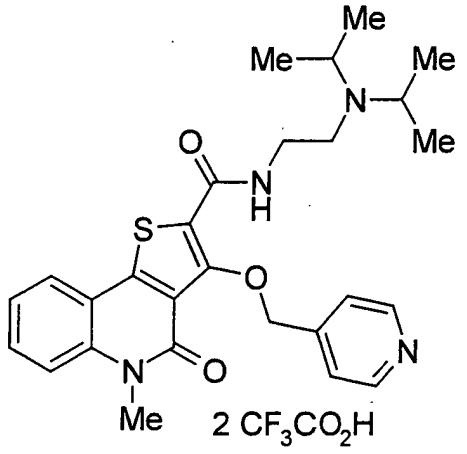


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 474 (M+H).

實施例 367

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-5-甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

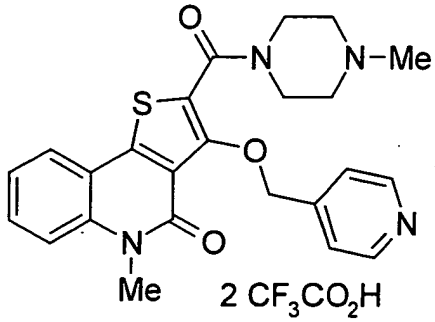


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例 368

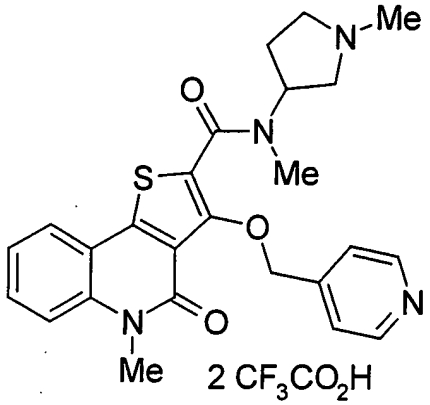
製造 5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-3-(吡啶-4-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

實施例 369

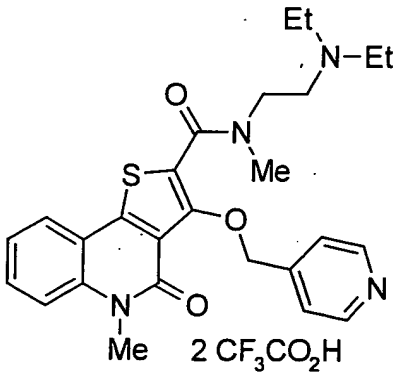
製造 N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺二(三氟乙酸鹽)



依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

實施例 370

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N,5-二甲基-4-酮基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺二(三氟乙酸鹽)

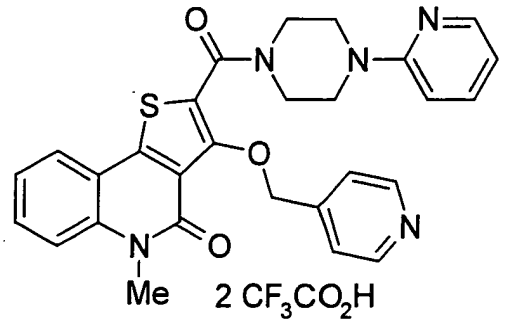


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及

N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

實施例 371

製造 5-甲基-3-(吡啶-4-基甲氧基)-2-[(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 2 三氟乙酸鹽

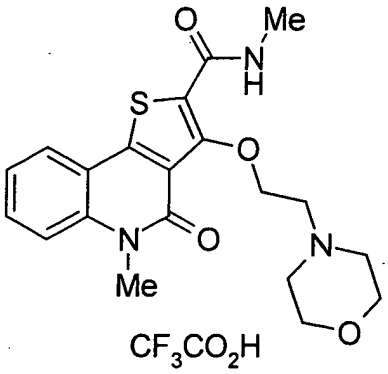


依實施例 349 之相同方法，自參考例 93 化合物以及 1-吡啶-2-基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 512 (M+H).

實施例 372

製造 N,5-二甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

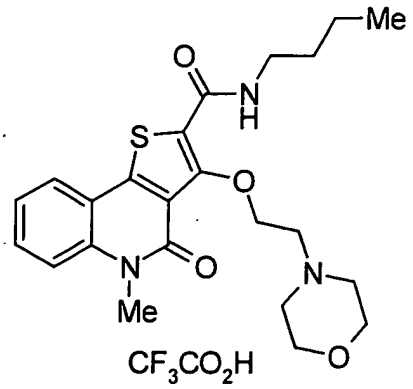


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及甲胺(2.0 M THF 溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 402 (M+H).

實施例 373

製造 N-丁基-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

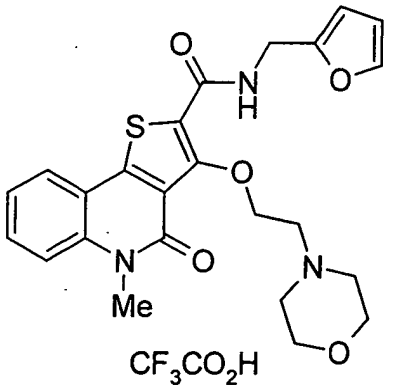


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 374

製造 N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

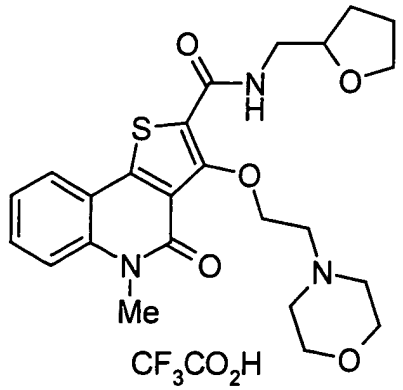


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 468 (M+H).

實施例 375

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

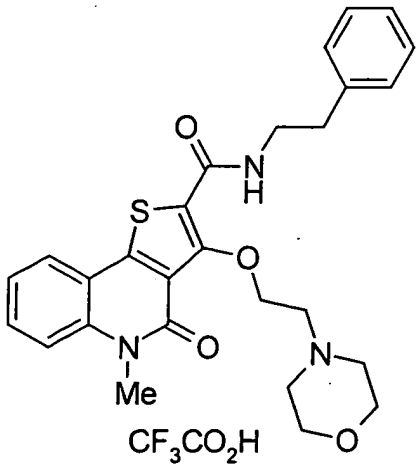


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 472 (M+H).

實施例 376

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

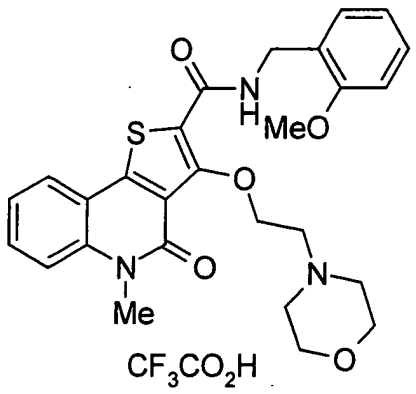


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 492 (M+H).

實施例 377

製造 N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

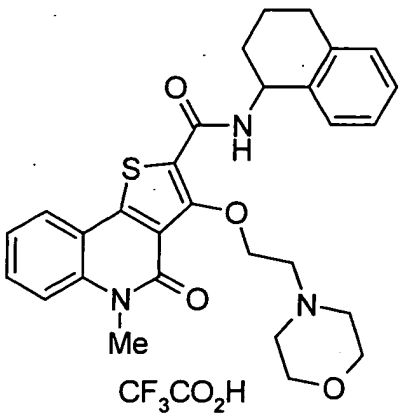


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 508 (M+H).

實施例 378

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



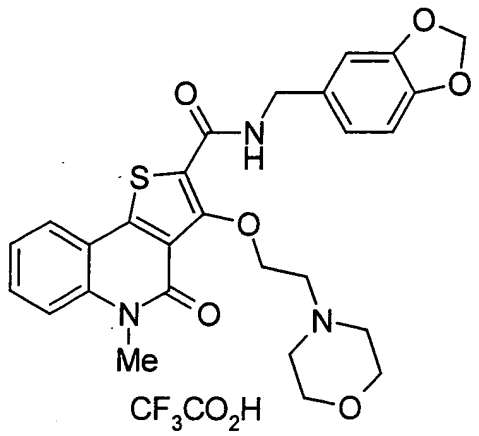
依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及

1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 518 (M+H).

實施例 379

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

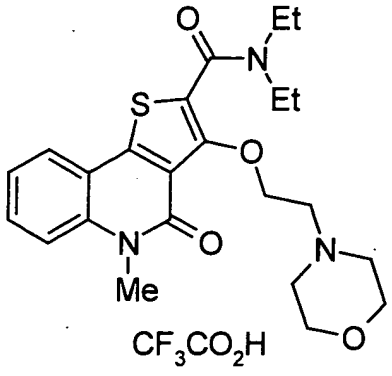


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 522 (M+H).

實施例 380

製造 N,N-二乙基-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



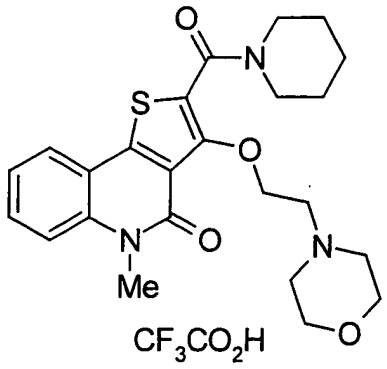
依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及

N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 381

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

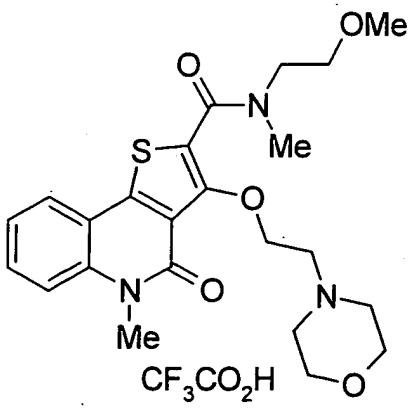


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 456 (M+H).

實施例 382

製造 N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



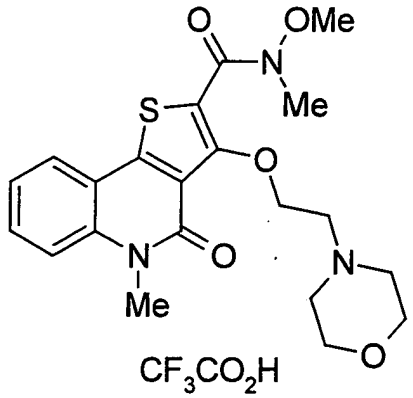
依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及

2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 460 (M+H).

實施例 383

製造 N-甲氧基-N,5-二甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

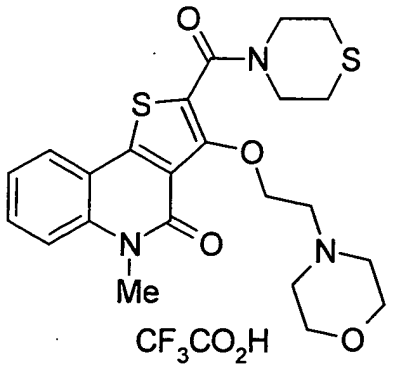


依實施例 359 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 432 (M+H).

實施例 384

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

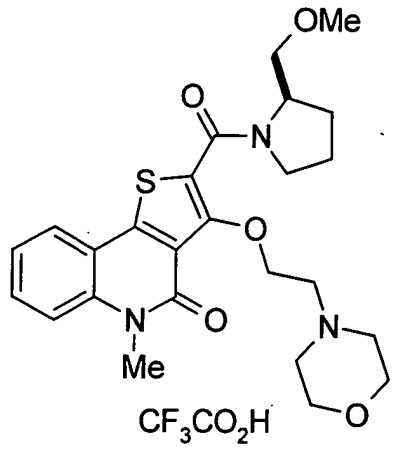


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 474 (M+H).

實施例 385

2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

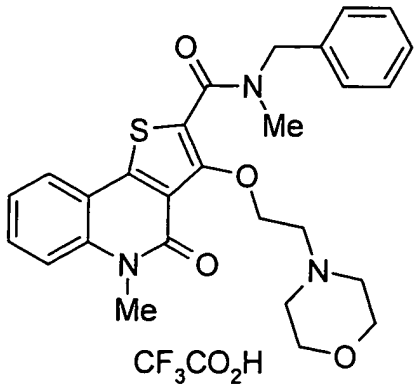


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 486 (M+H).

實施例 386

製造 N-苯甲基-N,5-二甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



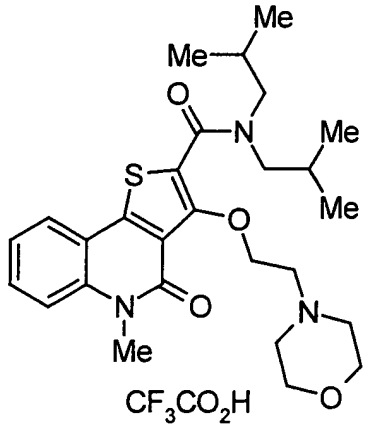
依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及

N-甲基-1-苯基甲胺。

LC/MS 492 (M+H).

實施例 387

製造 5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

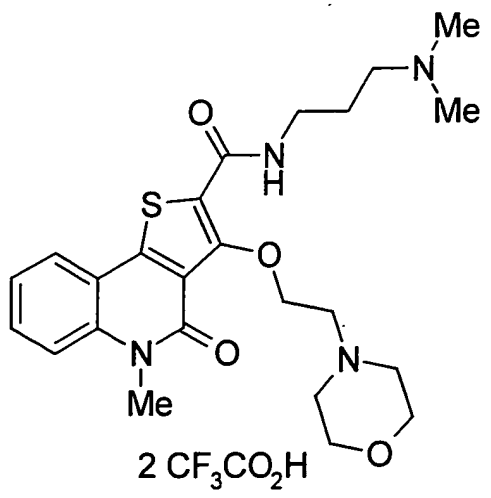


依實施例 359 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 500 (M+H).

實施例 388

製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

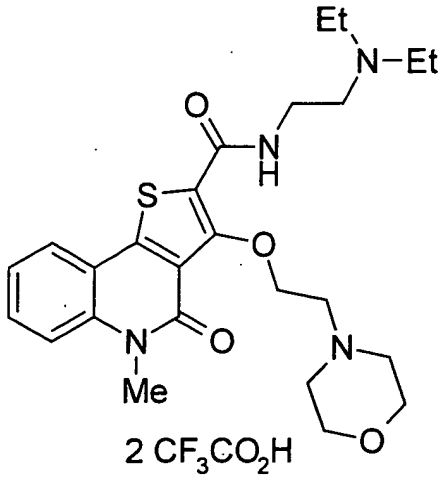


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 473 (M+H).

實施例 389

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

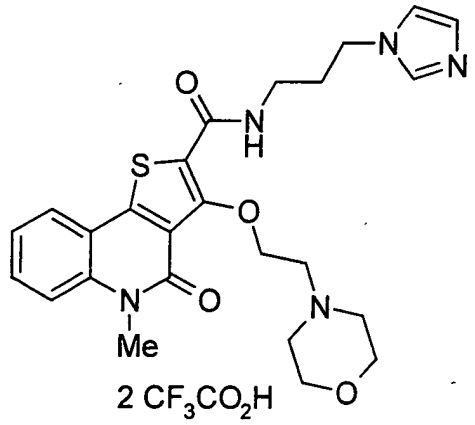


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 487 (M+H).

實施例 390

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺二(三氟乙酸鹽)

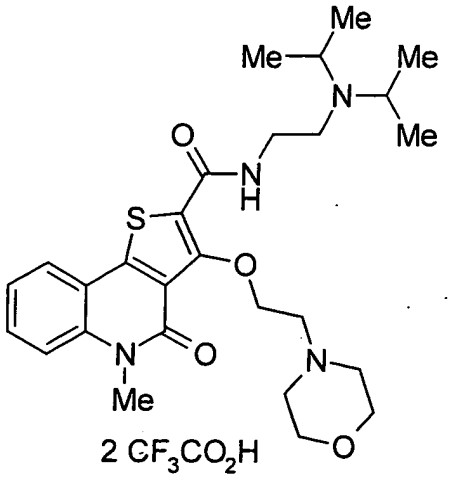


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 496 (M+H).

實施例 391

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

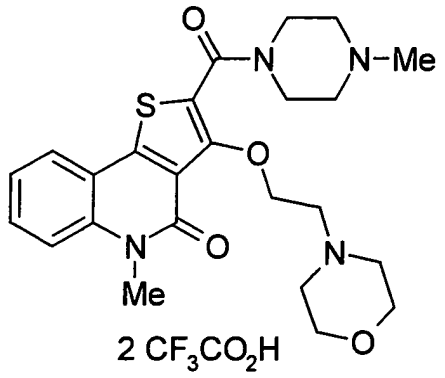


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 515 (M+H).

實施例 392

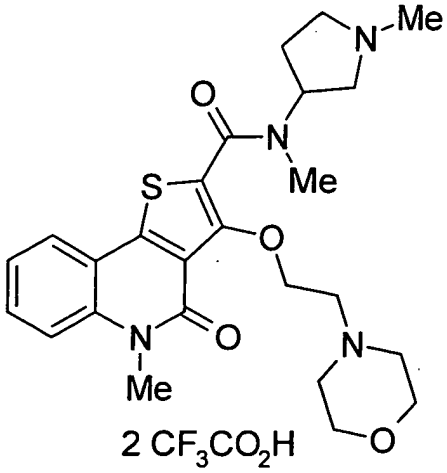
製造 5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及1-甲基哌啡獲得標題化合物。

實施例 393

製造 N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

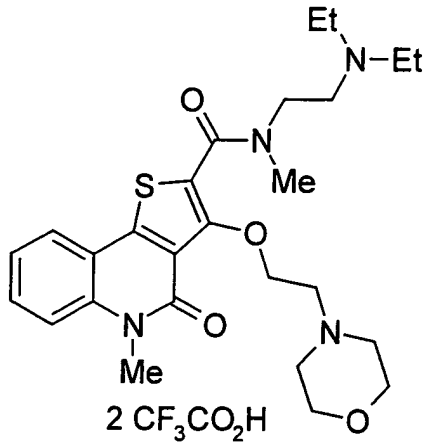


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 485 (M+H).

實施例 394

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N,5-二甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 二(三氟乙酸鹽)

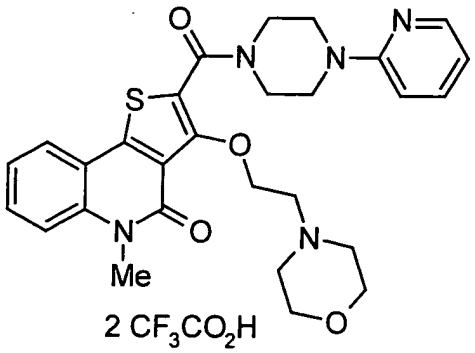


依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 501 (M+H).

實施例 395

製造 5-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-[(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 二(三氟乙酸鹽)



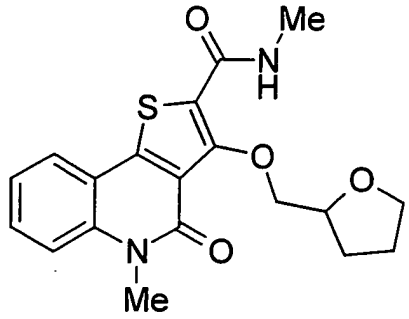
依實施例 349 之相同方法，自參考例 94 化合物以及

1-吡啶-2-基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 534 (M+H).

實施例 396

製造 N,5-二甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

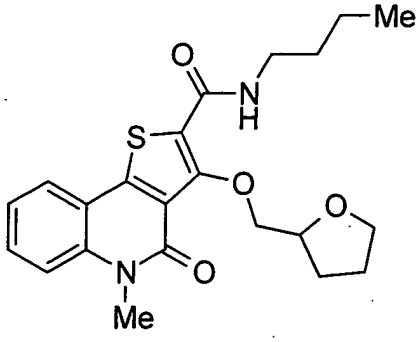


依實施例 300 之相同方法，自參考例 95 化合物以及甲胺(2.0 M THF 溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 373 (M+H).

實施例 397

製造 N-丁基-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

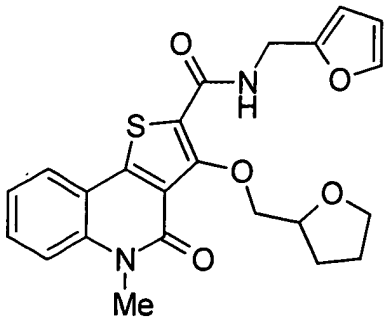


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 415 (M+H).

實施例 398

製造 N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

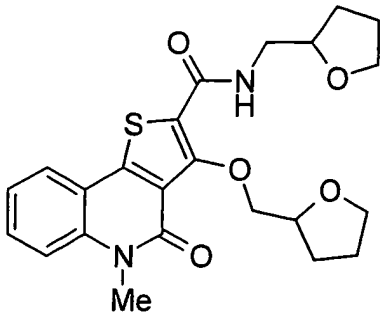


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 439 (M+H).

實施例 399

製造 5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

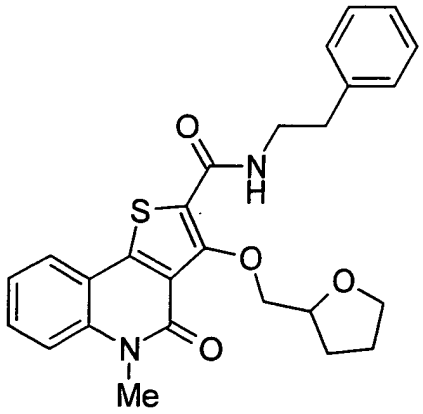


依實施例5之相同方法，自參考例95化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 443 (M+H).

實施例 400

製造 5-甲基-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

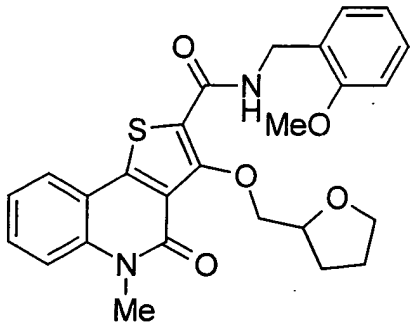


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 2-苯基乙胺　獲得標題化合物。

LC/MS 463 (M+H).

實施例 401

製造 N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

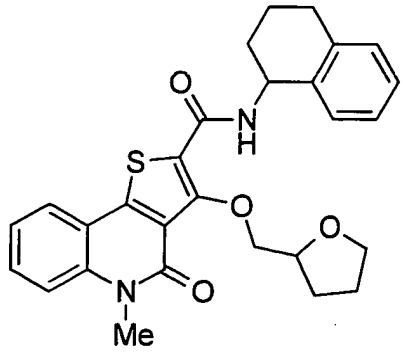


依實施例5之相同方法，自參考例95化合物以及1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 479 (M+H).

實施例 402

製造 5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-N- (1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

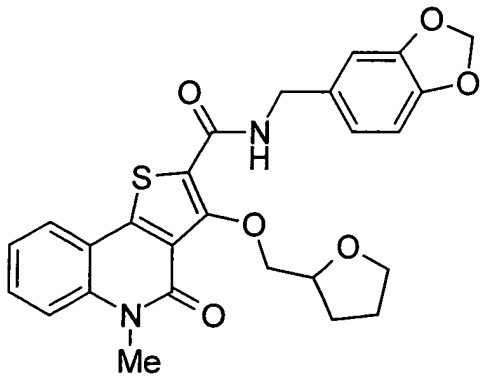


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 489 (M+H).

實施例 403

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

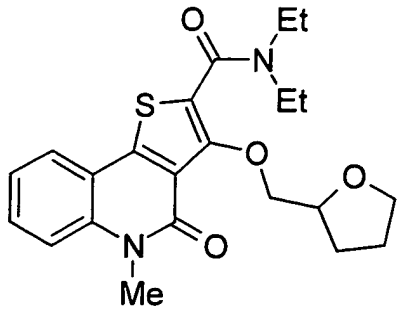


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例 404

製造 N,N-二乙基-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

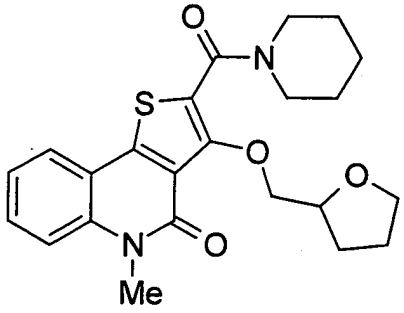


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 415 (M+H).

實施例 405

製造 5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

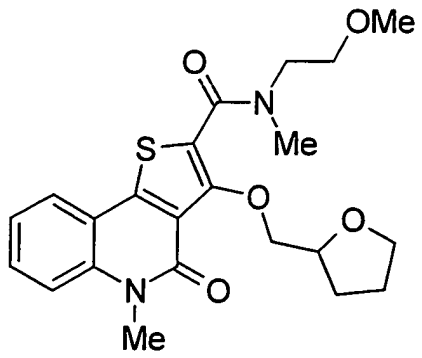


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 427 (M+H).

實施例 406

製造 N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

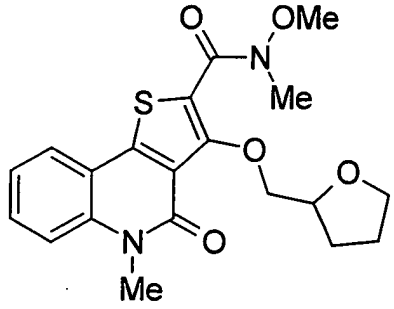


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 461 (M+H).

實施例 407

製造 N-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

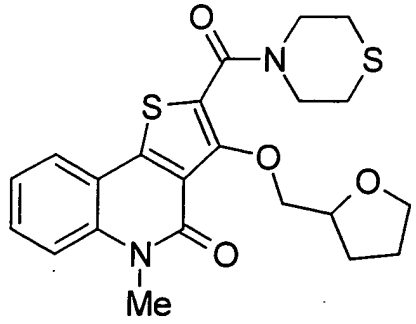


依實施例 335 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽。

LC/MS 403 (M+H).

實施例 408

製造 5-甲基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

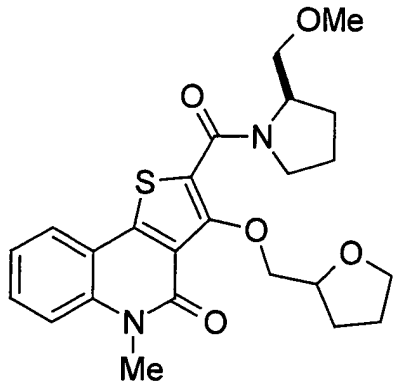


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 445 (M+H).

實施例 409

製造 2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

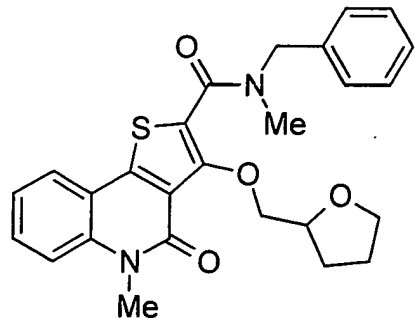


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 457 (M+H).

實施例 410

N-苯甲基-N,5-二甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

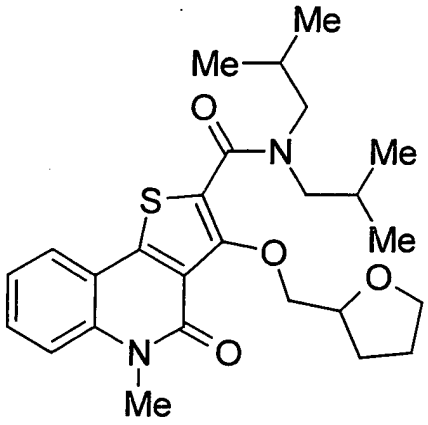


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 463 (M+H).

實施例 411

製造 5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

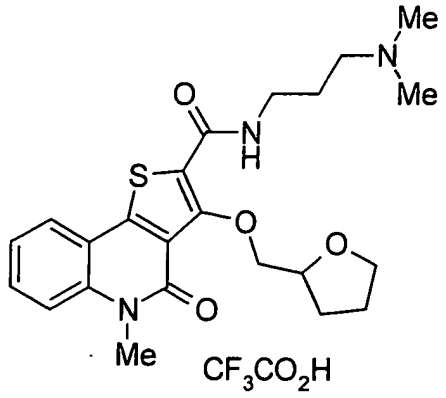


依實施例 335 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 471 (M+H).

實施例 412

製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

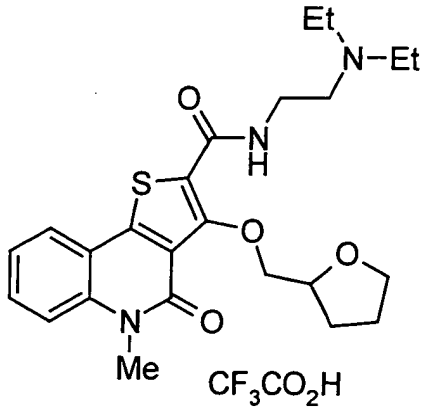


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 413

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



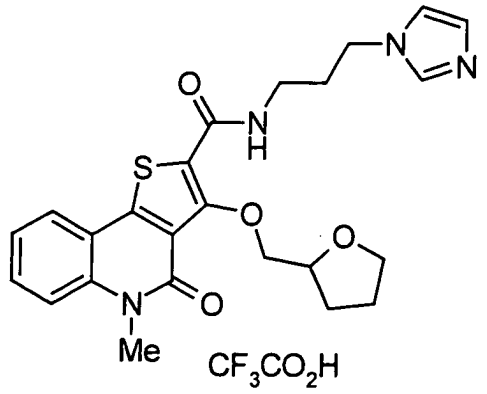
依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 458 (M+H).

實施例 414

製造 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯

胺 三氟乙酸鹽

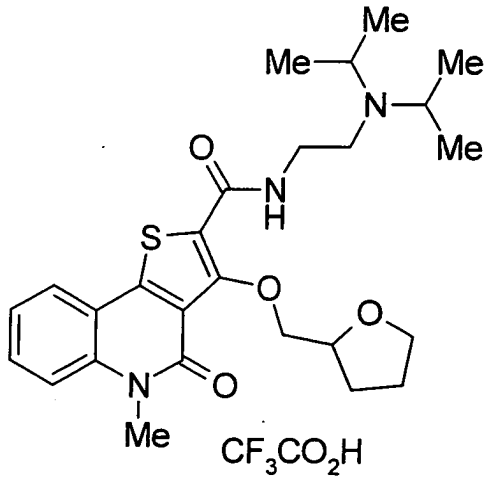


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 467 (M+H).

實施例 415

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-5-甲基-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

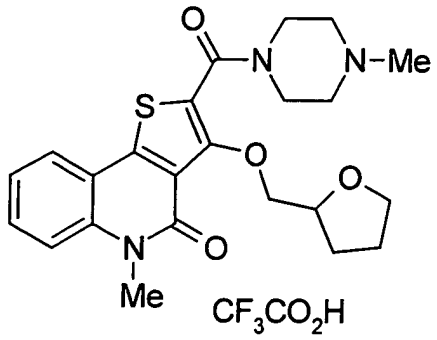


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 486 (M+H).

實施例 416

製造 5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

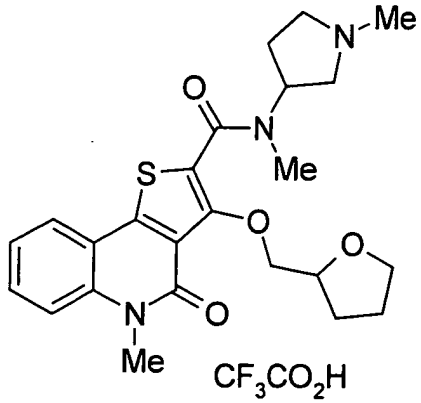


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 442 (M+H).

實施例 417

製造 N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



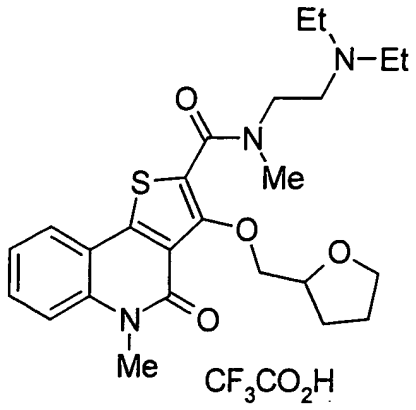
依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 456 (M+H).

實施例 418

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N,5-二甲基-4-酮基-3-(四

氫呋喃-2-基甲氧基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

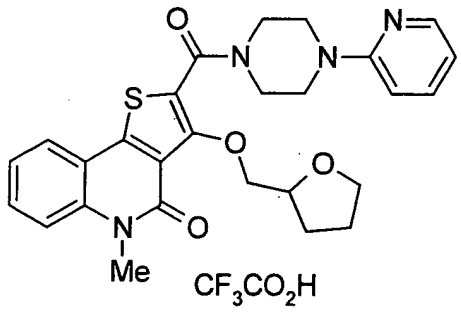


依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 472 (M+H).

實施例 419

製造 5-甲基-2-[(4-吡啶-2-基哌啉-1-基)羰基]-3-(四氫呋喃-2-基甲氧基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



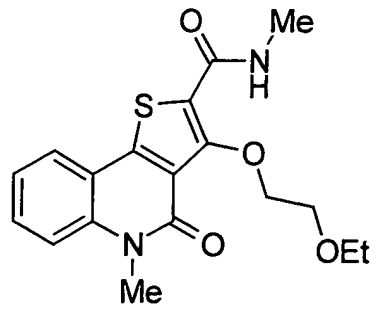
依實施例 5 之相同方法，自參考例 95 化合物以及 1-吡啶-2-基哌啉獲得標題化合物。

LC/MS 505 (M+H).

實施例 420

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫

噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

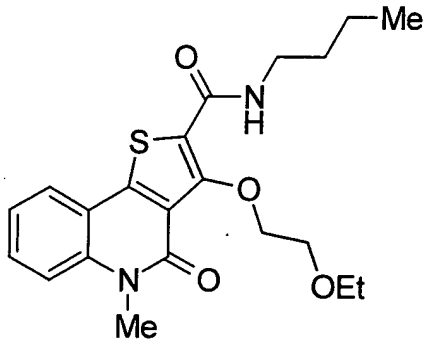


依實施例300之相同方法，自參考例96化合物以及甲胺(2.0 M THF溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 361 (M+H).

實施例421

製造N-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

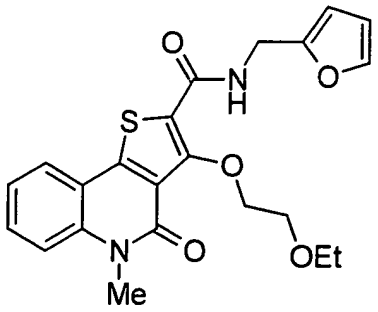


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 403 (M+H).

實施例422

製造3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

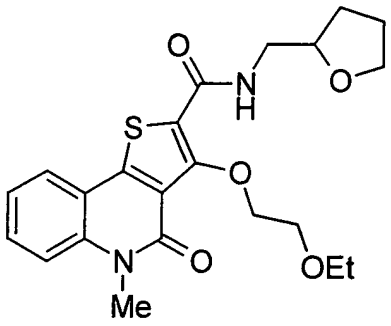


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 427 (M+H).

實施例 423

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

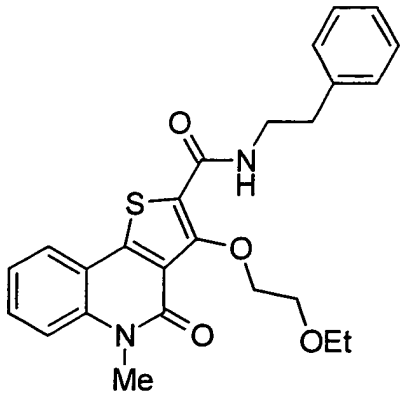


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 431 (M+H).

實施例 424

製造3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

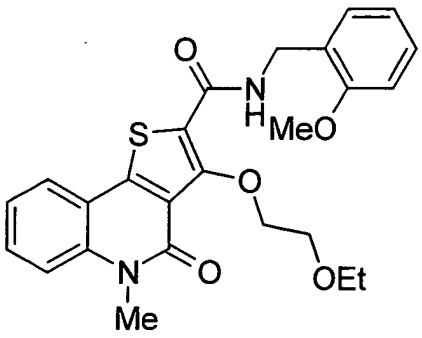


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 425

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

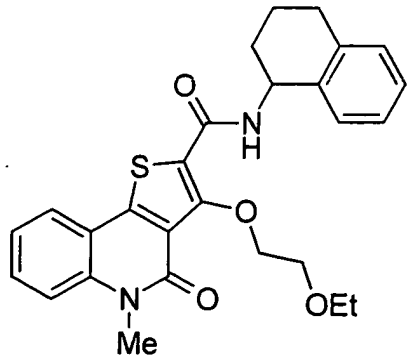


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 467 (M+H).

實施例 426

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

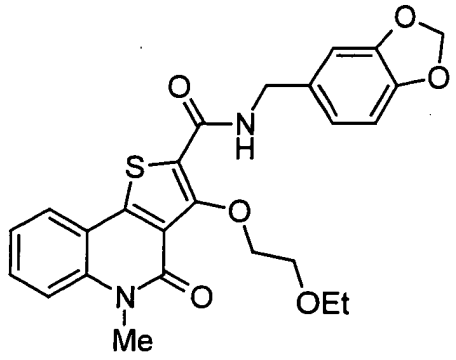


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 477 (M+H).

實施例 427

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

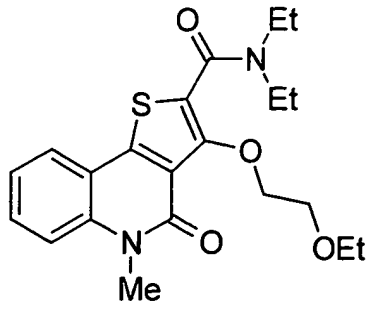


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 481 (M+H).

實施例 428

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N,N-二乙基-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

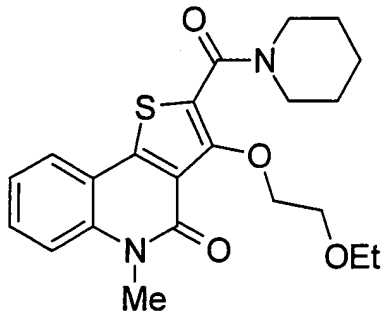


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 403 (M+H).

實施例 429

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

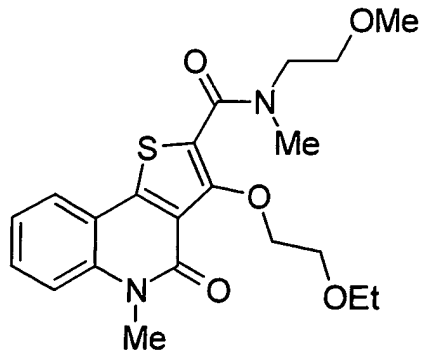


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 415 (M+H).

實施例 430

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

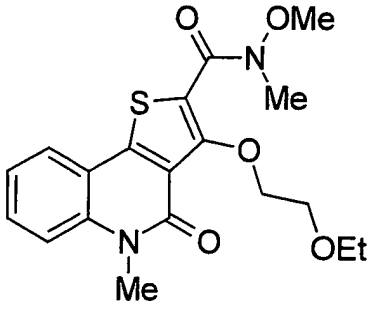


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 419 (M+H).

實施例 431

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

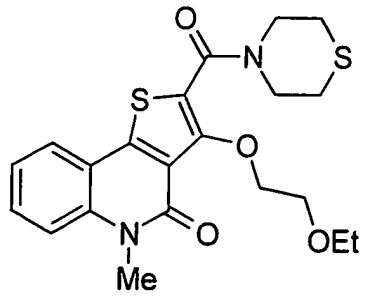


依實施例 335 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 391 (M+H).

實施例 432

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

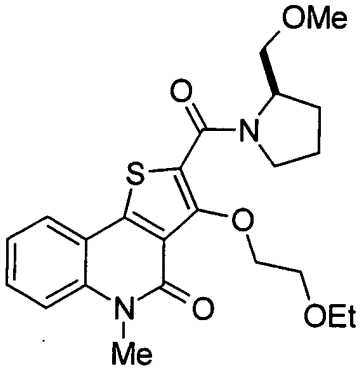


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 433 (M+H).

實施例 433

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-甲基噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

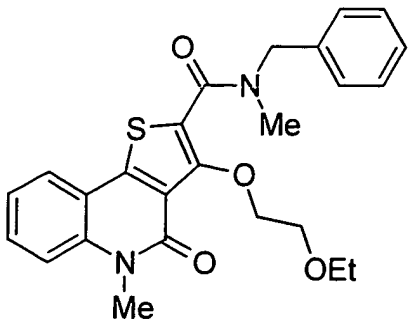


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 445 (M+H).

實施例 434

製造 N-苯甲基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N,5-二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

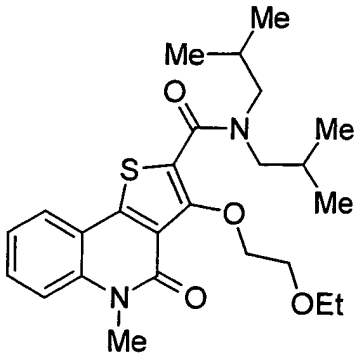


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 451 (M+H).

實施例 435

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

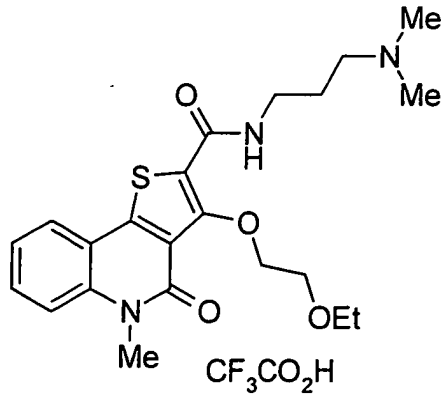


依實施例 335 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 459 (M+H).

實施例 436

製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

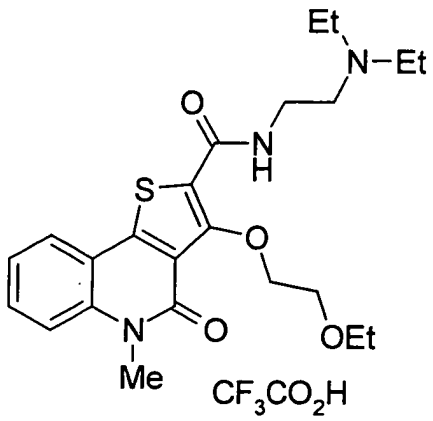


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 432 (M+H).

實施例 437

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



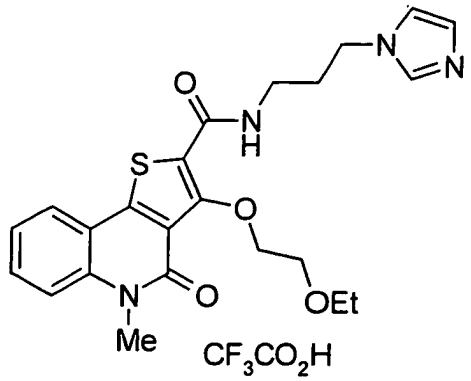
依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 446 (M+H).

實施例 438

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三

氟乙酸鹽

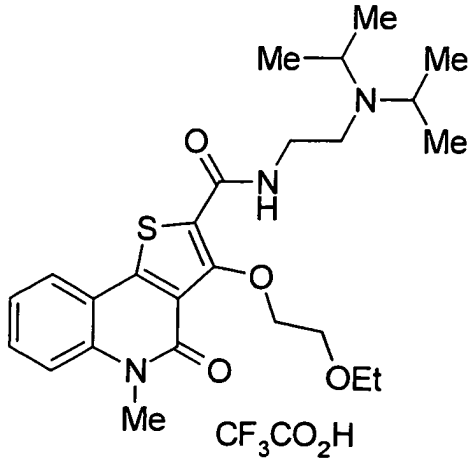


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 455 (M+H).

實施例 439

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

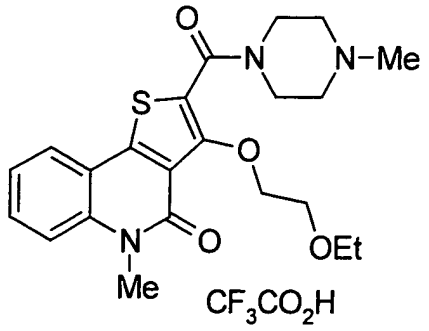


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 474 (M+H).

實施例 440

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

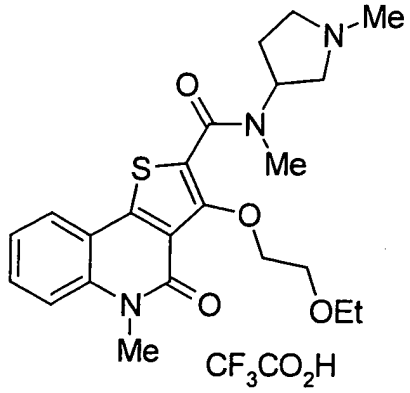


依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 430 (M+H).

實施例 441

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N,5-二甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



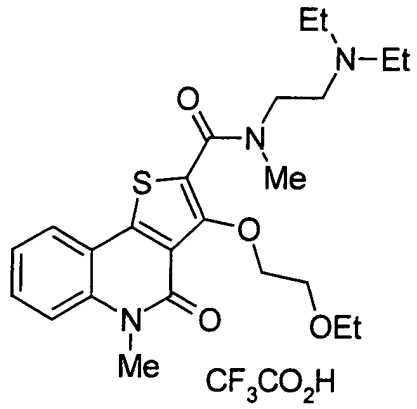
依實施例 5 之相同方法，自參考例 96 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 444 (M+H).

實施例 442

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-N,5-

二甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺三氟乙酸鹽

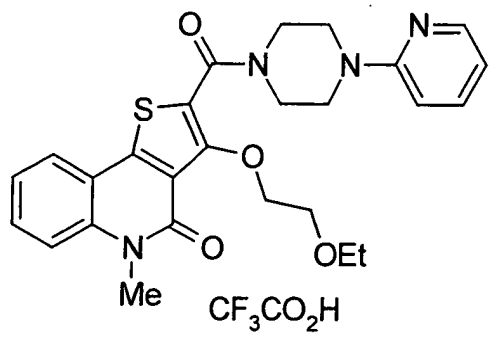


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 460 (M+H).

實施例443

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-甲基-2-[(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

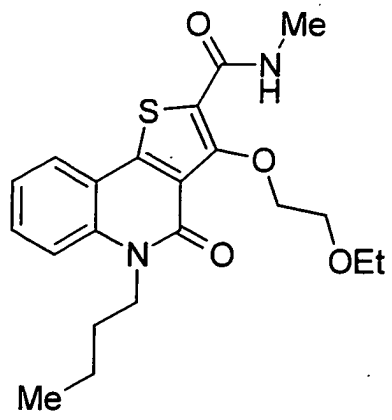


依實施例5之相同方法，自參考例96化合物以及1-吡啶-2-基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例444

製造5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

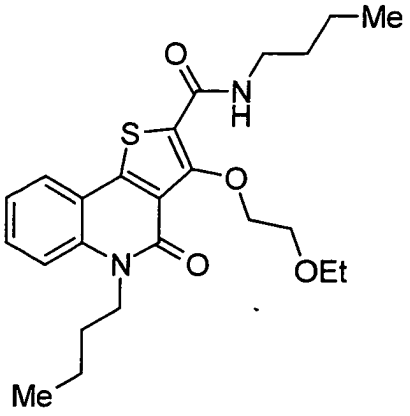


依實施例 300 之相同方法，自參考例 104 化合物以及甲胺(2.0 MTHF 溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 403 (M+H).

實施例 445

製造 N,5-二丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

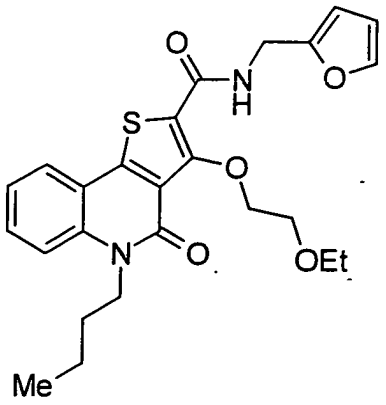


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 445 (M+H).

實施例 446

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(呋喃-2-基甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

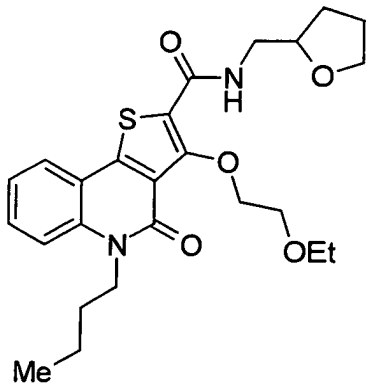


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 469 (M+H).

實施例 447

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

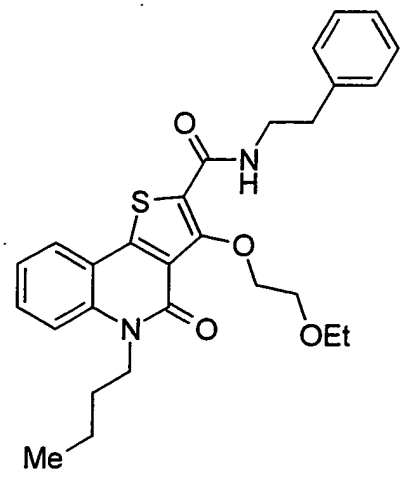


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 473 (M+H).

實施例 448

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

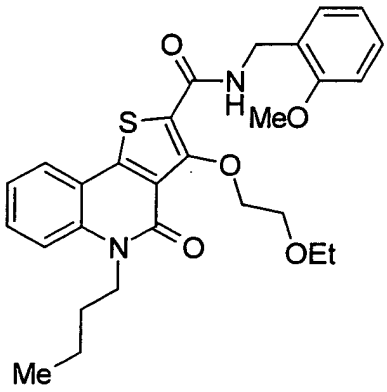


依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例449

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

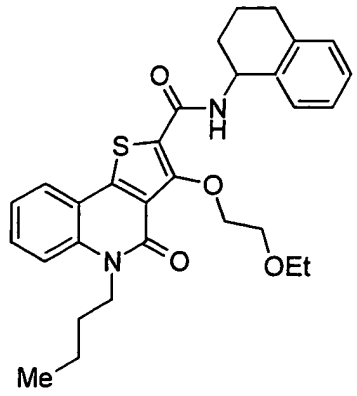


依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 509 (M+H).

實施例450

製造5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

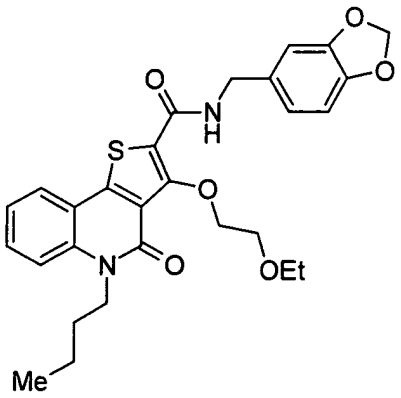


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 519 (M+H).

實施例 451

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

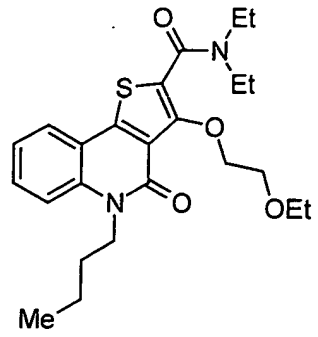


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 523 (M+H).

實施例 452

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N,N-二乙基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

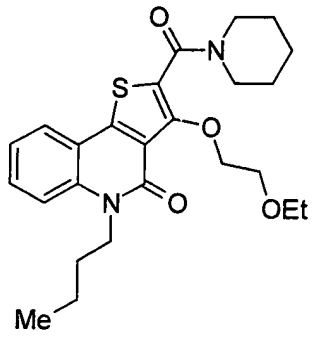


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 445 (M+H).

實施例 453

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

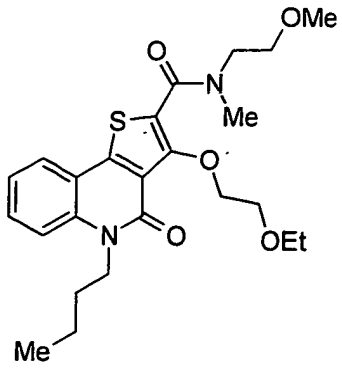


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 457 (M+H).

實施例 454

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

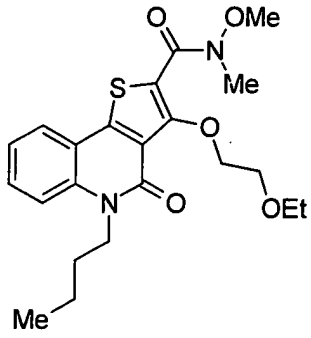


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 461 (M+H).

實施例 455

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲氧基-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

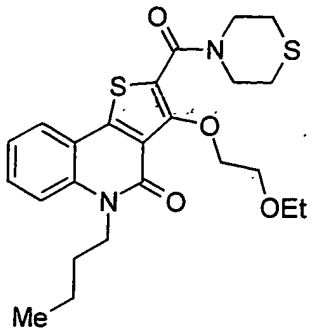


依實施例 335 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 433 (M+H).

實施例 456

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

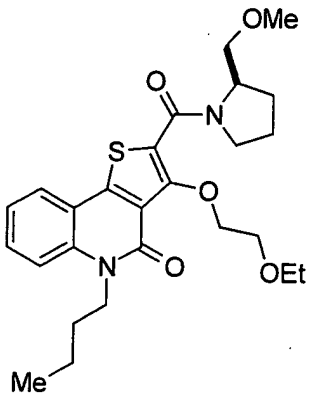


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 475 (M+H).

實施例 457

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

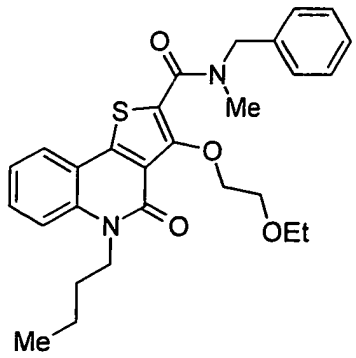


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 487 (M+H).

實施例 458

製造 N-苯甲基- 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

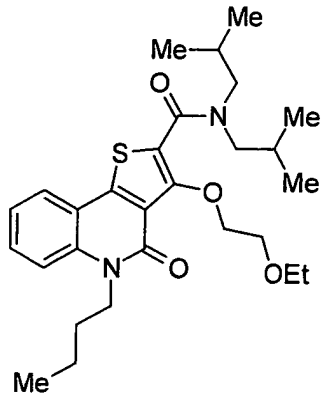


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 493 (M+H).

實施例 459

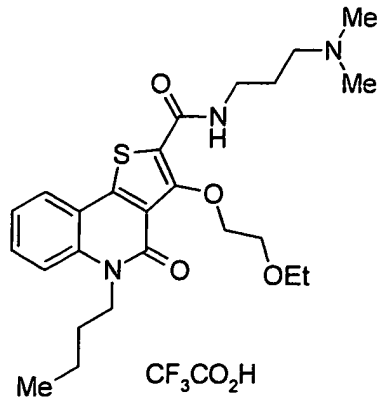
製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 335 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

實施例 460

製造 5-丁基-N-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

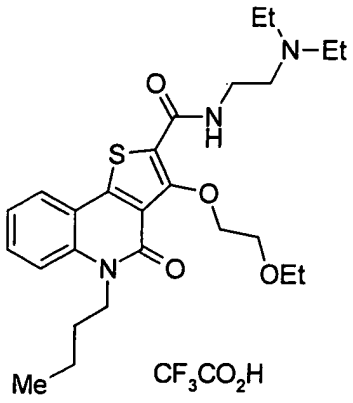


依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 474 (M+H).

實施例 461

製造 5-丁基-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



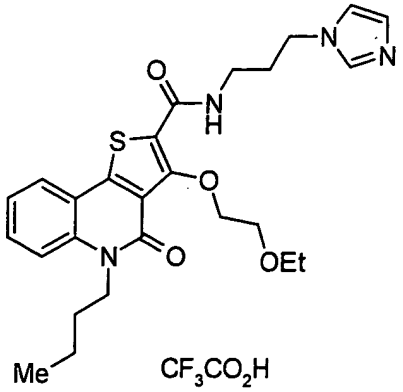
依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及N,N-二乙基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 488 (M+H).

實施例 462

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三

氟乙酸鹽

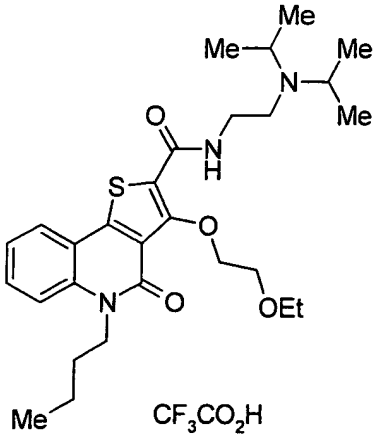


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 497 (M+H).

實施例 463

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

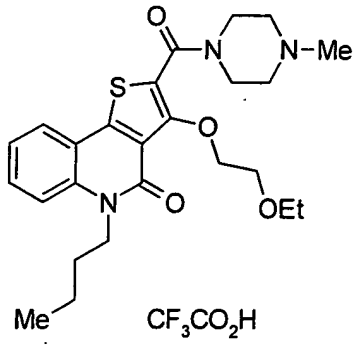


依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 516 (M+H).

實施例 464

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

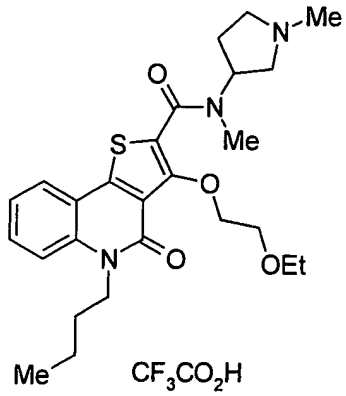


依實施例 5 之相同方法，自參考例 104 化合物以及 1-甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 472 (M+H).

實施例 465

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



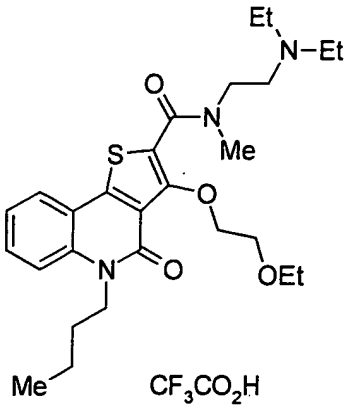
依實施例5之相同方法，自參考例104化合物以及N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 486 (M+H).

實施例 466

製造 5-丁基-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧

基)-N-甲基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

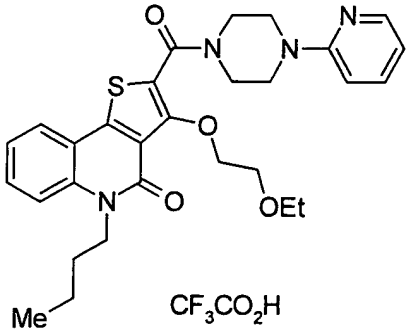


依實施例5之相同方法,自參考例104化合物以及N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 502 (M+H).

實施例 467

製造 5-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-[(4-(吡啶-2-基)哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

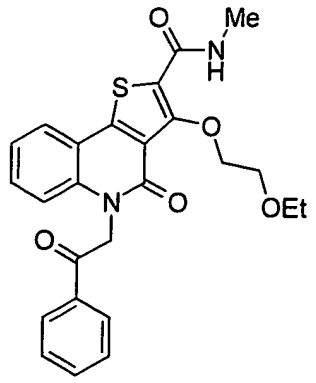


依實施例5之相同方法,自參考例104化合物以及1-(吡啶-2-基)哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 535 (M+H).

實施例 468

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

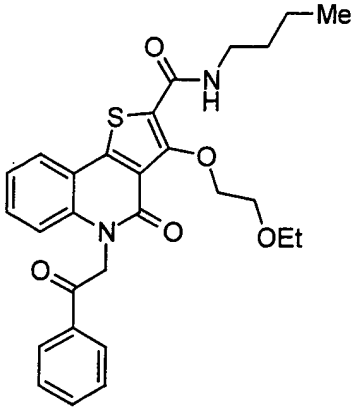


依實施例 300 之相同方法，自參考例 21 化合物以及甲胺(2.0 M THF 溶液)獲得標題化合物。

LC/MS 465 (M+H).

實施例 469

製造 N-丁基-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

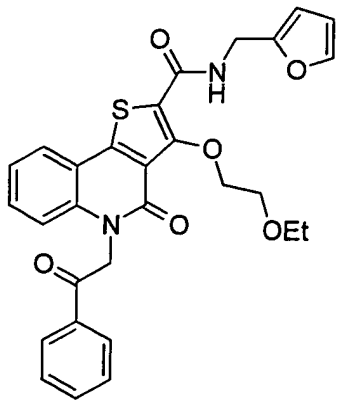


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及丁-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 507 (M+H).

實施例 470

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(呋喃-2-基甲基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

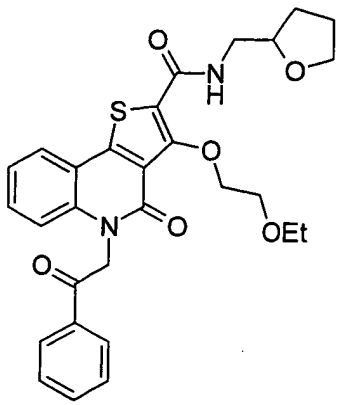


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 1-呋喃-2-基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 531 (M+H).

實施例 471

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

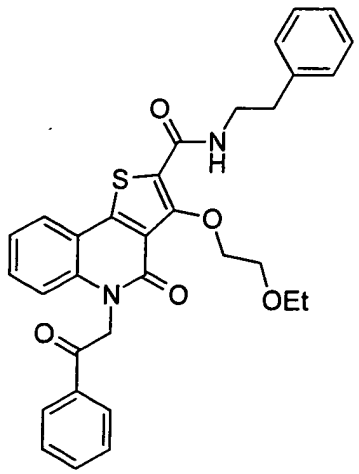


依實施例5之相同方法，自參考例21化合物以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 535 (M+H).

實施例 472

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

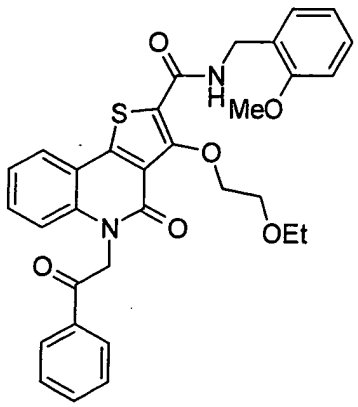


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 2-苯基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 555 (M+H).

實施例 473

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基苯甲基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



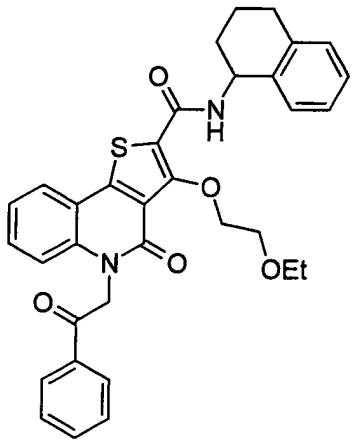
依實施例5之相同方法，自參考例21化合物以及1-(2-甲氧基苯基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 571 (M+H).

實施例 474

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)

-N-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

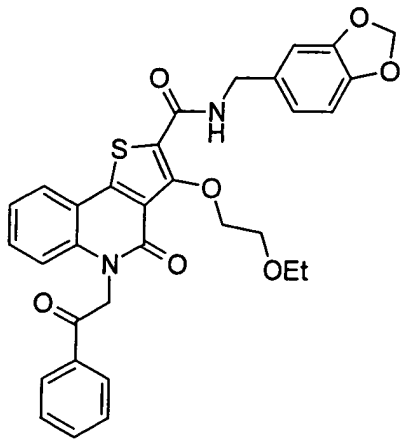


依實施例5之相同方法，自參考例21化合物以及1,2,3,4-四氫萘-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 581 (M+H).

實施例 475

製造 N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

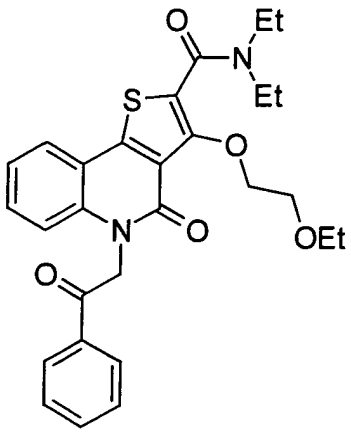


依實施例5之相同方法，自參考例21化合物以及1-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 585 (M+H).

實施例 476

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N,N-二乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

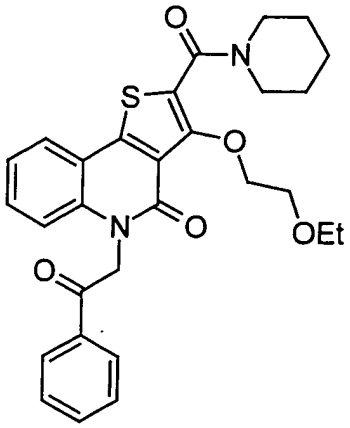


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N-乙基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 507 (M+H).

實施例 477

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-(哌啶-1-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

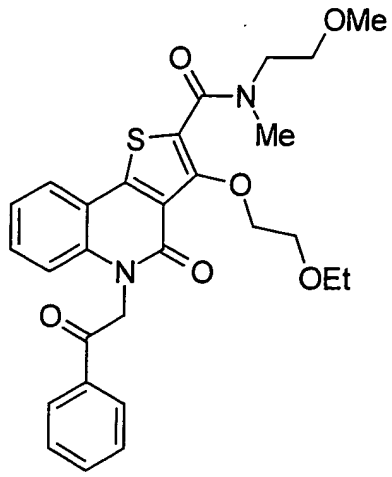


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及哌啶獲得標題化合物。

LC/MS 519 (M+H).

實施例 478

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

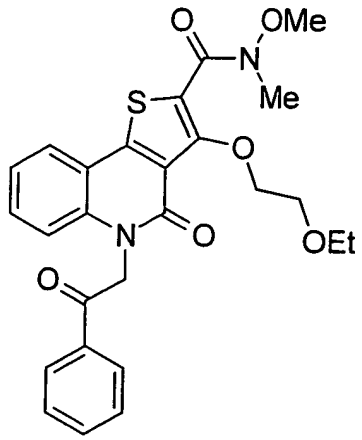


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 2-甲氧基-N-甲基乙胺獲得標題化合物。

LC/MS 523 (M+H).

實施例 479

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

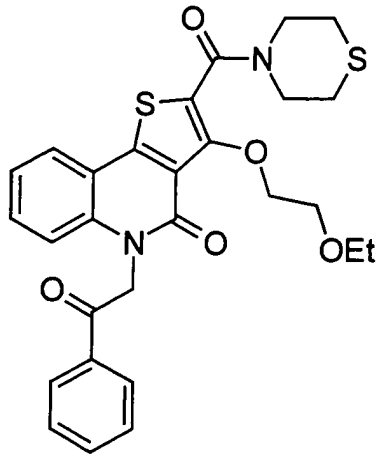


依實施例 335 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 495 (M+H).

實施例 480

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-(硫嗎啉-4-基羰基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

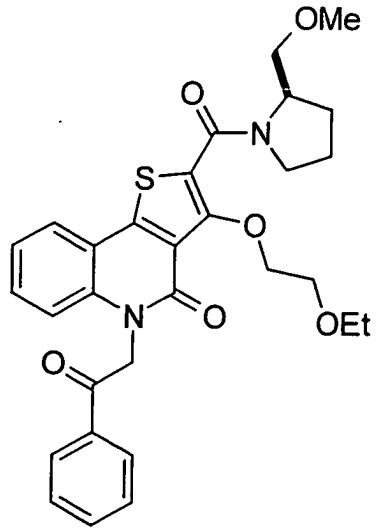


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及硫嗎啉獲得標題化合物。

LC/MS 537 (M+H).

實施例 481

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-2-{[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮

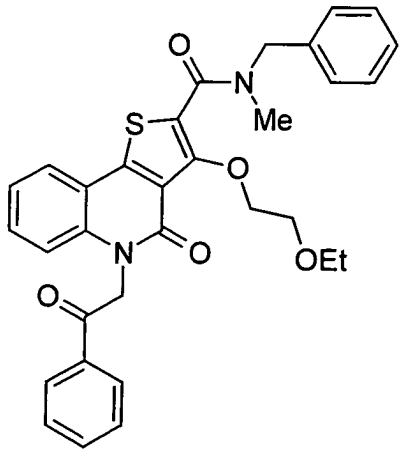


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶獲得標題化合物。

LC/MS 549 (M+H).

實施例 482

製造 N-苯甲基-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

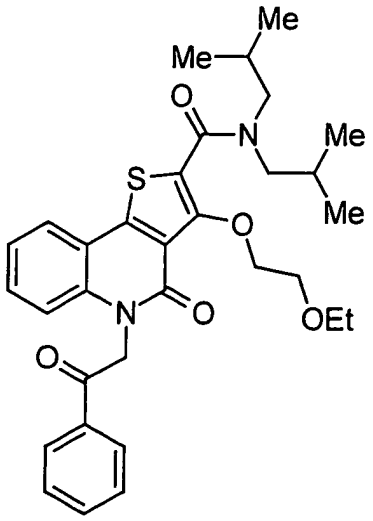


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N-甲基-1-苯基甲胺獲得標題化合物。

LC/MS 555 (M+H).

實施例 483

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N,N-雙(2-甲基丙基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

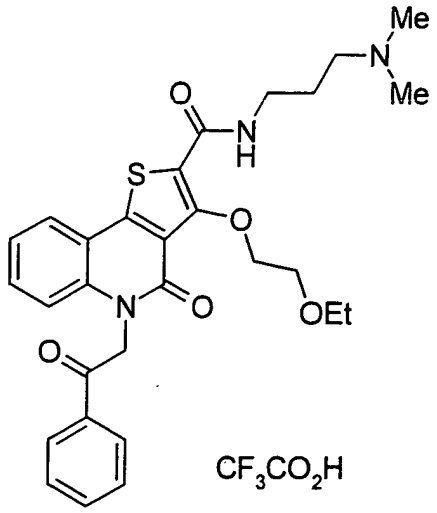


依實施例 335 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 2-甲基-N-(2-甲基丙基)丙烷-1-胺鹽酸鹽獲得標題化合物。

LC/MS 563 (M+H).

實施例 484

製造 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

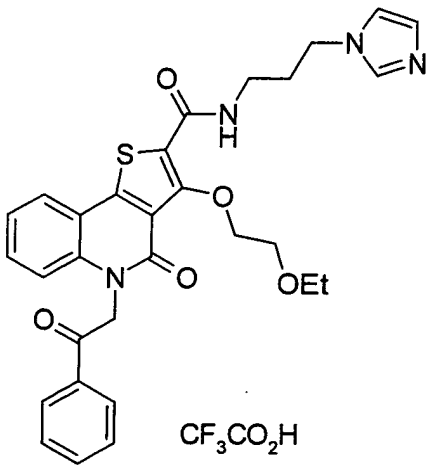


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 536 (M+H).

實施例 485

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

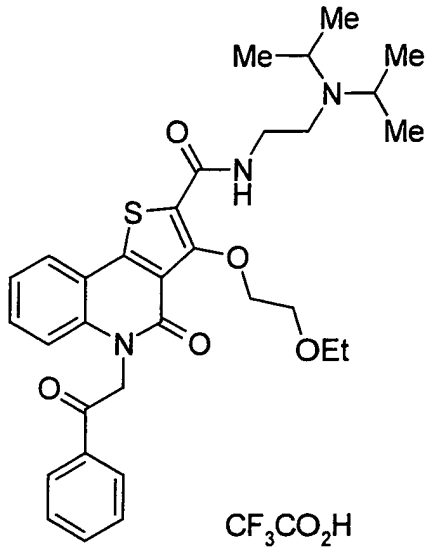


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺獲得標題化合物。

LC/MS 559 (M+H).

實施例 486

製造 N-{2-[雙(1-甲基乙基)胺基]乙基}-3-(2-乙氧基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

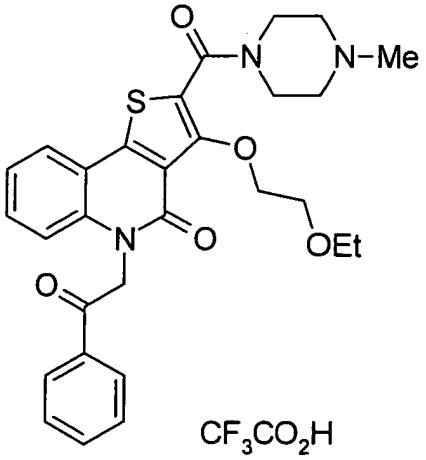


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N,N-雙(1-甲基乙基)乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 578 (M+H).

實施例 487

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-2-[(4-甲基哌阱-1-基)羰基]-5-(2-酮基-2-苯基乙基)噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽



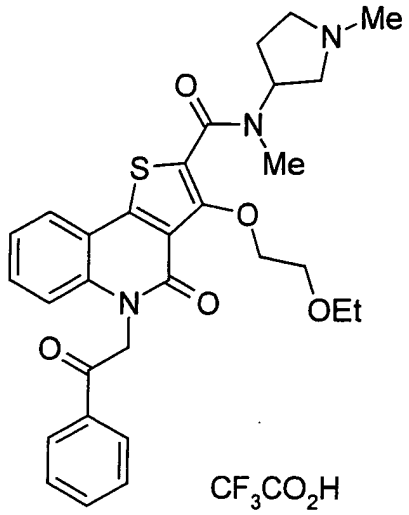
依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 1-

甲基哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 534 (M+H).

實施例 488

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

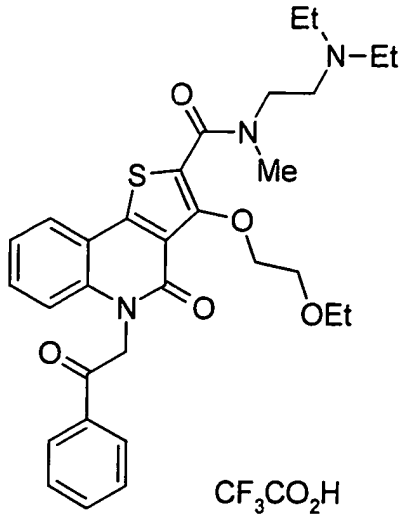


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N,1-二甲基吡咯啶-3-胺獲得標題化合物。

LC/MS 548 (M+H).

實施例 489

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-(2-乙氧基乙氧基)-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽

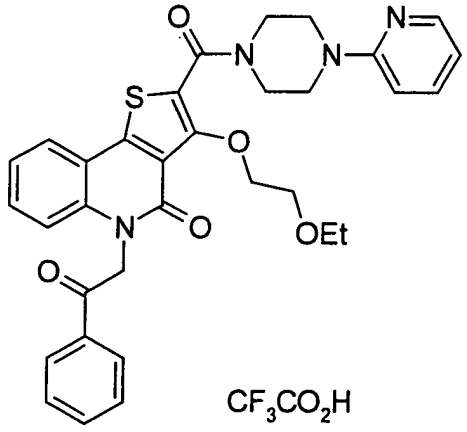


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 化合物以及 N,N-二乙基-N'-甲基乙烷-1,2-二胺獲得標題化合物。

LC/MS 564 (M+H).

實施例 490

製造 3-(2-乙氧基乙氧基)-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-[(4-(吡啶-2-基)哌啡-1-基)羰基]噻吩并[3,2-c]喹啉-4(5H)-酮 三氟乙酸鹽

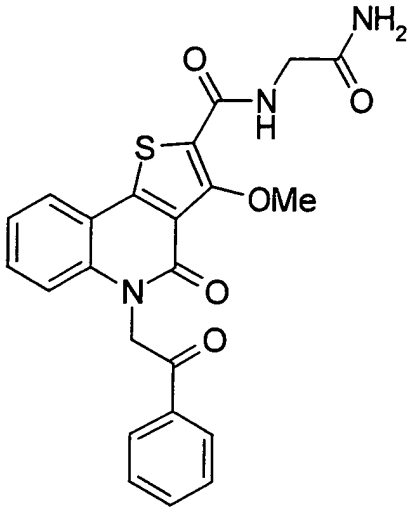


依實施例 5 之相同方法，自參考例 21 之化合物以及 1-(吡啶-2-基)哌啡獲得標題化合物。

LC/MS 597 (M+H).

實施例 491

製造 N-(2-胺基-2-酮基乙基)-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

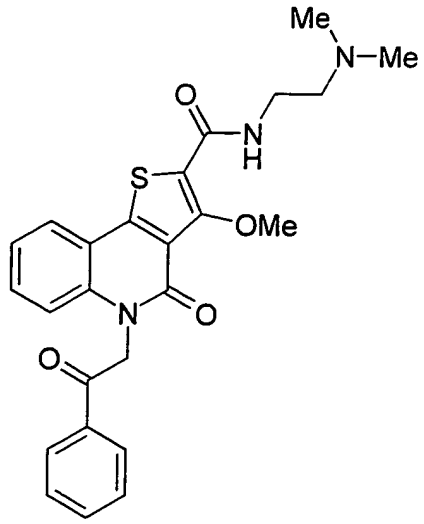


在參考例 7 化合物(175 mg, 0.44 mmol)、甘胺醯胺(56 mg, 0.51 mmol)、HOBt(89 mg, 0.66 mmol)以及 WSCD(126 mg, 0.66 mmol)之 DMF 溶液中(5.0 mL)添加三乙基胺(0.16 ml, 1.2 mmol)，且將混合物於室溫震盪 25 小時。在反應混合物中添加水，且藉由過濾收集沉澱之固體。以水、乙醇以及乙醚洗滌所得之固體，且於 DMF 再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(124 mg, 54%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 492

製造 N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

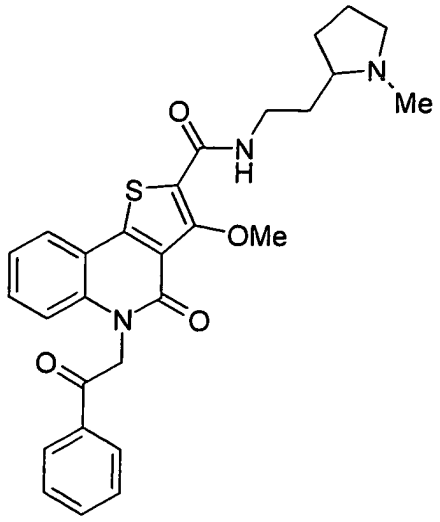


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(130 mg, 0.33 mmol)以及 N,N-二甲基伸乙二胺 (44 mg, 0.49 mmol) 獲得呈白色粉末之標題化合物(124 mg, 81%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 493

製造 3-甲氧基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

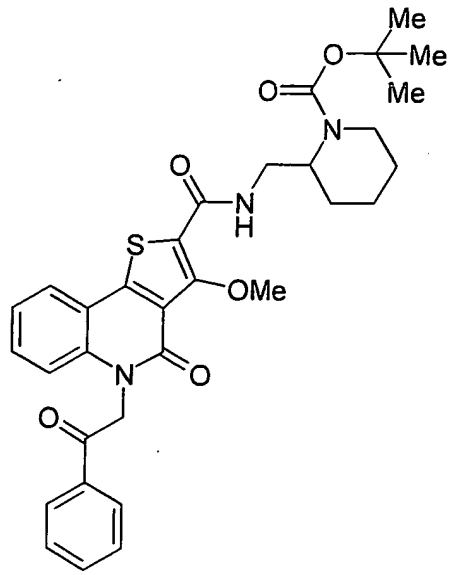


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(130 mg, 0.33 mmol)以及 2-(2-胺基乙基)-1-甲基吡咯啶(63 mg, 0.49 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(86 mg, 52%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 494

製造 2-[({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

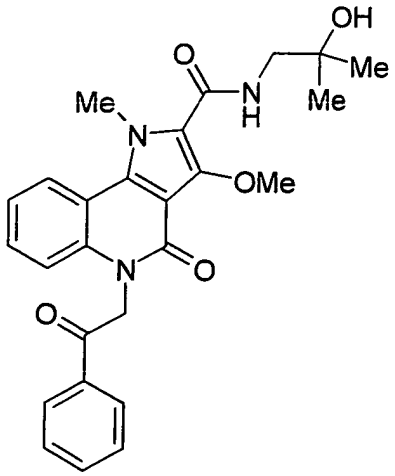


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(150 mg, 0.38 mmol)以及 2-胺基甲基-N-Boc-哌啶(122 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(190 mg, 85%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 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).

實施例 495

製造 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

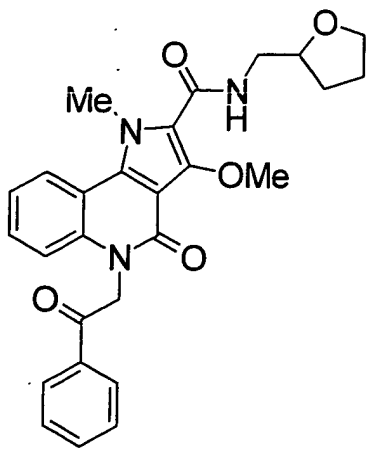


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 1-胺基-2-甲基丙-2-醇 (59.3 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(215 mg, 91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 496

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

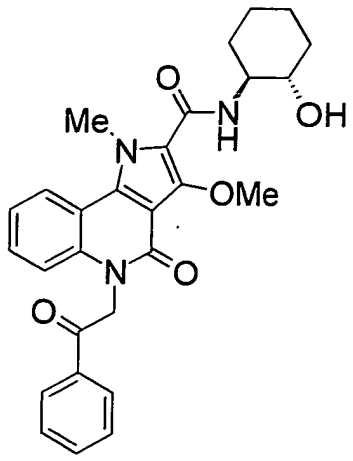


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及1-(四氫呋喃-2-基)甲胺(68.7 μL, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(199 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例497

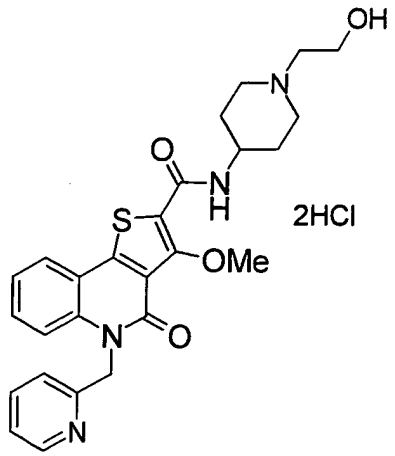
製造 N-[反式-2-羥基環己基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及反式-2-胺基環己醇鹽酸鹽(101 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(168 mg, 67%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例498

製造N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽

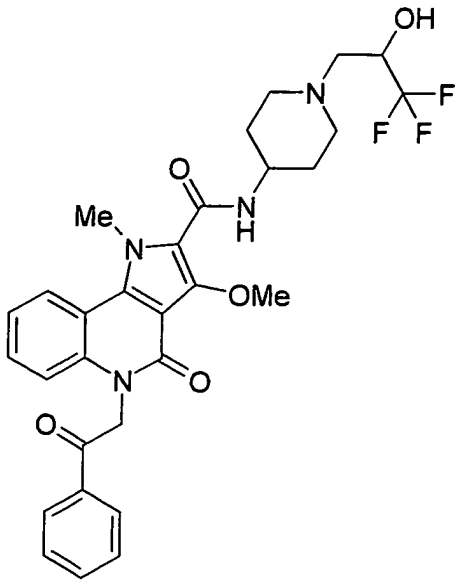


將實施例 667 化合物(60 mg, 0.15 mmol)、2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(37 mg, 0.22 mmol)、碳酸鉀(52 mg, 0.37 mmol)以及 DMF(2 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時且於 40℃攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/甲醇)=50/1 至 50/2)純化而獲得白色固體。在白色固體之乙酸乙酯溶液(2 mL)中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)，且以過濾收集沉澱物，以乙醚洗滌，且減壓乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(4.2 mg, 5%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 499

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)哌啶-4-基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

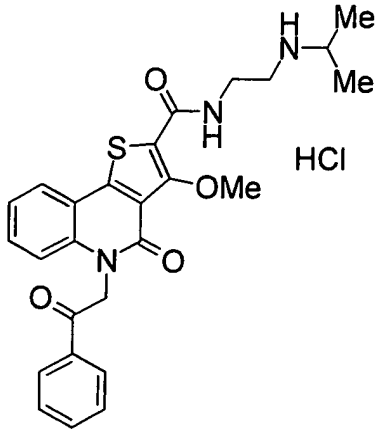


依實施例 79 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.400 mmol)、3-溴-1,1,1-三氟丙-2-醇(62.2 μL, 0.600 mmol)以及碳酸鉀(249 mg, 1.80 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(150 mg, 64%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 500

製造 3-甲氧基-N-{2-[(1-甲基乙基)胺基]乙基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

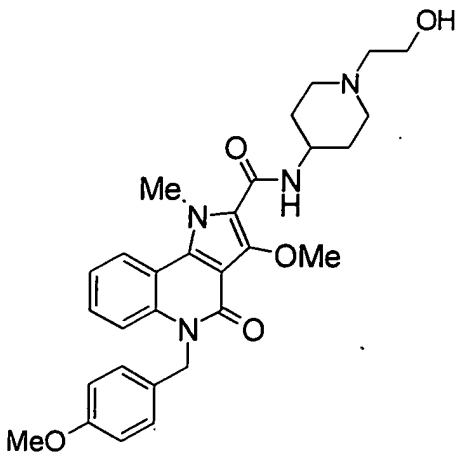


在溶液實施例 97 化合物(150 mg, 0.30 mmol)之乙酸乙酯(10 mL)中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.1 mL)，且藉由過濾收集所產生之沉澱物，以乙酸乙酯洗滌，且減壓乾燥而獲得呈白色粉末之標題化合物(107 mg, 69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 501

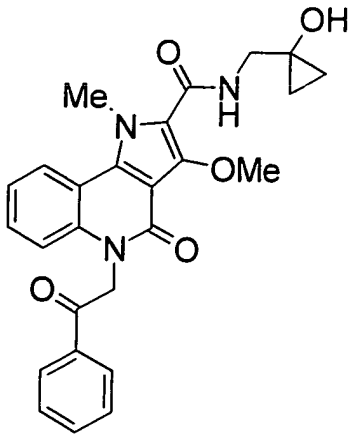
製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 79 之相同方法，從實施例 681 化合物(2.50 g, 4.89 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(1.91 g, 75%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 502

製造 N-[(1-羥基環丙基)甲基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

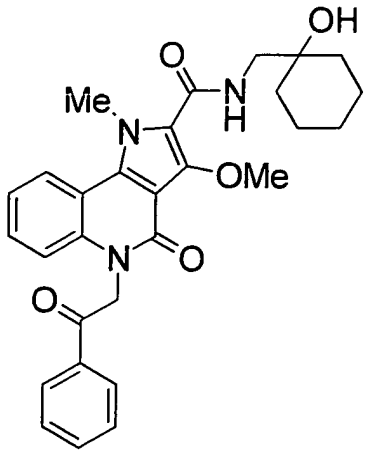


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 1-(胺基甲基)環丙醇(58.0 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(219 mg, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 503

製造 N-[(1-羥基環己基)甲基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

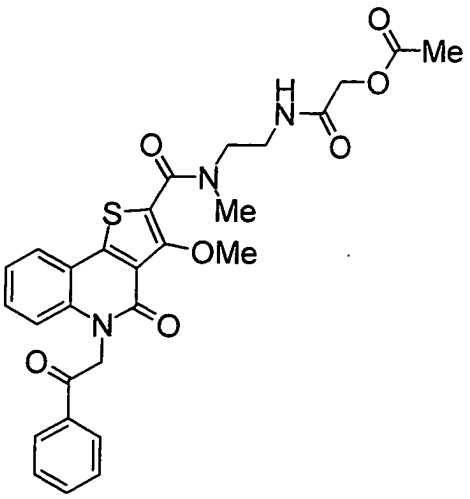


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.512 mmol)以及 1-(胺基甲基)環己醇(110 mg, 0.666 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(235 mg, 92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 504

製造乙酸 2-({2-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]乙基}胺基)-2-酮基乙酯



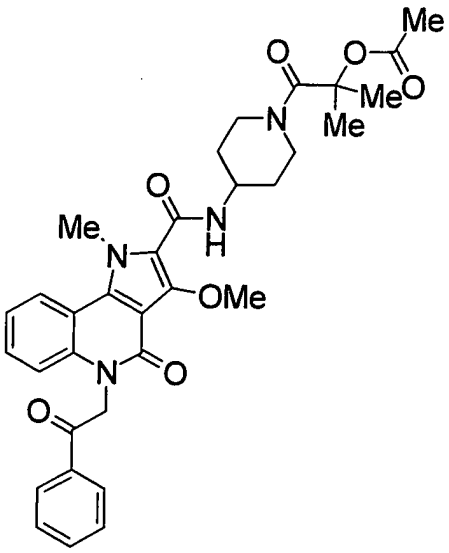
於冰冷卻下，在實施例103化合物(150 mg, 0.31 mmol)以及三乙基胺(69 mg, 0.68 mmol)之THF溶液(10 mL)中添加乙醯氧基乙醯氯(46 mg, 0.34 mmol)。在室溫攪拌1小時後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇)=50/1)純化而獲得白色固體。將白色固體從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(140 mg, 82%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例505

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基

-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-1,1-二甲基-2-酮基乙酯

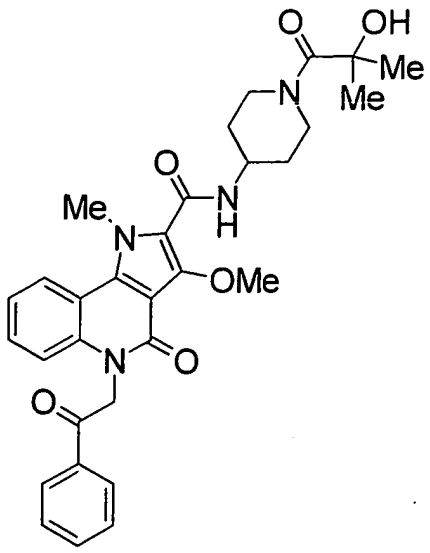


依實施例504之相同方法，從實施例77化合物(200 mg, 0.423 mmol)以及2-氯-1,1-二甲基-2-酮基乙酸乙酯(63.0 μL, 0.440 mmol)獲得呈無色油之標題化合物。

^{1}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).

實施例506

製造 N-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

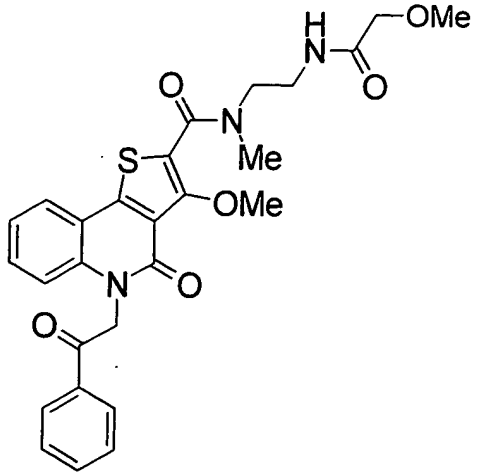


依實施例508之相同方法，從實施例505化合物、8N 氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)以及乙醇(12 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(123 mg, 55%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.33 (6 H, s), 1.40-1.60 (2 H, m), 1.80-1.95 (2 H, m), 2.75-3.45 (2 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00-4.20 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.20-4.80 (2H, m), 5.39 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29-7.39 (2 H, m), 7.45-7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, J = 7.5 Hz), 7.73-7.79 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.15-8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, d, J = 8.3, 1.4 Hz).

實施例 507

製造 3-甲氧基-N-{2-[(甲氧基乙醯基)胺基]乙基}-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

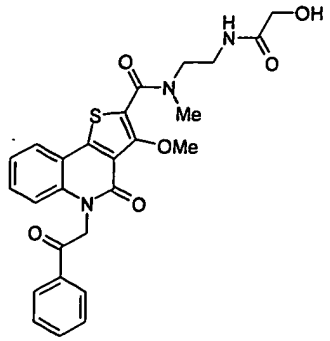


於冰冷卻下，在實施例 103 化合物(100 mg, 0.21 mmol)以及三乙基胺(46 mg, 0.45 mmol)之 THF 溶液(10 mL)中添加甲氧基乙醯氯(25 mg, 0.23 mmol)。在室溫攪拌 2 小時後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇)=50/1)純化而獲得白色固體。將白色固體從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(61 mg, 56%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 508

製造 N-{2-[(羥基乙醯基)胺基]乙基}-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

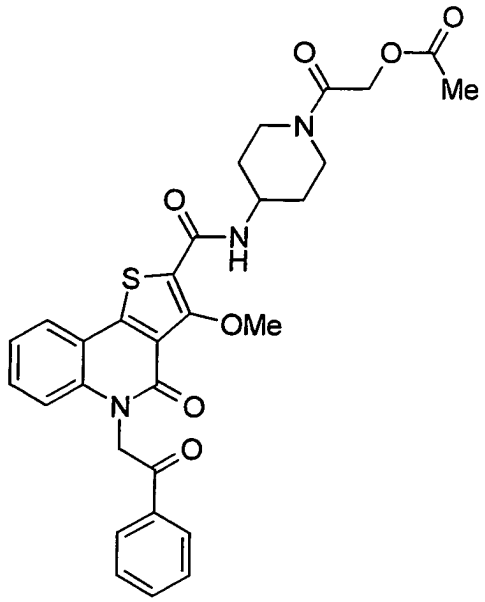


將實施例 504 化合物(120 mg, 0.22 mmol)以及 4N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)之 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)混合溶液於室溫攪拌 2 小時，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將粗製固體從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(65 mg, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 509

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

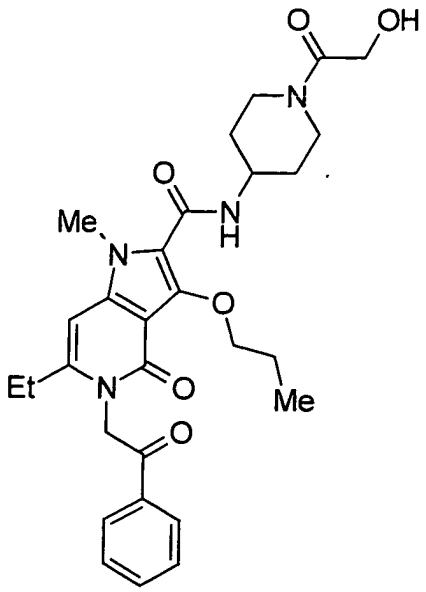


依實施例 123 之相同方法，從實施例 105 化合物(620 mg, 1.20 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(429 mg, 56%)

^{1}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).

實施例 510

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-丙氧基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

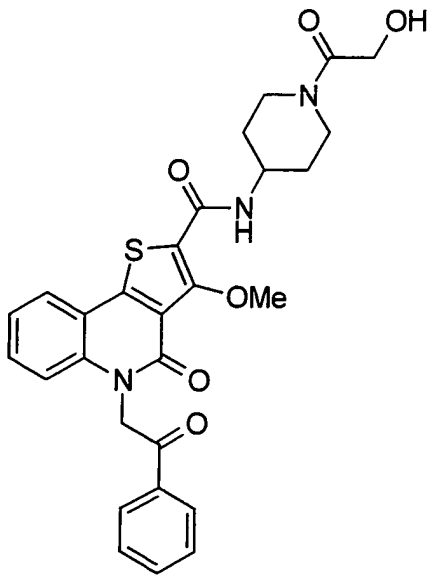


依實施例 140 之相同方法，自參考例 173 化合物(198 mg, 0.50 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(199 mg, 74%)。

^{1}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).

實施例 511

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

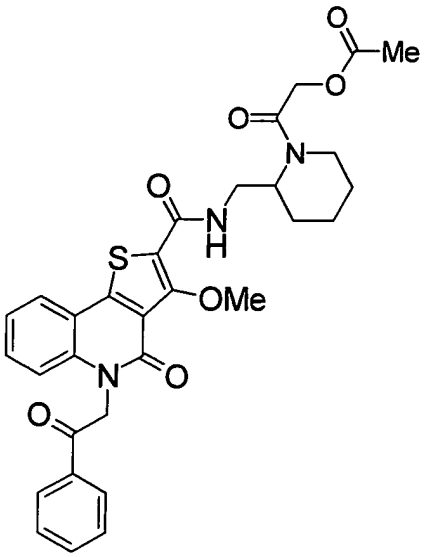


在實施例 509 化合物(200 mg, 0.35 mmol)之 THF(3.2 mL)-乙醇(11 mL)混合溶液中添加 8N 氫氧化鈉水溶液(1.6 mL, 13 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物以 2N 鹽酸中以及，且以乙酸乙酯-THF 混合溶劑萃取。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及進行胺基矽膠過濾。將濾液於減壓下濃縮，且將殘餘物從 THF-乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(93 mg, 50%)。

^{1}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).

實施例 512

製造乙酸 2-{2-[({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯



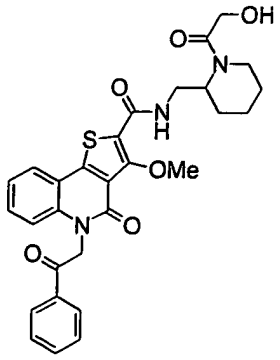
依實施例 123 之相同方法，從實施例 84 化合物(500 mg, 0.95 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(142 mg, 1.04 mmol)獲得呈無色油之標題化合物。

^{1}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).

實施例 513

製造 N-{[1-(羥基乙醯基)哌啶-2-基]甲基}-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹

啉-2-甲醯胺

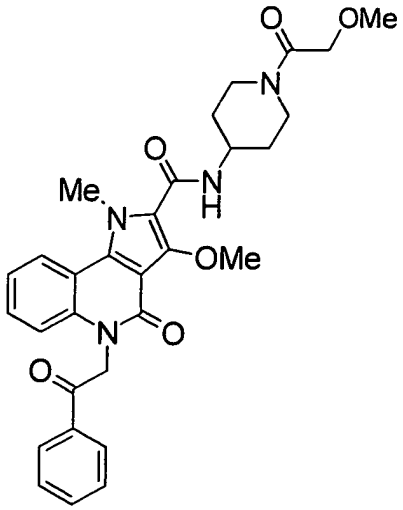


依實施例 508 之相同方法，從實施例 512 化合物(200 mg, 0.34 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(109 mg, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 514

製造 3-甲氧基-N-[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

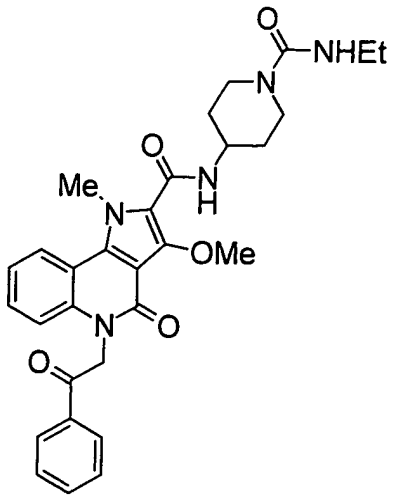


依實施例 507 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.423 mmol)以及甲氧基乙醯氯(40.3 μL, 0.440 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(159 mg, 73%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.35-1.65 (2 H, m), 1.80-2.00 (2 H, m), 2.80-2.95 (1 H, m), 3.05-3.25 (1 H, m), 3.30 (3 H, s), 3.65-3.85 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00-4.25 (4 H, m), 4.31 (3 H, s), 5.97 (2 H, s), 7.29-7.39 (2 H, m), 7.45-7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 7.73-7.79 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.15-8.18 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

實施例 515

製造 N-[1-(乙基胺甲醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



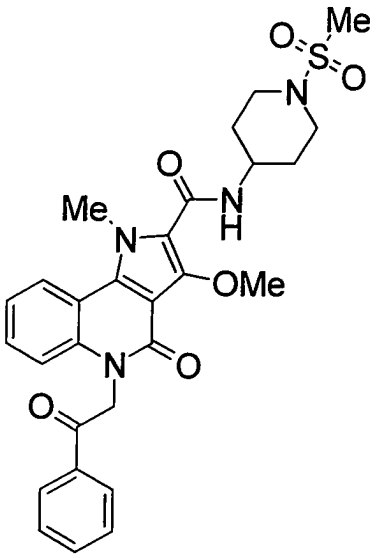
於 0℃，在實施例 77 化合物(200 mg, 0.423 mmol)以及 THF(10 mL)之混合物中添加異氰酸乙酯(101 μL, 1.27 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水以及飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之固體從乙酸乙酯-THF 再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(172 mg, 75%)。

^{1}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).

實施例 516

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]-4-

酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

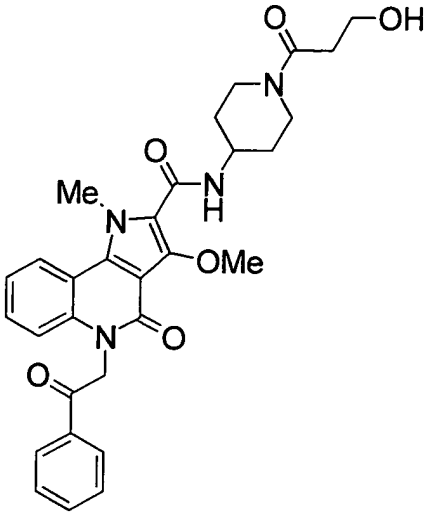


於 0℃時，在實施例 77 之化合物(200 mg, 0.423 mmol)、三乙基胺(423 μL, 3.18 mmol)以及 THF(10 mL)之混合物中添加甲烷磺醯氯(98.3 μL, 1.27 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水以及飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之固體從乙酸乙酯再結晶而得呈白色粉末之標題化合物(141 mg, 61%)。

^{1}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).

實施例 517

製造 N-[1-(3-羥基丙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



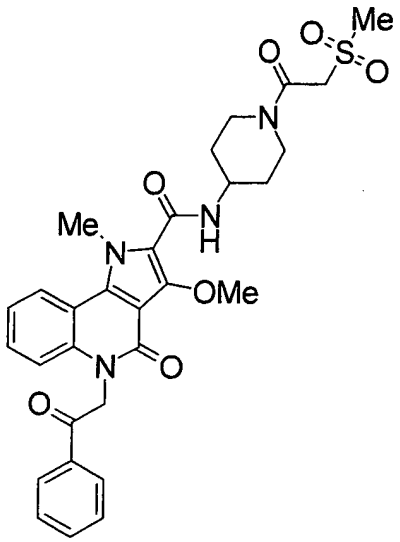
於 0℃時，在實施例 77 化合物(200 mg, 0.423 mmol)、三乙基胺(423 μL, 3.18 mmol)以及 THF(10 mL)之混合物中添加β-丙內酯(39.9 μL, 0.635 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水以及飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之固體從乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(70.0 mg, 30%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.30-1.60 (2 H, m), 1.80-2.00 (2 H, m), 2.45-2.55 (2 H, m), 2.80-2.90 (1 H, m), 3.15-3.25 (1 H, m), 3.61-3.70 (2 H, m), 3.80-3.95 (1 H, m), 3.97 (3 H, s), 4.00-4.15 (1 H, m), 4.15-4.35 (1 H, m), 4.31 (3H, s), 4.51 (1 H, t, J=5.4

Hz), 5.97 (2 H, s), 7.29-7.39 (2 H, m), 7.45-7.50 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, J =7.5 Hz), 7.73-7.79 (1 H, m), 7.94 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.15-8.22 (2 H, m), 8.37 (1 H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz).

實施例 518

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-{1-[(甲基磺醯基)乙醯基]哌啶-4-基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

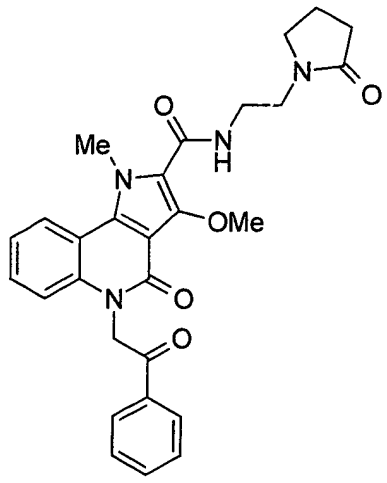


於冰冷卻下，在實施例 77 化合物(200 mg, 0.423 mmol)、(甲基磺醯基)乙酸(76.0 mg, 0.550 mmol)以及 HOBt (85.8 mg, 0.635 mmol)之 DMF 溶液(4 mL)中添加 WSCD(122 mg, 0.635 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之固體從乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(60.3 mg, 24%)。

^{1}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), 4.30 (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).

實施例 519

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[2-(2-酮基吡咯啶-1-基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



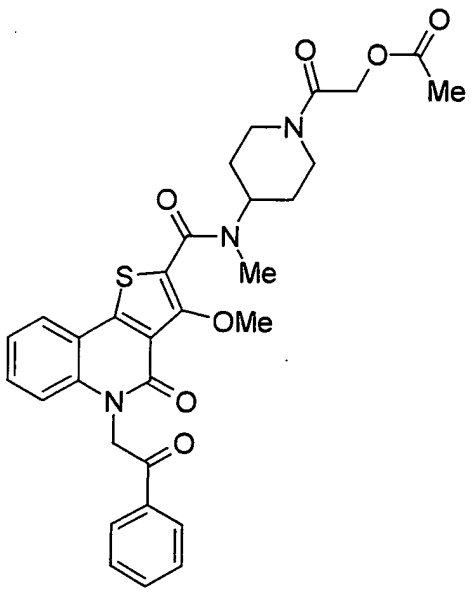
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)、1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮(72 mg, 0.56 mmol)、HOBt(89 mg, 0.66 mmol)、WSCD(127 mg, 0.66 mmol)以及 DMF(6.0 mL)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(153 mg, 60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 520

製造乙酸 2-{4-[{[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯

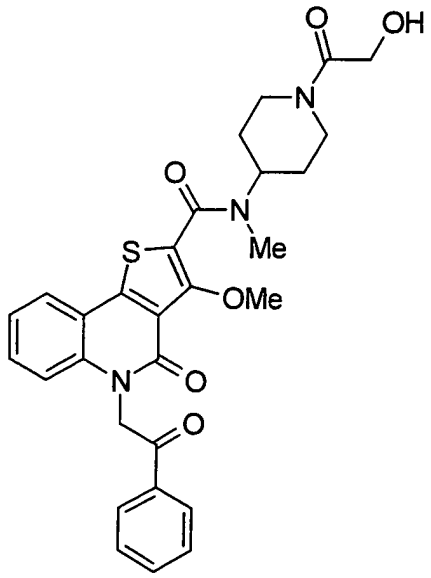


依實施例 73 之相同方法，自參考例 7 化合物(500 mg, 1.3 mmol)以及 4-(甲基胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(327 mg, 1.5 mmol)獲得 N-甲基-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺鹽酸鹽，且接著依實施例 500 以及 130 之相同方法獲得呈白色固體之標題化合物(182 mg, 24%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.59-1.91 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.57-2.77 (1H, m), 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).

實施例 521

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



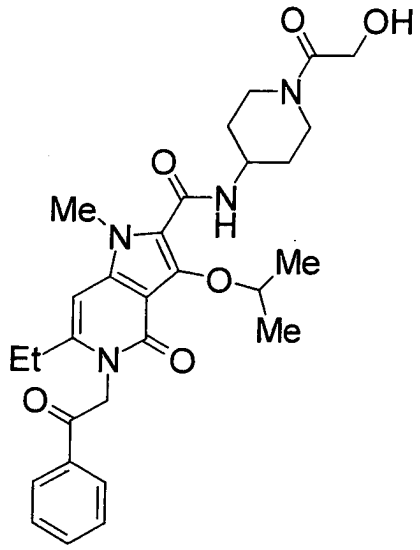
依實施例 511 之相同方法，自參考例 520 化合物(187 mg, 0.32 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.6 mL)、THF(3.2 mL)以及乙醇(11 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(115 mg, 66%)。

^{1}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).

實施例 522

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



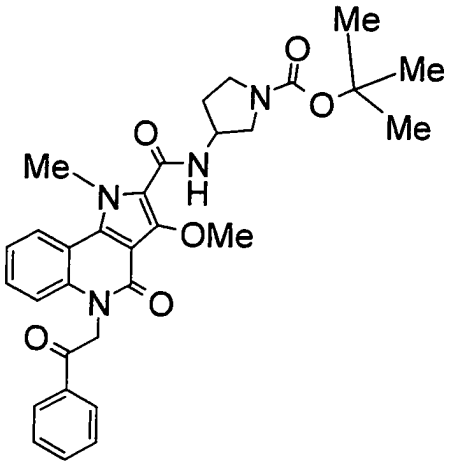
依實施例 140 之相同方法，自參考例 174 化合物(188 mg, 0.50 mmol)獲得呈無色粉末之標題化合物(237 mg, 88%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 523

製造 3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



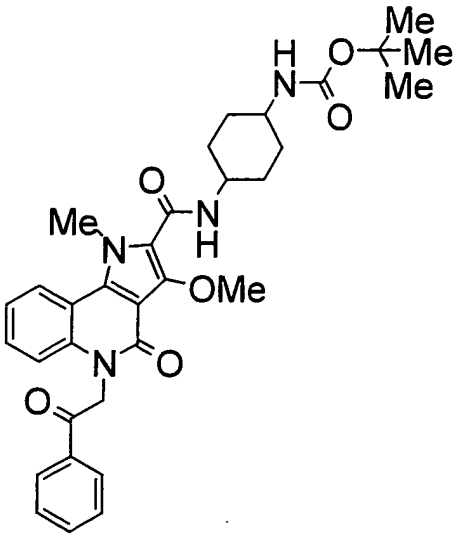
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(400 mg, 1.02 mmol)以及 3-胺基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(248 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.41 (9 H, s), 1.87-2.02 (1 H, m), 2.05-2.19 (1 H, m, J = 14.7 Hz), 3.19-3.46 (3 H, m), 3.48-3.61 (1 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.30 (3 H, s), 4.40-4.52 (1 H, m), 5.97 (2 H, s), 7.27-7.41 (2 H, m), 7.44-7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, J =7.6 Hz), 7.72-7.80 (1 H, m), 8.11-8.22 (3 H, m), 8.37 (1 H, dd, J = 8.3, 1.1 Hz).

實施例 524

製造[4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基

乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己基]胺甲酸第三丁酯

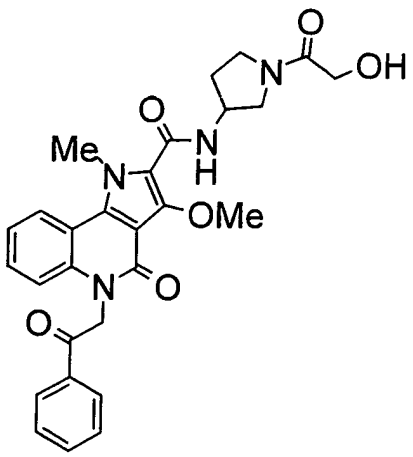


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(400 mg, 1.02 mmol)以及(4-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(285 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物。

^{1}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).

實施例525

製造 N-[1-(羥基乙醯基)吡咯啶-3-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



將實施例 523 之化合物、乙酸乙酯(2 mL)以及 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(2 mL)之混合物於室溫攪拌 1 小時。將混合物於減壓下濃縮，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且將混合物以乙酸乙酯萃取。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮，以獲得呈白色粉末之 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-吡咯啶-3-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(153 mg, 27%)。

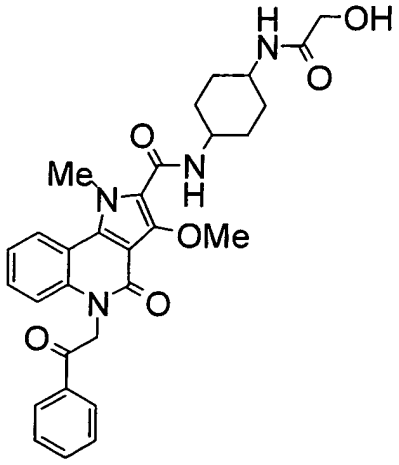
於 0℃時，在所獲得之 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-吡咯啶-3-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(153 mg, 0.327 mmol)、三乙基胺(99.7 μL, 0.720 mmol)以及 THF(3 mL)之混合物中添加乙醯氧基乙醯氯(38.7 μL, 0.360 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水以及飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之油溶於 THF(4 mL)以及乙醇(12 mL)中，添加 8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反

應混合物以水稀釋，以 1N 鹽酸(8.5 mL)酸化，以及以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/甲醇=10/0 至 9/1)純化。將所得之固體從乙酸乙酯-THF 再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(121 mg, 72%)。

^{1}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).

實施例 526

製造 N-{4-[(羥基乙醯基)胺基]環己基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

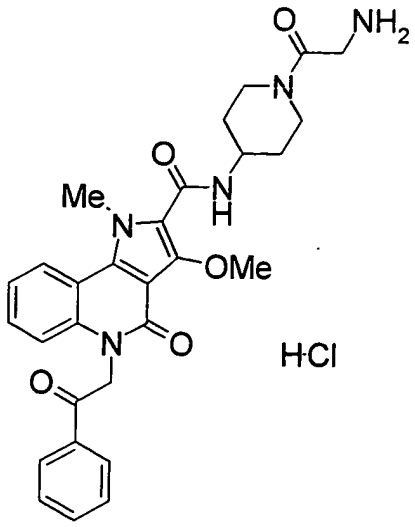


於 0℃時，在實施例 88 化合物(190 mg, 0.363 mmol)、三乙基胺(151 μL, 1.09 mmol)以及 THF(7 mL)之混合物中

添加乙醯氧基乙醯氯(46.9 μL, 0.436 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水以及飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之油溶於 THF(2.5 mL)以及乙醇(5 mL)中，添加 8N 氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)並將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物以水稀釋，以 1N 鹽酸(4.5 mL)酸化，以及以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/THF=10/0 至 0/10)純化。將所得之固體從乙酸乙酯-THF 再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(91.1 mg, 46%)。^{1}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).

實施例 527

製造 N-(1-甘胺醯基哌啶-4-基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



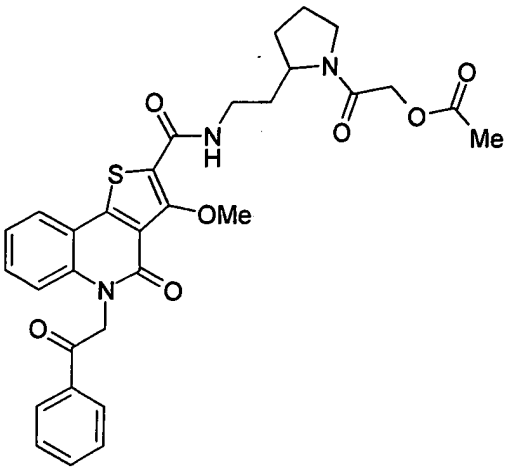
於冰冷卻下，在實施例 77 化合物(250 mg, 0.529 mmol)、N-Boc-甘胺酸(111 mg, 0.635 mmol)以及 HOBt(107 mg, 0.794 mmol)之 DMF 溶液(5 mL)中添加 WSCD(152 mg, 0.794 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，且於減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(2 mL)中，添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(2 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1 小時。藉由過濾收集沉澱之固體，以乙酸乙酯洗滌，且從乙醇-乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(236 mg, 79%)。

^{1}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).

實施例 528

製造乙酸 2-{2-[2-({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)乙基]吡咯啶-1-基}-2-酮基乙酯



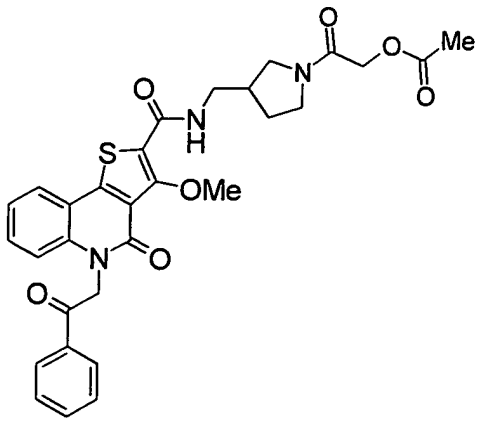
依實施例 504 之相同方法，從實施例 82 化合物(200 mg, 0.38 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(57 mg, 0.42 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(200 mg, 89%)。

^{1}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).

實施例 529

製造乙酸 2-{3-[({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基

乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-2-酮基乙酯

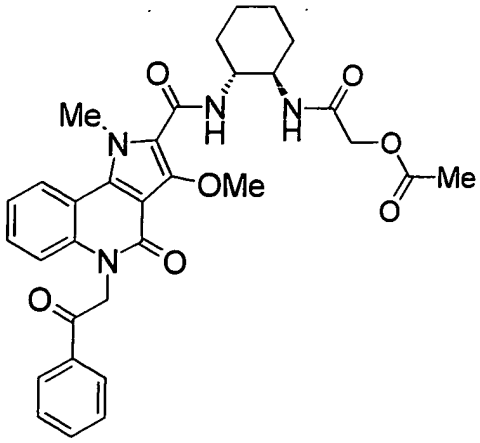


依實施例 504 之相同方法，從實施例 669 化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(87 mg, 0.86 mmol)獲得白色固體之標題化合物(160 mg, 71%)。

^{1}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).

實施例 530

製造乙酸 2-{[反式-2-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己基]胺基}-2-酮基乙酯

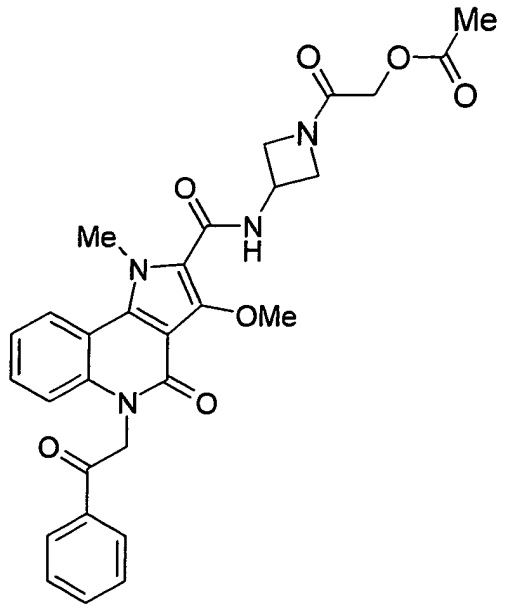


依實施例 504 之相同方法，從實施例 85 化合物(200 mg, 0.38 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(63 mg, 0.46 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(190 mg, 85%)。

^{1}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).

實施例 531

製造乙酸 2-[3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)氮雜環丁烷-1-基]-2-酮基乙酯

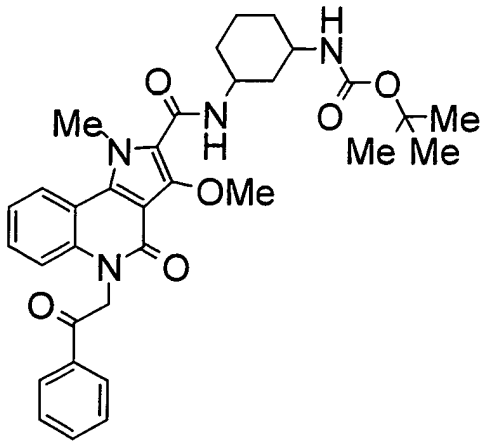


依實施例 123 之相同方法，自參考例 670 化合物(610 mg, 1.12 mmol)獲得呈白色粉末之 N-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽(600 mg)。依實施例 504 之類似方法，從所獲得之白色粉末獲得呈白色固體之標題化合物(121 mg, 17%)。

^{1}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).

實施例 532

製造[3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己基]胺甲酸第三丁酯

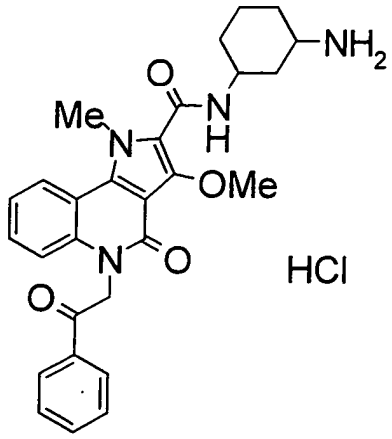


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(400 mg, 1.02 mmol)以及(3-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(285 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(395 mg, 66%)。

^{1}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).

實施例 533

製造 N-(3-胺基環己基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

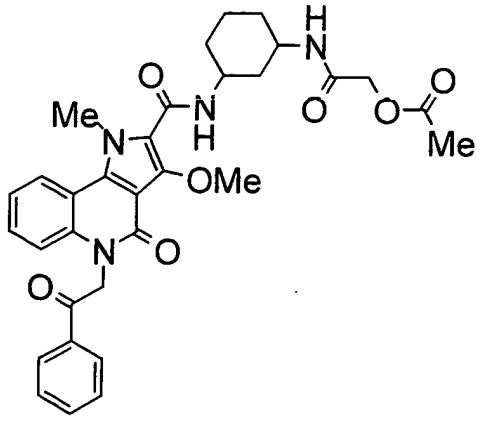


在實施例 532 化合物(380 mg, 0.648)以及乙酸乙酯(4 mL)之混合物中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4 mL)，且將混合物於室溫攪拌 2 小時。藉由過濾收集沉澱之固體，且以乙酸乙酯洗滌而獲得呈白色粉末之標題化合物(305 mg, 90%)。

^{1}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).

實施例 534

製造 2-{[3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己基]胺基}-2-酮基乙酸乙酯

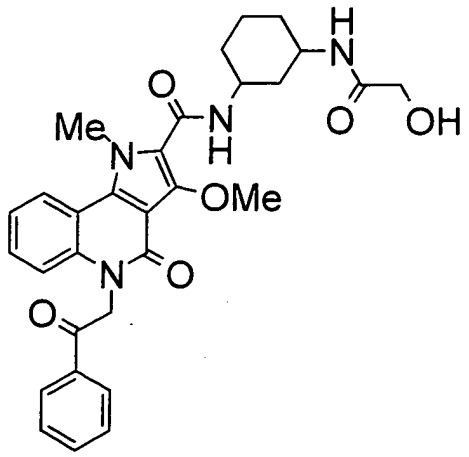


依實施例 504 之相同方法，從實施例 533 化合物(285 mg, 0.546 mmol)以及乙醯氧基乙醯氯(70.4 μL, 0.655 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(223 mg, 70%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.06-1.48 (4H, m), 1.67-1.93 (3H, m), 2.00-2.12 (4H, m), 3.59-3.76 (1H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 3.95 (2.7H, s), 4.03 (0.3H, s), 4.29 (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).

實施例 535

製造 N-{3-[(羥基乙醯基)胺基]環己基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

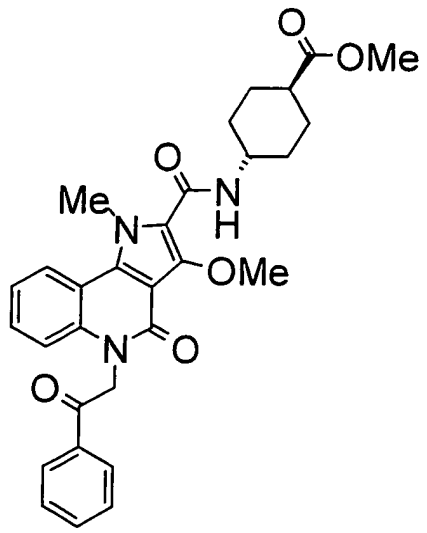


依實施例 508 之相同方法，從實施例 534 化合物(200 mg, 0.34 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)、THF(2.5 mL)以及乙醇(5 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(173 mg, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.12-1.50 (4H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 3.65-3.91 (4H, m), 3.95 (2.7H, s), 4.06 (0.3H, s), 4.30 (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).

實施例 536

製造反式-4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己烷羧酸甲酯

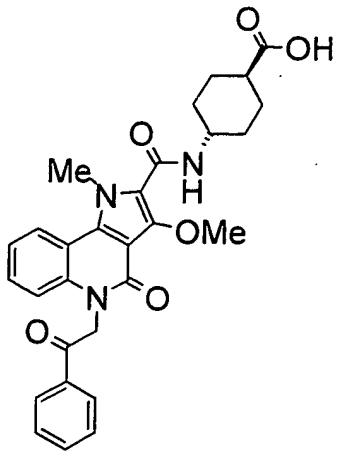


依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(500 mg, 1.28 mmol)、三乙基胺(230 μL, 1.66 mmol)以及反式-4-胺基環己烷羧酸甲酯鹽酸鹽(321 mg, 1.66 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(535 mg, 79%)。

^{1}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).

實施例 537

製造反式-4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己烷羧酸

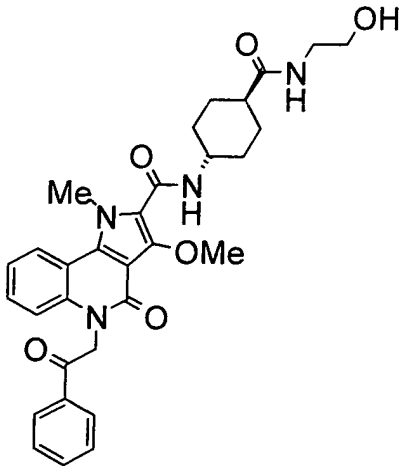


將實施例 536 化合物(300 mg, 0.566 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)以及乙醇(7 mL)之混合物於室溫攪拌 6 小時。將反應混合物以 6N 鹽酸(1.5 mL)酸化，且藉由過濾收集沉澱之固體。將所得之固體以水洗滌，且於減壓下濃縮而獲得呈白色粉末之標題化合物(225 mg, 81%)。

^{1}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).

實施例 538

製造 N-{反式-4-[(2-羥基乙基)胺甲醯基]環己基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

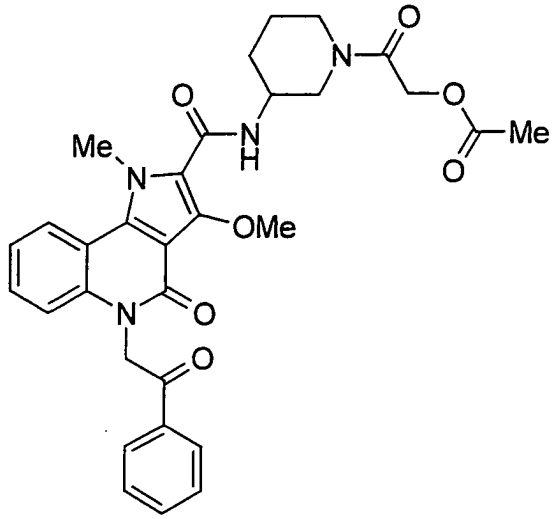


於冰冷卻下，在實施例 537 化合物(215 mg, 0.417 mmol)、2-胺基乙醇(32.5 μL, 0.542 mmol)以及 HOBt(84.6 mg, 0.626 mmol)之 DMF 溶液(5 mL)中添加 WSCD(120 mg, 0.626 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/甲醇=10/0 至 8/2)純化。將所得之固體從乙酸乙酯-THF 再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(131 mg, 56%)。

^{1}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).

實施例 539

製造乙酸 2-[3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

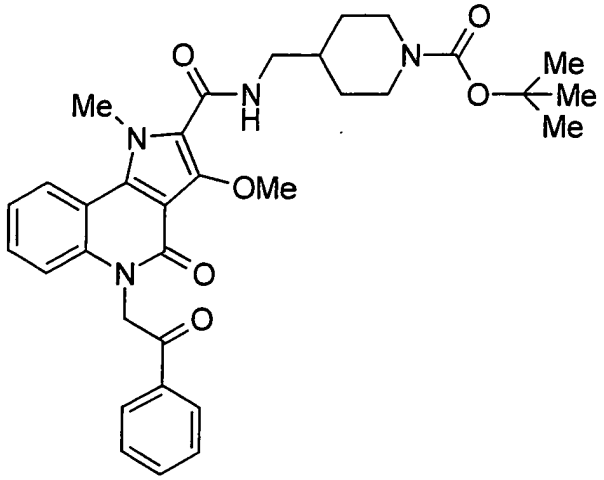


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(500 mg, 1.3 mmol)、3-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(257 mg, 1.3 mmol)、HOBt(203 mg, 1.5 mmol)、WSCD(294 mg, 1.5 mmol)、DMF(15 mL)、4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.0 mL)、THF(4.0 mL)、甲醇(4.0 mL)、乙醯氧基乙醯氯(0.098 mL, 0.91 mmol)、三乙基胺(0.28 mL, 2.0 mmol)以及 THF(16 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(284 mg, 39%)。

^{1}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).

實施例 540

製造 4-[({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

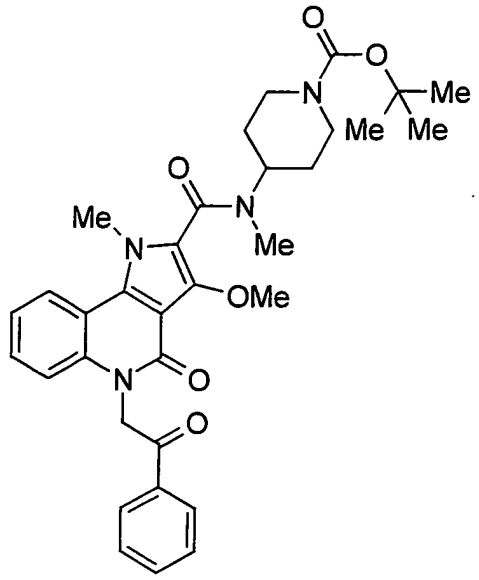


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(500 mg, 1.3 mmol)、4-(胺基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(302 mg, 1.4 mmol)、HOBt(208 mg, 1.5 mmol)、WSC(294 mg, 1.5 mmol)以及 DMF(15 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(521 mg, 69%)。

^{1}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).

實施例 541

製造 4-[{[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯



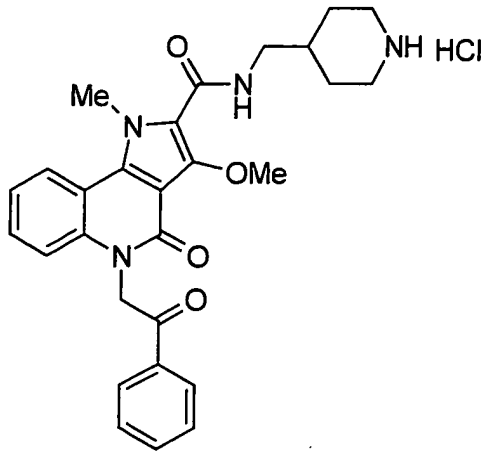
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(500 mg, 1.3 mmol)、4-(甲基胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(274 mg, 1.3 mmol)、HOBt(208 mg, 1.5 mmol)、WSCD(294 mg, 1.5 mmol)以及 DMF(15 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(565 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.52 (9 H, 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).

實施例 542

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)

-N-(哌啶-4-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

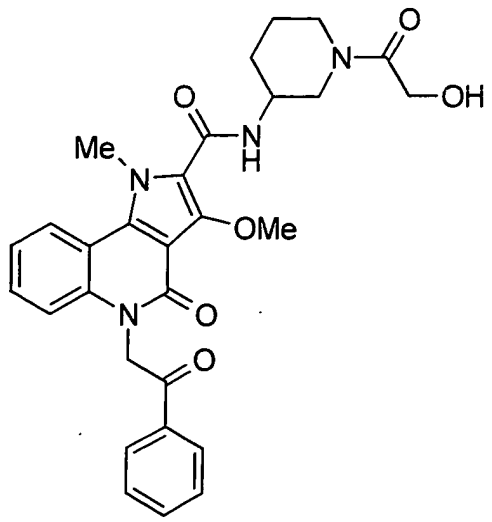


將實施例 540 化合物(500 mg, 0.85 mmol)以及 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.0 mL)之 THF(4.0 mL)-甲醇(4.0 mL)混合溶液於室溫攪拌 2 小時。添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.0 mL)以及甲醇(8.0 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，且從甲醇-乙醚再濃縮而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(356 mg, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 543

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-3-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

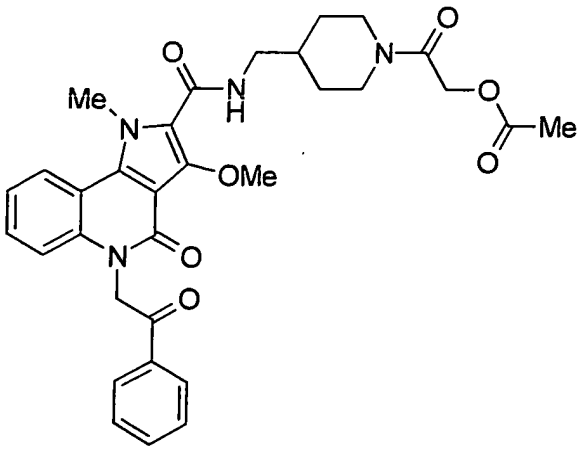


依實施例 511 之相同方法，從實施例 539 化合物(174 mg, 0.30 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.6 mL)、THF(3.2 mL)以及乙醇(11 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(69 mg, 43%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 544

製造乙酸 2-{4-[({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯



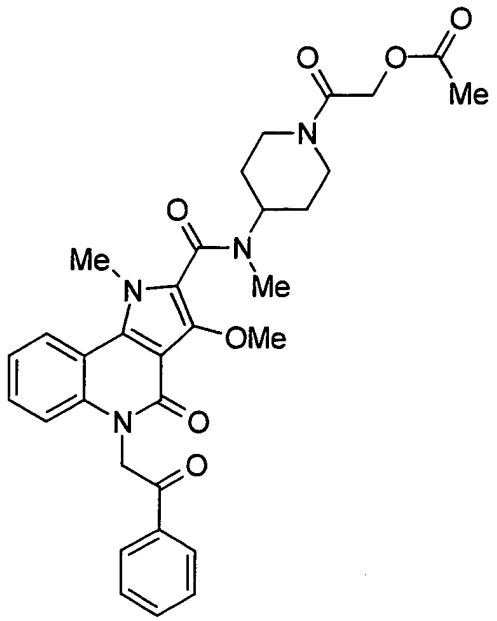
於冰冷卻下，在實施例542化合物(400 mg, 0.76 mmol)以及三乙基胺(0.29 mL, 2.1 mmol)之THF溶液(17 mL)中添加乙醯氧基乙醯氯(0.10 mL, 0.95 mmol)，且將混合物於室溫攪拌4小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及過濾通過胺基矽膠。將濾液濃縮，且將殘餘物從乙醇-己烷再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(321 mg, 71%)。

^{1}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).

實施例545

製造乙酸 2-{4-[{[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基

-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}(甲基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯



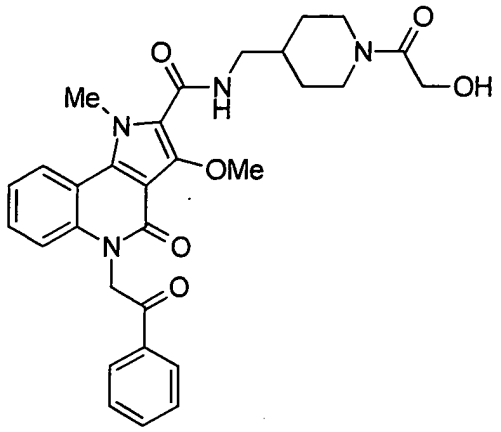
依實施例 123 之相同方法，從實施例 541 化合物(565 mg, 0.96 mmol)、4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.0 mL)、THF(4.0 mL)、甲醇(4.0 mL)、乙醯氧基乙醯氯(0.077 mL, 0.71 mmol)、三乙基胺(0.22 mL, 1.6 mmol)以及 THF(13 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(226 mg, 40%)。

^{1}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).

實施例 546

製造 N-{[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]甲基}-3-甲氧基-1-

甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

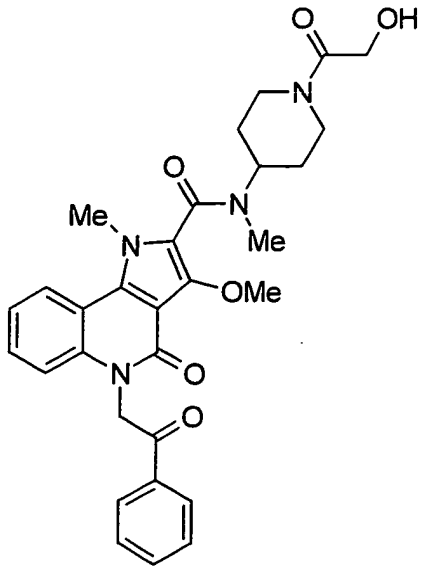


依實施例 511 之相同方法，從實施例 544 化合物(200 mg, 0.34 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.8 mL)、THF(3.6 mL)以及乙醇(13 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(77 mg, 41%)。

^{1}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).

實施例 547

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-N,1-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

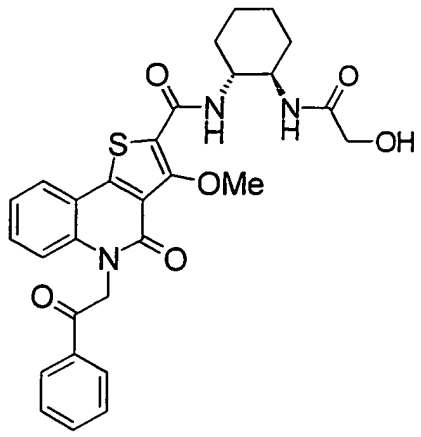


依實施例 511 之相同方法，從實施例 545 化合物(205 mg, 0.35 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1.8 mL)、THF(3.6 mL)以及乙醇(13 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(117 mg, 62%)。

^{1}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).

實施例 548

製造 N-{反式-2-[(羥基乙醯基)胺基]環己基}-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

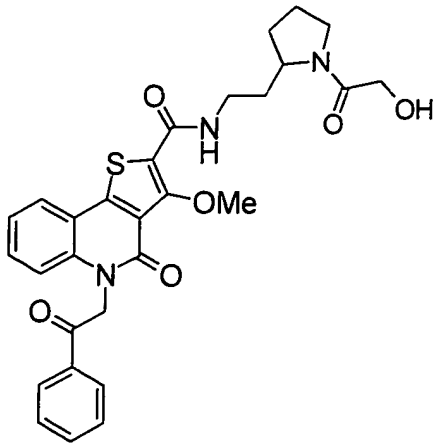


依實施例 508 之相同方法，從實施例 530 化合物(150 mg, 0.26 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(88 mg, 58%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 549

製造 N-{2-[1-(羥基乙醯基)吡咯啶-2-基]乙基}-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

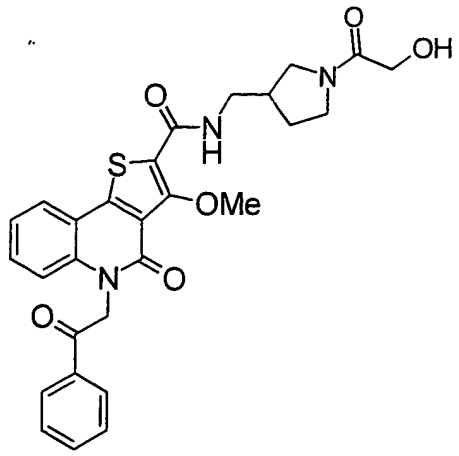


依實施例 508 之相同方法，從實施例 528 化合物(150 mg, 0.25 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(70 mg, 51%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 550

製造 N-{[1-(羥基乙醯基)吡咯啶-3-基]甲基}-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

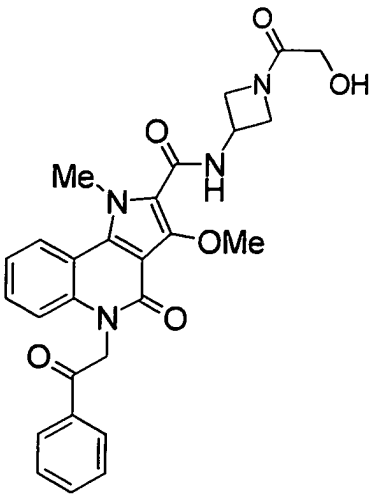


依實施例 508 之相同方法，從實施例 529 化合物(120 mg, 0.20 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(31 mg, 29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 551

製造 N-[1-(羥基乙醯基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

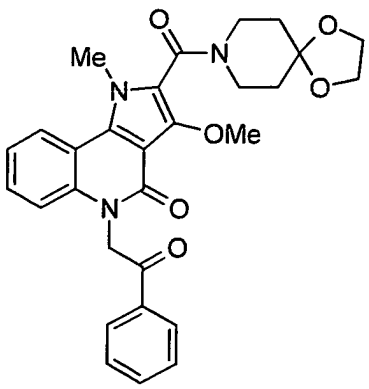


依實施例 508 之相同方法，從實施例 531 化合物(100 mg, 0.18 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(58 mg, 64%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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, dd, J = 8.1, 0.9 Hz).

實施例 552

製造 2-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基羰基)-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮

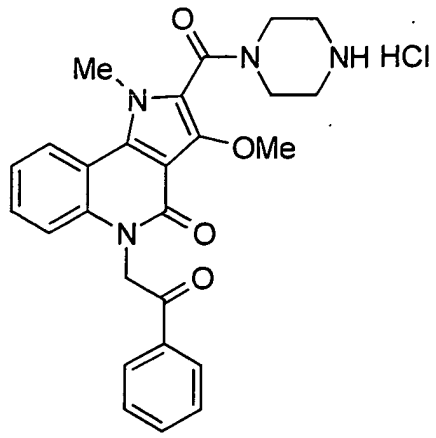


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(350 mg, 0.90 mmol)、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(154 mg, 1.1 mmol)、HOBt(146 mg, 1.1 mmol), WSCD(206 mg, 1.1 mmol)以及 DMF(10 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(279 mg, 60%)。

^{1}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).

實施例553

製造3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-(哌啡-1-基羰基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮 鹽酸鹽

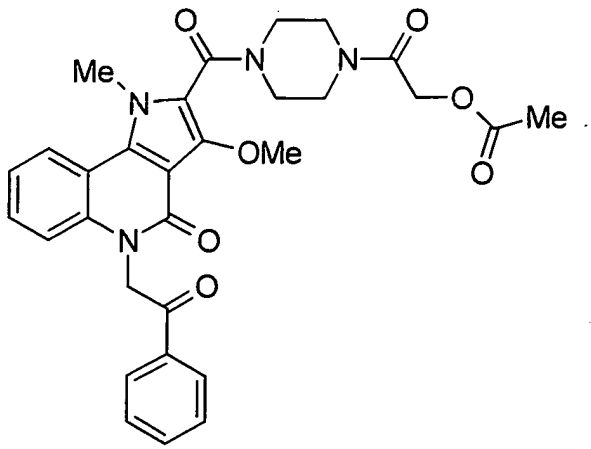


依實施例 542 之相同方法，從實施例 680 化合物(571 mg, 1.0 mmol)、4N 鹽酸乙酸乙酯溶液(11 mL)、乙酸乙酯(8.0 mL)以及甲醇(8.0 mL)獲得呈淡黃色之標題化合物(478 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：3.07-3.27 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.81-3.96 (5H, 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).

實施例 554

製造乙酸 2-(4-{[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}哌啡-1-基)-2-酮基乙酯

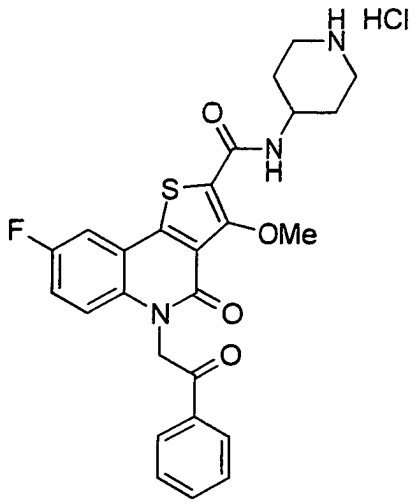


依實施例 544 之相同方法，從實施例 553 化合物(300 mg, 0.61 mmol)、乙醯氧基乙醯氯(0.081 mL, 0.76 mmol)、三乙基胺(0.23 mL, 1.7 mmol)以及 THF(13 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(34 mg, 10%)。

^{1}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).

實施例 555

製造 8-氟-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

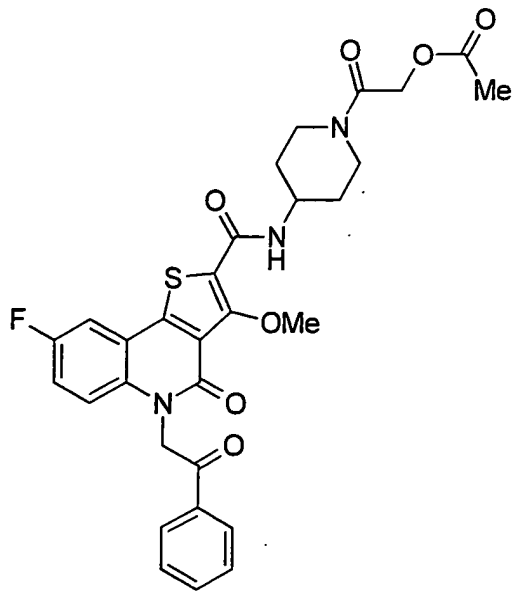


依實施例 542 之相同方法，從實施例 673 化合物(452 mg, 0.76 mmol)、4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(6.0 mL)、THF(4.0 mL)以及甲醇(4.0 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(335 mg, 83%)。

^{1}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).

實施例 556

製造乙酸 2-[4-({[8-氟-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

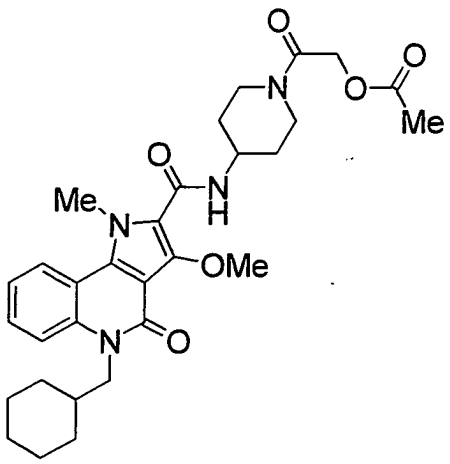


依實施例 544 之相同方法，從實施例 555 化合物(180 mg, 0.34 mmol)、乙醯氧基乙醯氯(0.046 mL, 0.42 mmol)、三乙基胺(0.13 mL, 0.93 mmol)以及 THF(7.5 mL)獲得呈白色固體之標題化合物(161 mg, 80%)。

^{1}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), 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).

實施例 557

製造乙酸 2-[4-({[5-(環己基甲基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

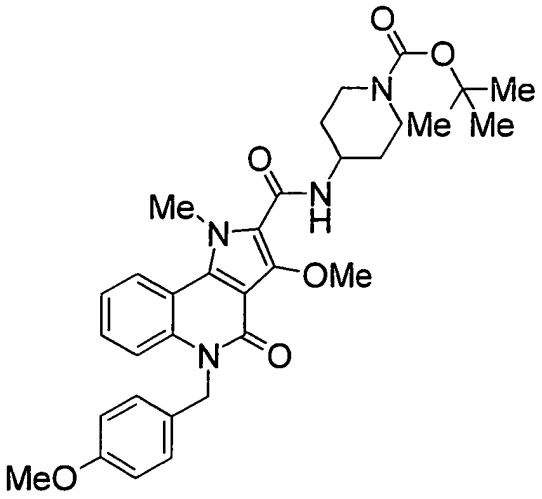


將實施例 672 化合物(110 mg, 0.24 mmol)、溴甲基環己烷(108 mg, 0.60 mmol)、碳酸鉀(72 mg, 0.60 mmol)以及 DMF(3 mL)之混合物於 80℃攪拌 24 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化而獲得呈無色油之標題化合物(34 mg, 16%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 558

製造 4-({[3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

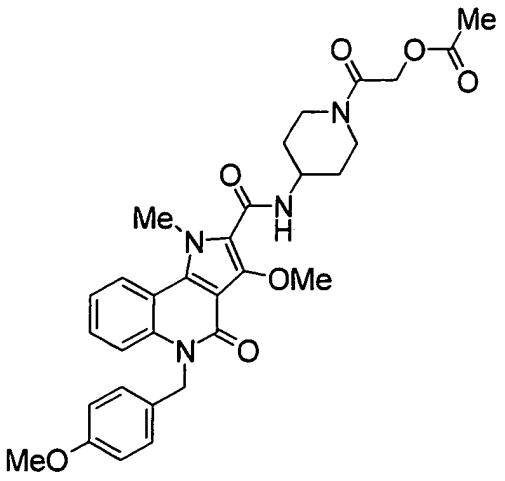


依實施例 25 之相同方法，自參考例 107 化合物(5.65 g, 14.4 mmol)以及 1-Boc-4-胺基哌啶(5.77 g, 28.80 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(6.09 g, 74%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 559

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

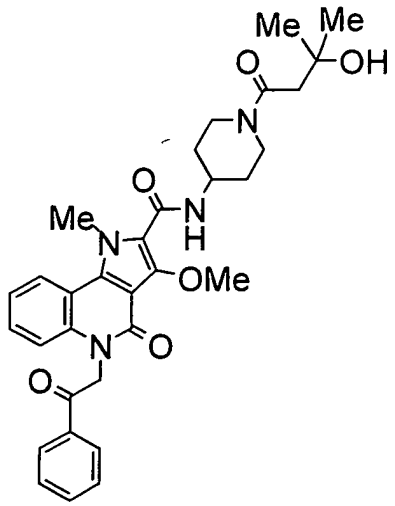


依實施例 123 之相同方法，從實施例 681 化合物(440 mg, 0.87 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(360 mg, 73%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 560

製造 N-[1-(3-羥基-3-甲基丁醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

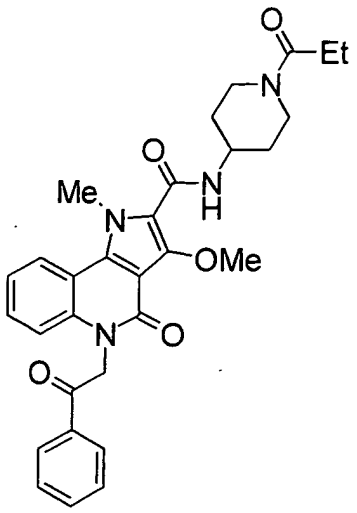


依實施例 518 之相同方法，從實施例 77 化合物(150 mg, 0.317 mmol)以及 3-羥基-3-甲基丁酸(45.0 mg, 0.381 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(109 mg, 60%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 561

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-丙醯基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

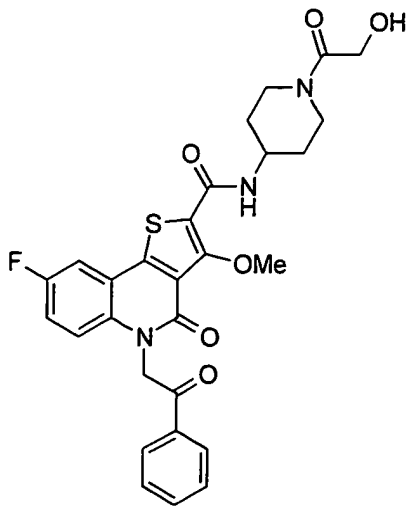


依實施例 123 之相同方法，從實施例 77 化合物(100 mg, 0.212 mmol)以及丙醯氯(20.2 μL, 0.233 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(90.2, 81%)。

^{1}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).

實施例 562

製造 8-氟-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

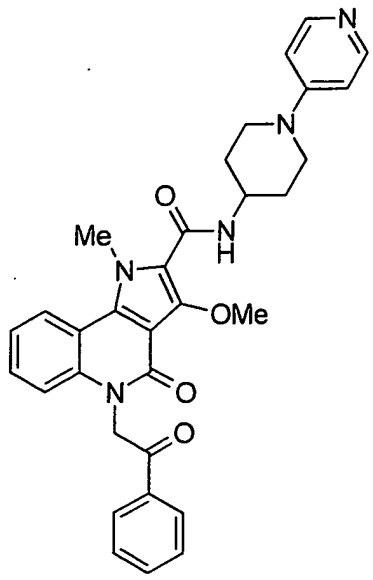


依實施例 511 之相同方法，從實施例 556 化合物(164 mg, 0.28 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(59 mg, 39%)。

^{1}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).

實施例 563

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-4-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

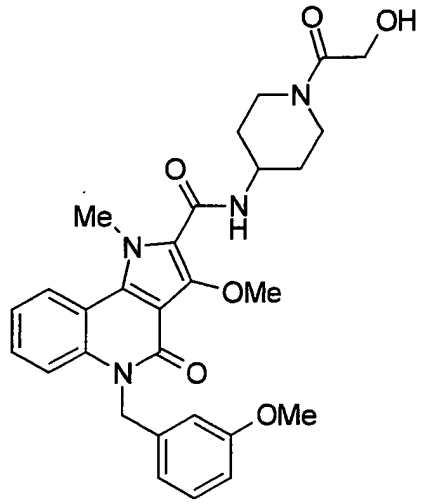


於冰冷卻下，在參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)、1-吡啶-4-基哌啶-4-胺鹽酸鹽(128 mg, 0.51 mmol)以及 HOBt(83 mg, 0.61 mmol)之 DMF 溶液(5.0 mL)中添加 WSCD(118 mg, 0.61 mmol)以及三乙基胺(0.23 ml, 1.6 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 67 小時。將反應混合物以鹽水稀釋，且以乙酸乙酯萃取四次。合併萃取物，且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=40/6 至 100/0)純化，且從 THF 再結晶而獲得呈淡紫色固體之標題化合物(121 mg, 43%)。

^{1}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).

實施例 564

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-5-(3-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



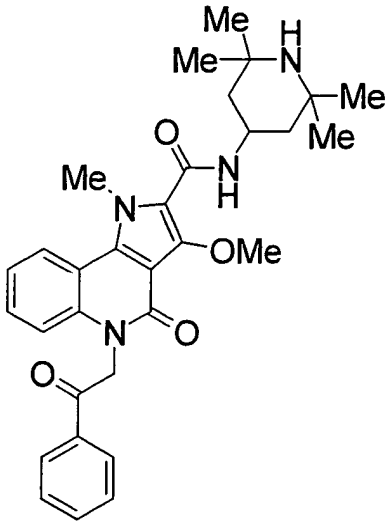
將實施例 672 化合物(110 mg, 0.24 mmol)、3-甲氧基苯甲基氯化物(150 mg, 0.96mmol)、碳酸鉀(55 mg, 0.40 mmol)以及 DMF(5 mL)之混合物於 80℃攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯-乙酸乙酯/甲醇=10/1)純化，且從乙酸乙酯-己烷再析出而獲得呈白色粉末之標題化合物(14 mg, 10%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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. 34 (1H, d, J = 8.4 Hz).

實施例 565

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

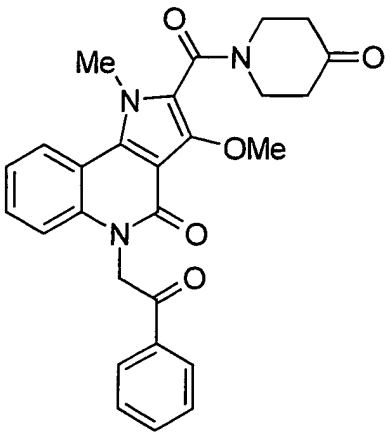


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(400 mg, 1.02 mmol)以及 4-胺基-2,2,6,6-四甲基哌啶(320 mg, 2.04 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(410 mg, 76%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 566

製造 3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-2-[(4-酮基哌啶-1-基)羰基]-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮

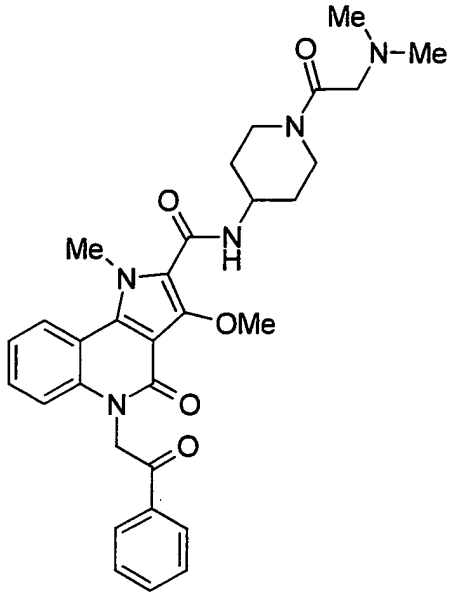


將實施例 552 化合物(285 mg, 0.55 mmol)以及 5N 鹽酸(3.0 mL)之 THF 溶液(6.0 mL)於室溫攪拌 2 小時。添加 5N 鹽酸(1.5 mL)，且將混合物於室溫攪拌 3.5 小時並且於減壓下濃縮。將殘餘物以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以鹽水洗滌，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以水洗滌，且從甲醇-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(123 mg, 47%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 567

製造 N-[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



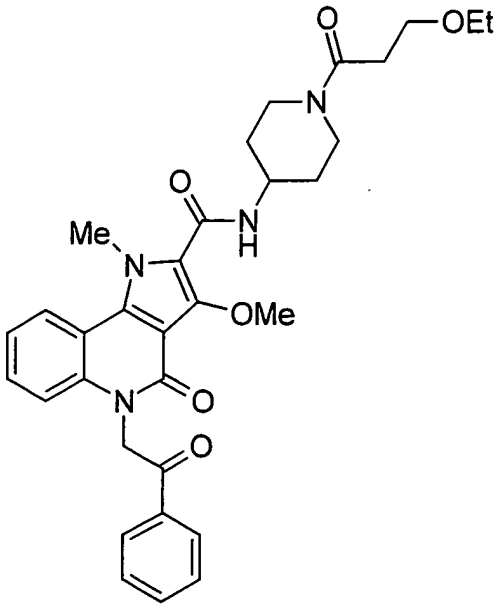
依實施例 25 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及 N,N-二甲基甘胺酸(49 mg, 0.47 mmol)獲得呈淡紫色固體之標題化合物(125 mg, 57%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 568

製造 N-[1-(3-乙氧基丙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲

基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



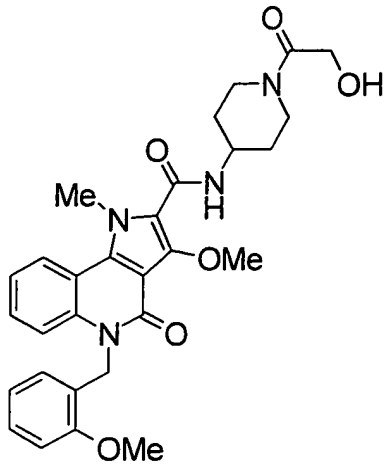
依實施例25之相同方法，從實施例77化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及3-乙氧基丙酸(56 mg, 0.47 mmol)獲得呈淡紫色固體之標題化合物(159 mg, 70%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例569

製造N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-5-(2-甲氧

基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

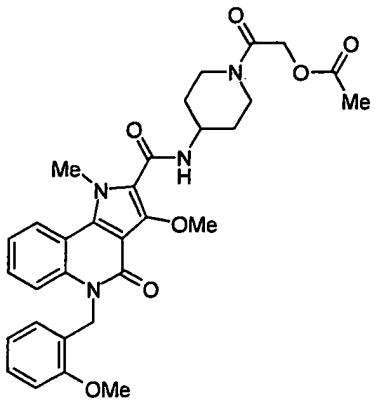


在實施例 570 化合物(40 mg, 0.07 mmol)之 THF 溶液(1 mL)-甲醇(1 ml)中添加 2N 氫氧化鈉溶液(1 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(30 mg, 80 %)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 570

製造乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-5-(2-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯



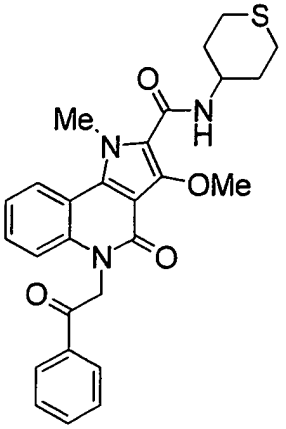
依實施例 557 之相同方法，從實施例 672 化合物(120 mg, 0.24 mmol)、氯化 2-甲氧基苯甲基(50% 二氯甲烷溶液；0.1 mL, 0.79 mmol)以及碳酸鉀(110 mg, 0.79 mmol)獲得非晶形固體(90 mg)。從乙酸乙酯-異丙醚再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(44 mg, 29 %)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 571

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并

[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

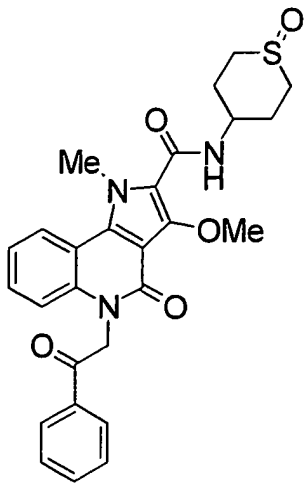


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(2.22 g, 5.69 mmol)以及四氫硫代哌喃-4-基胺(1.0 g, 8.53 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(2.51 g, 90%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例572

製造3-甲氧基-1-甲基-N-(1-氧化四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

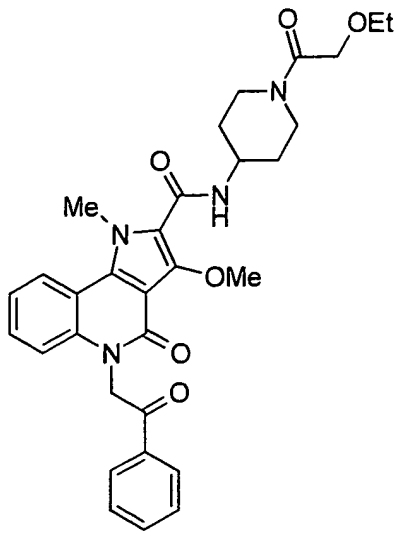


將實施例 571 化合物(200 mg, 0.41 mmol)以及 mCPBA (70%含有水；106 mg, 0.43 mmol)之乙酸乙酯(25 mL)溶液於 0℃攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(54 mg, 26 %)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 573

製造 N-[1-(乙氧基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

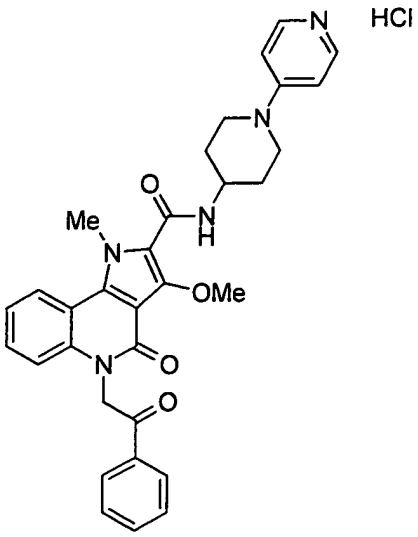


依實施例 25 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及乙氧基乙酸(0.045 mL, 0.47 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(134 mg, 61%)。

^{1}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).

實施例 574

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-4-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

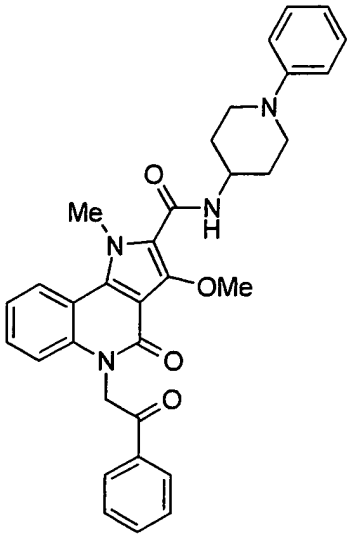


將實施例 563 化合物(250 mg, 0.46 mmol)以及 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(0.114 mL, 0.46 mmol)之甲醇(3.0 mL)-乙酸乙酯(3.0 mL)溶液於室溫攪拌 10 分鐘。將混合物於減壓下濃縮，且將殘餘物從甲醇-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(45 mg, 17%)。

^{1}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).

實施例 575

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-苯基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

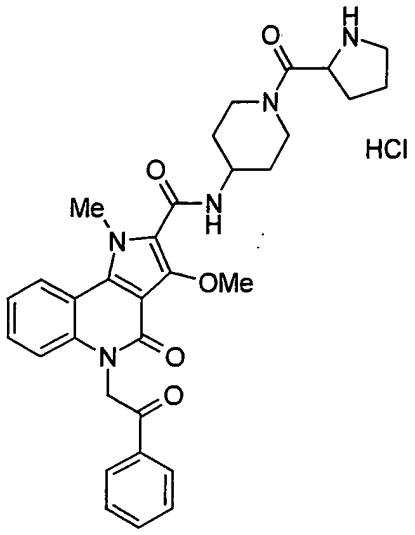


將實施例 77 化合物(200 mg, 0.42 mmol)、碘化苯(0.50 mL)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(38 mg, 0.042 mmol)、x-phos(40 mg, 0.085 mmol)以及第三丁醇鈉(102 mg, 1.1 mmol)之第三丁醇溶液(4.0 mL)於 130℃時在微波照射下攪拌 35 分鐘。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以無水硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=30/70 至 100/0)純化，且從乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(70 mg, 30%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 576

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-脯胺醯基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



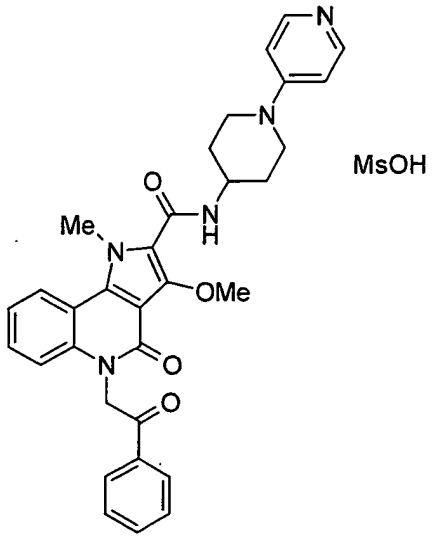
於冰冷卻下，在實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)、1-(第三-丁氧基羰基)脯胺酸(152 mg, 0.71 mmol)以及 HOBt(96 mg, 0.71 mmol)之 DMF 溶液(7.5 mL)中添加 WSCD(136 mg, 0.71 mmol)以及三乙基胺(0.18 ml, 1.3 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 17 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以無水硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=20/80 至 100/0)淨化。將所得化合物溶於甲醇(4.5 mL)中，添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(4.5 mL)，且將混合物於室溫攪拌 7 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，且從甲醇-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(234 mg, 65%)。

^{1}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).

實施例 577

製造甲烷磺酸 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-4-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺酯



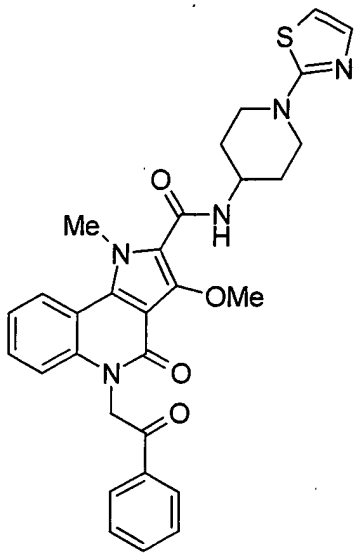
依實施例 574 之相同方法，從實施例 563 化合物(333 mg, 0.61 mmol)以及甲烷磺酸(0.041 mL, 0.64 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(142 mg, 36%)。

^{1}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).

實施例 578

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



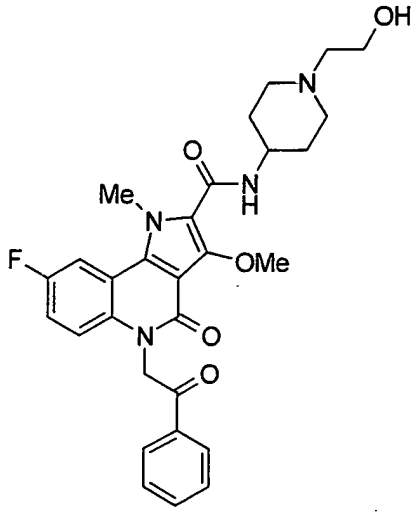
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-胺鹽酸鹽(124 mg, 0.56 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(152 mg, 53%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 579

製造 8-氟-N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

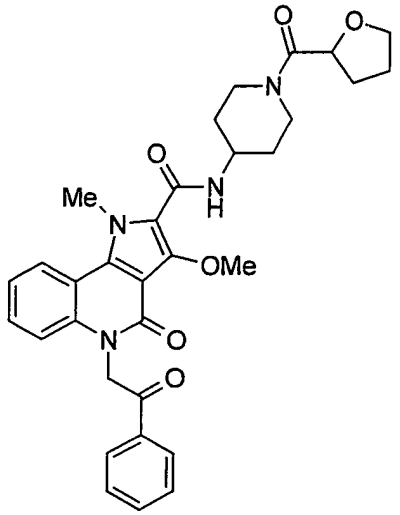


將實施例 675 化合物(300 mg, 0.57 mmol)、碳酸鉀(629 mg, 4.6 mmol)以及三乙基胺(0.11 mL, 0.76 mmol)之 DMF 溶液(13 mL)於 100℃攪拌 5 分鐘，且添加 2-溴乙醇(0.16 mL, 2.3 mmol)。在於 100℃攪拌 1.5 小時後，將反應混合物於減壓下濃縮。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：甲醇/乙酸乙酯=0/100 至 5/95)純化，且從 THF-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(205 mg, 51%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 580

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-[1-(四氫呋喃-2-基羰基)哌啶-4-基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



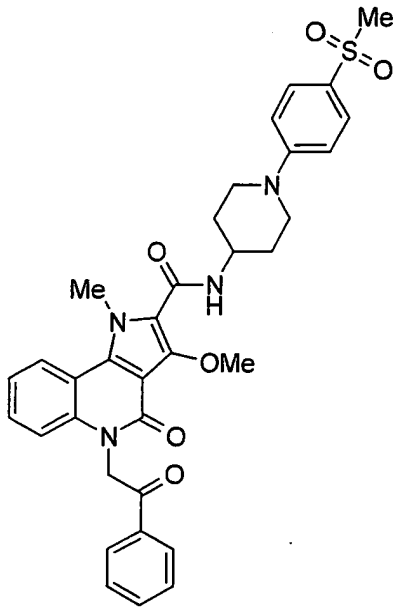
依實施例 25 之相同方法，自參考例 77 化合物(200 mg, 0.42 mmol)以及四氫呋喃-2-羧酸(0.049 mL, 0.51 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(41 mg, 17%)。

^{1}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).

實施例 581

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-{1-[4-(甲基磺醯基)苯基]哌啶-4-基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



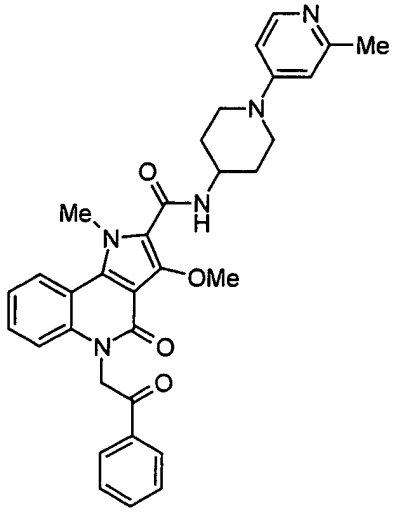
依實施例 575 之相同方法，從實施例 77 化合物(260 mg, 0.55 mmol)以及 1-溴-4-(甲基磺醯基)苯(259 mg, 1.1 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(28 mg, 8.0%)。

^{1}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).

實施例 582

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-[1-(2-甲基吡啶-4-基)哌啶-4-基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



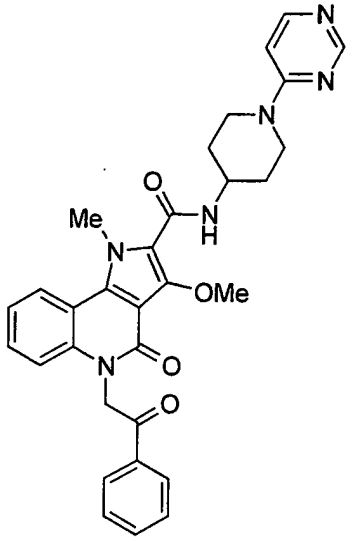
依實施例 575 之相同方法，自參考例 77 化合物(300 mg, 0.64 mmol)以及 4-溴-2-甲基吡啶(0.15 mL, 1.3 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(51 mg, 14%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 583

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-嘧啶-4-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



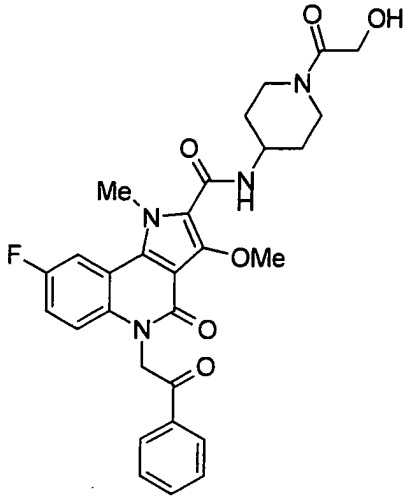
將實施例 77 化合物(200 mg, 0.42 mmol)、4-氯嘧啶(58 mg, 0.51 mmol)以及三乙基胺(0.12 mL, 0.85 mmol)之 2-丙醇溶液(4.0 mL)迴流加熱 23 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯-甲醇混合溶劑萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/甲醇=0/10 至 5/95)純化，且從 THF 再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物 (97 mg, 42%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 584

製造 8-氟-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

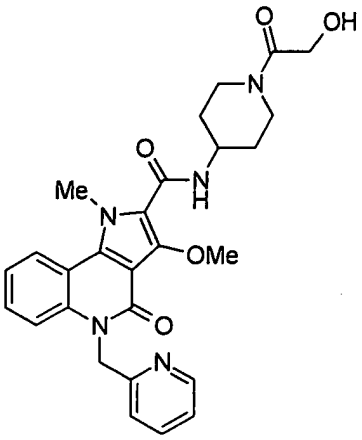


依實施例 511 之相同方法，從實施例 676 化合物(293 mg, 0.50 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(103 mg, 38%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.36-1.63 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.84-2.99 (1H, 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).

實施例 585

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



在實施例 672 化合物(300 mg, 0.66 mmol)之 DMF 懸浮液(5 mL)中添加氫化鈉(60%於油中；79 mg, 1.98 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。在混合物中添加 2-氯甲基吡啶鹽酸鹽(238 mg, 1.46 mmol)，且將混合物於 60℃攪拌 16 小時。冷卻後，將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化而獲得乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(60 mg)。

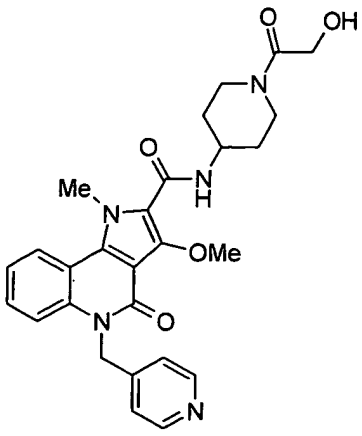
在乙酸 2-[4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(吡啶-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(60 mg)之 THF(2 mL)-甲醇

(2 ml)溶液中添加 2N 氫氧化鈉溶液(2 mL)，且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。從乙酸乙酯-異丙醚再結晶而獲得呈米色結晶之標題化合物(25 mg, 45%)。

^{1}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).

實施例 586

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(吡啶-4-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



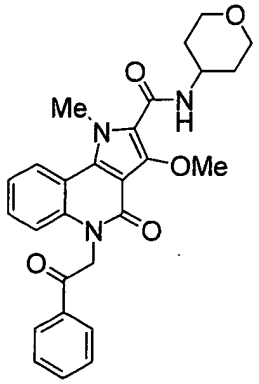
依實施例 585 之相同方法，從實施例 672 化合物(300

mg, 0.66 mmol)以及 4-氯甲基吡啶鹽酸鹽(130 mg, 0.80 mmol)獲得呈米色結晶之標題化合物(14 mg, 5%)。

^{1}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).

實施例 587

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



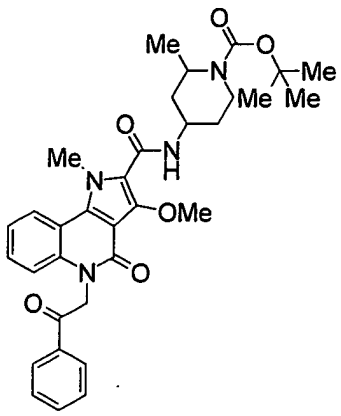
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 4-胺基四氫哌喃(62 mg, 0.61 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(204 mg, 84%)。

^{1}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), 4.00-4.10 (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 = 8.1Hz).

實施例 588

製造 4-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

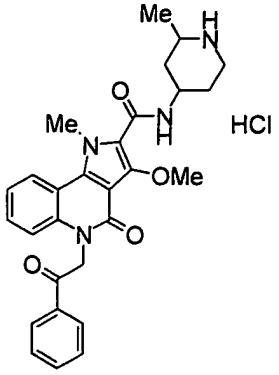


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及 1-Boc-4-胺基-2-甲基哌啶(131 mg, 0.61 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(220 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 589

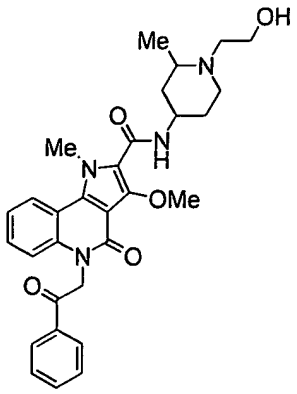
製造 3-甲氧基-1-甲基-N-(2-甲基哌啶-4-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



依實施例 61 之相同方法，從實施例 588 化合物(200 mg, 0.34 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(163 mg, 100%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 590

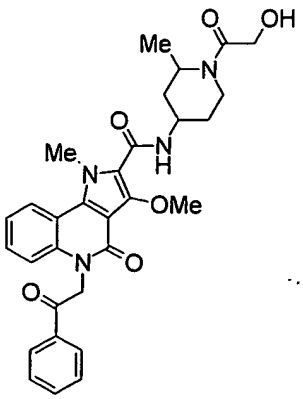
製造 N-[1-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 79 之相同方法，從實施例 589 化合物(70 mg, 0.13 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(25 mg, 36%)。^{1}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).

實施例 591

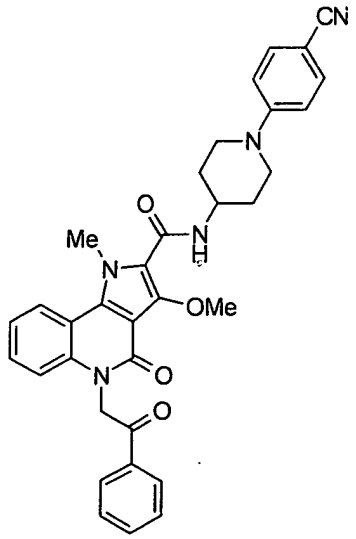
製造 N-[1-(羥基乙醯基)-2-甲基哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 130 之相同方法，從實施例 589 化合物(80 mg, 0.15 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(35 mg, 40%)。^{1}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).

實施例 592

製造 N-[1-(4-氰苯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



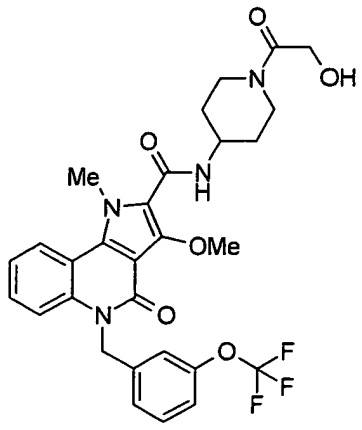
將實施例 77 化合物(300 mg, 0.64 mmol)、4-氟苯甲腈(115 mg, 0.95 mmol)以及碳酸鉀(176 mg, 1.3 mmol)之 N-甲基吡咯酮溶液(3.0 mL)於 120℃ 攪拌 16.5 小時。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物

以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=30/70 至100/0)純化，且從 THF-乙醚再結晶而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(73 mg, 20%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.52-1.70 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 3.02-3.20 (2H, 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).

實施例 593

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 570 之相同方法，從實施例 672 化合物(500 mg, 1.10 mmol)以及溴化 3-三氟甲氧基苯甲基(1.0 g, 3.92 mmol)獲得呈無色、非晶形固體之乙酸 2-{4-[({3-甲氧基

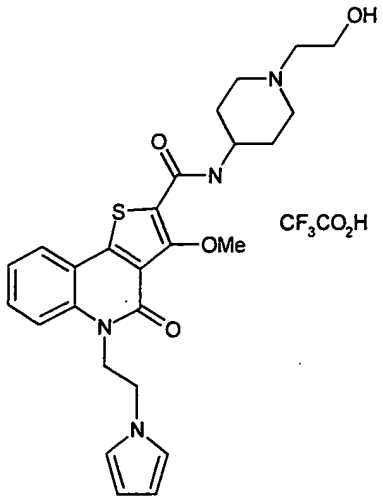
-1-甲基-4-酮基-5-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基}羰基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯(70 mg)。

將乙酸 2-{4-[({3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-[3-(三氟甲氧基)苯甲基]-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基}羰基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯(70 mg)以及碳酸鉀(77 mg, 0.55 mmol)之 THF(2 mL)-甲醇(1 mL)-水(1 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷而獲得呈白色結晶之標題化合物(23 mg, 4%)。

^{1}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).

實施例 594

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 三氟乙酸鹽



在實施例 667 化合物(500 μL, 100 μmol)之 0.2M-DMF 溶液中添加碳酸氫鈉(1 mmol, 138 mg)，且在混合物中滴入 1-(2-溴乙基)-1H-吡咯之 0.3M-DMF 溶液(500 μL, 150 μmol)。將反應混合物於 40℃攪拌過夜。在反應混合物中添加乙酸乙酯(3 mL)以及水(2 mL)，且萃取混合物並且分離有機層。使乙酸乙酯減壓揮發，將殘餘物溶於乙腈(500 μl)，以及藉由製備型 HPLC 純化(三氟乙酸型)而獲得標題化合物。

產率： 6.9 mg

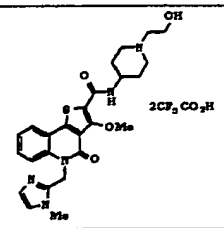
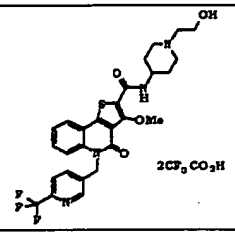
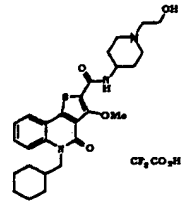
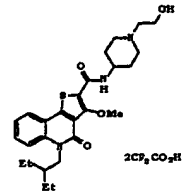
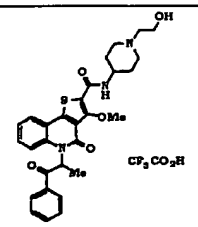
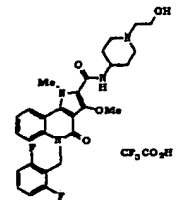
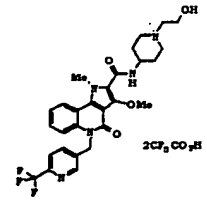
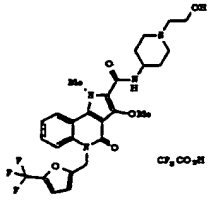
LC-MS 分析：純度 84%

MS(ESI+): 495(M+H)

實施例 595 至實施例 602

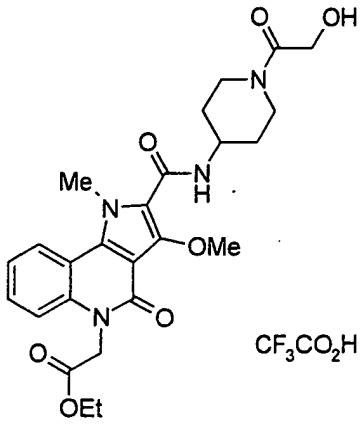
依實施例 594 之相同方法，從實施例 667 或實施例 683 化合物以及對應的鹵化物化合物獲得表 1 中所示化合物。

[表 1]

實施例編號	結構	產率(mg)	純度(%)	MS(ESI+)
595		8.6	100	496
596		2.3	89	561
597		4.7	100	498
598		2.1	100	486
599		7.4	100	534
600		1.3	81	525
601		3.1	97	558
602		4.3	100	547

實施例 603

製造(2-{[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]胺甲醯基}-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-1,4-二氫-5H-吡咯并[3,2-c]喹啉-5-基)乙酸乙酯



在實施例 672 化合物(500 μL, 100 μmol)之 0.2M-DMF 溶液中添加碳酸氫鈉(1 mmol, 138 mg)，且在混合物中滴入溴乙酸乙酯之 2M-DMF 溶液(500 μL, 1 mmol)。將反應混合物於 80℃攪拌過夜。在反應完成後，於 60℃加熱時使用離心真空濃縮機而使 DMF 揮發。在殘餘物中添加乙腈-DMSO (1：1, 500 μl)，且濾除不溶物質。將濾液以製備型 HPLC 純化(碳酸銨型)。

產率：2.9 mg

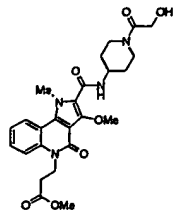
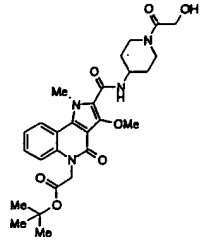
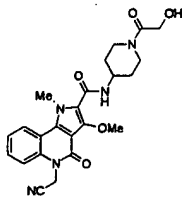
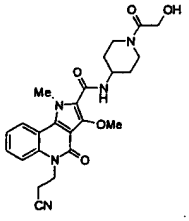
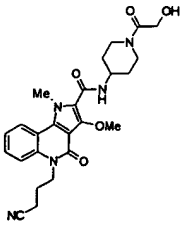
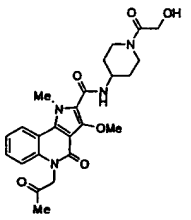
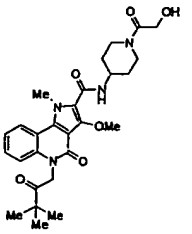
LC-MS 分析：純度 97%

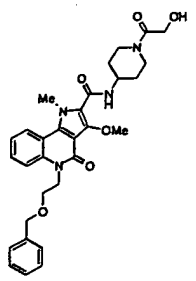
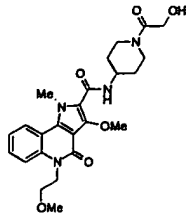
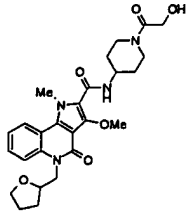
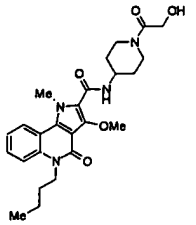
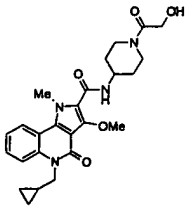
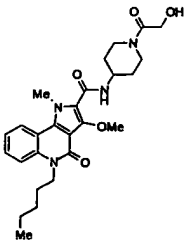
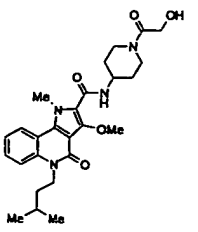
MS(ESI+)：499(M+H)

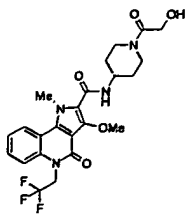
實施例 604 至實施例 618

依實施例 594 之相同方法，從實施例 672 化合物以及對應的鹵化物而獲得表 2 中所示化合物。

[表 2]

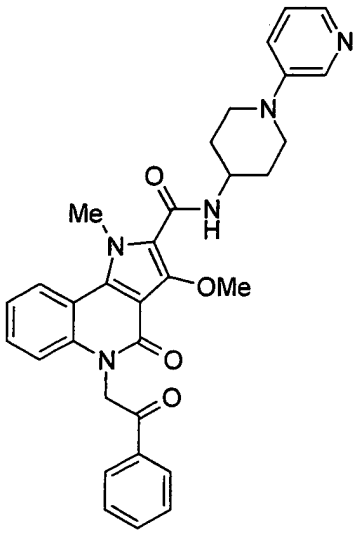
實施例編號	結構	產率(mg)	純度(%)	MS(ESI+)
604		7.3	100	499
605		8.4	100	527
606		6.2	71	452
607		16.9	100	466
608		13.2	100	480
609		10.7	100	469
610		11.7	100	511

611		17.3	100	547
612		1.6	100	471
613		11	100	497
614		7.7	100	469
615		5.3	100	467
616		12	100	483
617		6.6	100	483

618		8.2	100	495

實施例 619

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-3-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



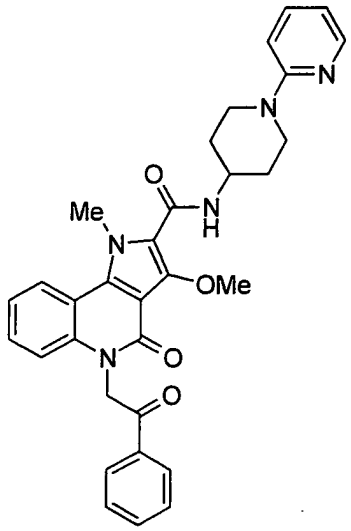
依實施例 575 之相同方法，自參考例 77 之化合物(300 mg, 0.64 mmol)以及 3-溴吡啶(0.50 mL, 5.2 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(19 mg, 5.4%)。

^{1}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).

實施例 620

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



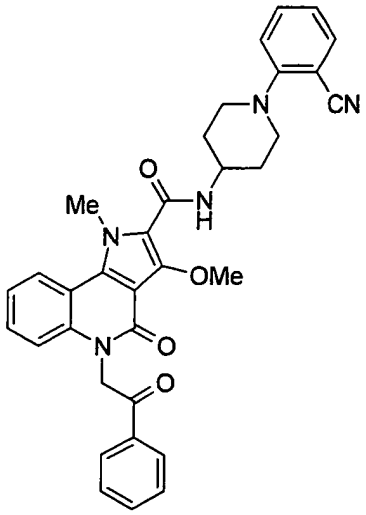
將實施例 77 化合物(284 mg, 0.60 mmol)、2-碘吡啶(0.13 mL, 1.2 mmol)以及碳酸鉀(208 mg, 1.5 mmol)之 DMF 溶液(3.0 mL)於 90℃攪拌 5.5 小時。在反應混合物中添加 2-溴吡啶(0.23 mL, 2.5 mmol)以及三乙基胺 (0.49 mL, 3.5 mmol),且將混合物於 165℃在微波照射下攪拌 1 小時。將反應混合物以水稀釋,且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌,以硫酸鎂脫水,以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液:乙酸乙酯/己烷=30/70 至 100/0)純化,且從 THF-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(38 mg, 12%)。

^{1}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).

實施例 621

製造 N-[1-(2-氰苯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



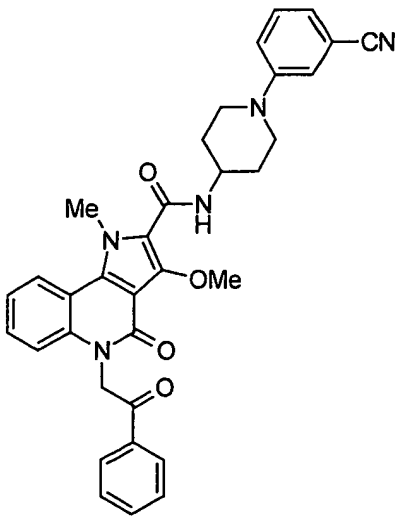
將實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)、2-氟苯甲腈(0.50 mL, 4.6 mmol)以及三乙基胺(0.50 mL, 3.6 mmol)之 DMF 溶液(3.5 mL)於 130℃在微波照射下攪拌 30 分鐘。在反應混合物中添加 2-溴苯甲腈(143 mg, 1.2 mmol)以及碳酸鉀(208 mg, 1.5 mmol)，且將混合物於 165℃在微波照射下攪拌 30 分鐘。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以純化胺基矽膠層析法(沖提液：

乙酸乙酯/己烷=50/50 至 100/0)，且從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(74 mg, 22%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 622

製造 N-[1-(3-氫苯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



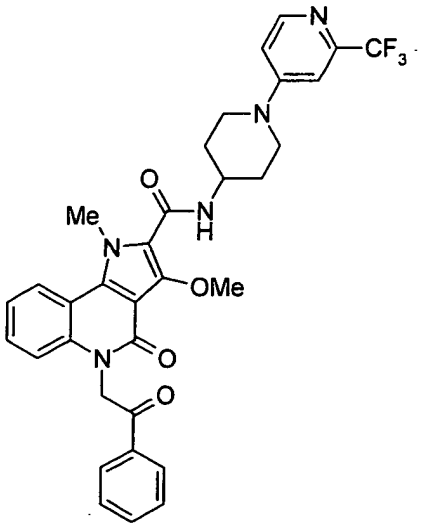
將實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)、3-溴苯甲腈(143 mg, 1.2 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(54 mg, 0.059 mmol)、x-phos(56 mg, 0.12 mmol)、第三丁醇鈉(142 mg, 1.5 mmol)以及三乙基胺(0.082 mL, 0.59 mmol)之 2-

丁酮溶液(4.0 mL)於 130℃在微波照射下攪拌 40 分鐘。將反應混合物以水稀釋，且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=40/60 至 100/0)純化而獲得，且從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(25 mg, 7.4%)。

^{1}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).

實施例 623

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-{1-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



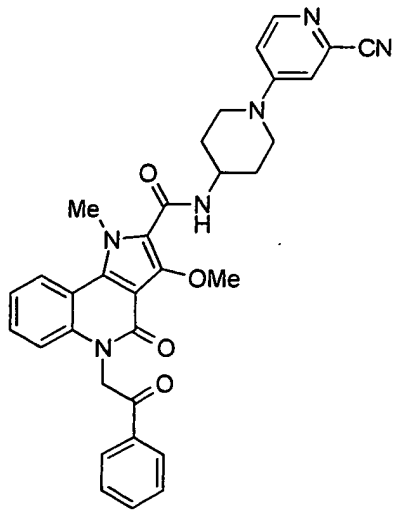
將實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)、碳酸鉀(204

mg, 1.5 mmol)以及三乙基胺(0.082 mL, 0.59 mmol)之 DMF 溶液(3.0 mL)加熱至 80℃，添加 4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(133 mg, 0.59 mmol)，以及將混合物於 100℃攪拌 23 小時。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取三次。將萃取物以硫酸鎂脫水，且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=50/50 至 100/0)純化，且從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(126 mg, 35%)。

^{1}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).

實施例 624

製造 N-[1-(2-氰基吡啶-4-基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

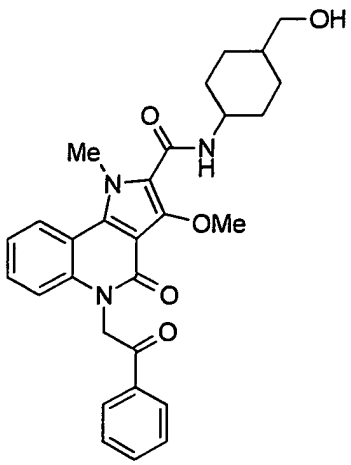


依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及 4-碘吡啶-2-甲腈(136 mg, 0.59 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(70 mg, 21%)。

^{1}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).

實施例 625

製造 N-[4-(羥基甲基)環己基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

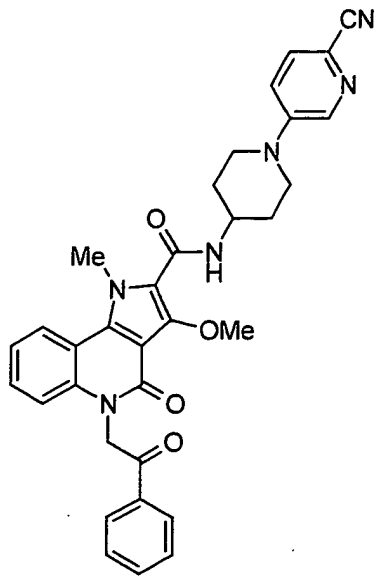


依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及(4-胺基環己基)甲醇(130 mg, 1.0 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(165 mg, 64%)。

^{1}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).

實施例626

製造N-[1-(6-氰吡啶-3-基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

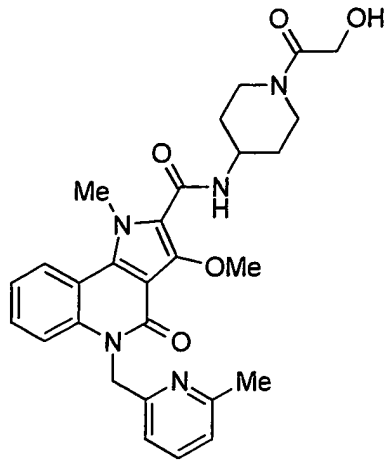


依實施例623之相同方法，從實施例77化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及5-溴吡啶-2-甲腈(119 mg, 0.65 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(52 mg, 15%)。

^{1}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).

實施例627

製造N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-5-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



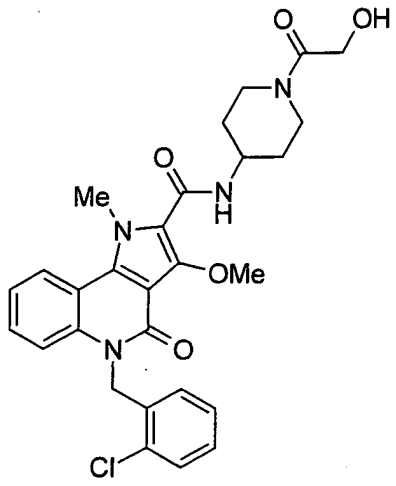
依實施例 570 之相同方法，從實施例 672 化合物(300 mg, 0.66 mmol)、2-(氯甲基)-6-甲基吡啶鹽酸鹽(940 mg, 5.28 mmol)以及碳酸銫(2.18 g, 6.60 mmol)獲得呈無色、非晶形固體之乙酸 2-{4-[({3-甲氧基-1-甲基-5-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基}羰基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯(80 mg)。

將乙酸 2-{4-[({3-甲氧基-1-甲基-5-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基}羰基)胺基]哌啶-1-基}-2-酮基乙酯(80 mg)以及碳酸鉀(100 mg, 0.71 mmol)之 THF(2 mL)-甲醇(1 mL)-水(1 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(37 mg, 11%)。^{1}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, 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).

實施例 628

製造 5-(2-氯苯甲基)-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



依實施例 570 之相同方法，從實施例 672 化合物(300 mg, 0.66 mmol)、2-氯苯甲基氯化物(1.06 g, 6.60 mmol)以及碳酸銫(2.18 g, 6.60 mmol)獲得呈無色、非晶形固體之乙酸 2-[4-({[5-(2-氯苯甲基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(80 mg)。

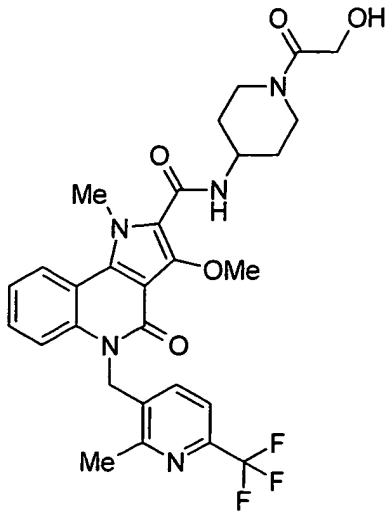
將乙酸 2-[4-({[5-(2-氯苯甲基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(80 mg)以及碳酸鉀(100 mg,

0.71 mmol)之 THF(2 mL)-甲醇(1 mL)-水(1 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(8 mg, 2%)。

^{1}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).

實施例 629

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-5-{[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



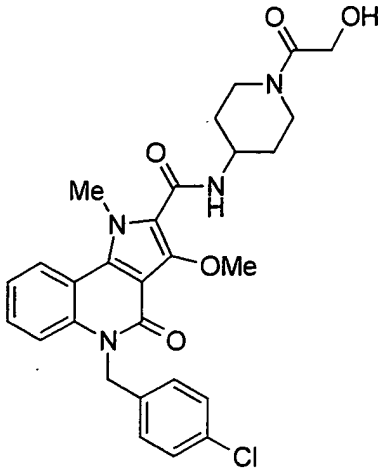
依實施例 570 之相同方法，從實施例 672 化合物(300 mg, 0.66 mmol)、3-氯甲基-2-甲基-6-三氟甲基吡啶(980 mg, 4.68 mmol)以及碳酸銫(1.09 g, 3.30 mmol)獲得呈無色、非晶形固體之乙酸 2-(4-{[(3-甲氧基-1-甲基-5-{[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-2-酮基乙酯(50 mg)。

將乙酸 2-(4-{[(3-甲氧基-1-甲基-5-{[2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-2-酮基乙酯(50 mg)以及碳酸鉀(55 mg, 0.40 mmol)之 THF(2 mL)-甲醇(1 mL)-水(1 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(19 mg, 5%)。

^{1}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).

實施例 630

製造 5-(4-氯苯甲基)-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



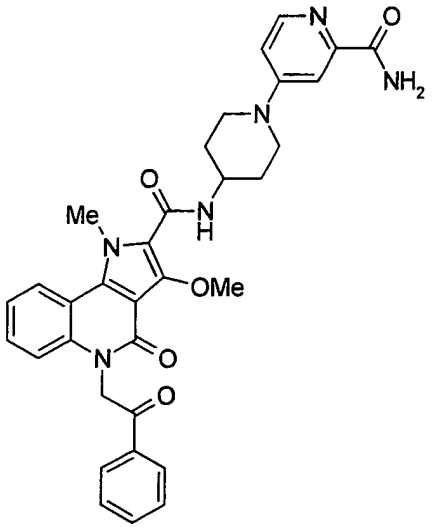
依實施例 570 之相同方法，從實施例 672 化合物(200 mg, 0.44 mmol)、氯化 4-氯苯甲基(708 mg, 4.40 mmol)以及碳酸銫(572 g, 1.76 mmol)獲得呈白色固體之乙酸 2-[4-({[5-(4-氯苯甲基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(60 mg)。

將乙酸 2-[4-({[5-(4-氯苯甲基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(60 mg)以及碳酸鉀(72 mg, 0.52 mmol)之 THF(2 mL)-甲醇(1 mL)-水(1 mL)溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應化合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。將萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物(7 mg, 2%)。

^{1}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).

實施例 631

製造 N-[1-(2-胺甲醯基吡啶-4-基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



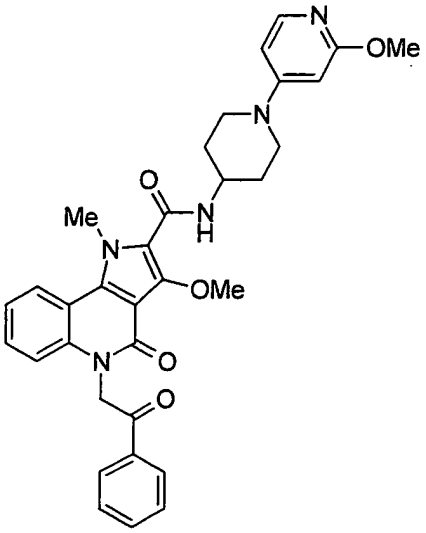
依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及 4-溴吡啶-2-甲醯胺(119 mg, 0.59 mmol)獲得呈淡紅色固體之標題化合物(58 mg, 17%)。

^{1}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).

實施例 632

製造 3-甲氧基-N-[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



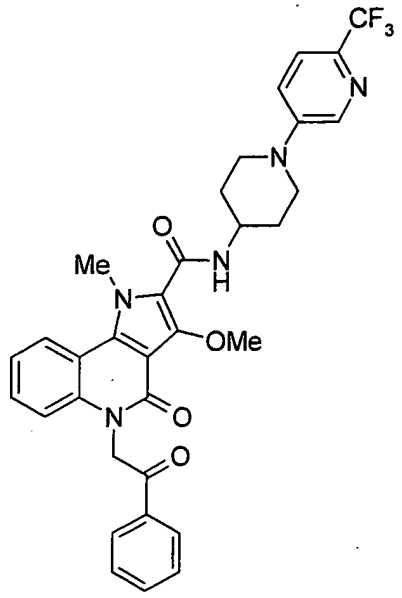
依實施例 575 之相同方法，從實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及 4-溴-2-甲氧基吡啶(122 mg, 0.65 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(51 mg, 15%)。

^{1}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).

實施例 633

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-{1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]哌啶-4-基}-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

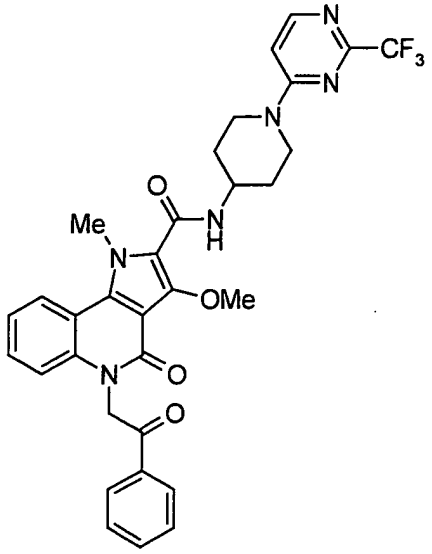


依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 之化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及 5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(147 mg, 0.65 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(51 mg, 14%)。

^{1}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).

實施例 634

製造 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-{1-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]哌啶-4-基}-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

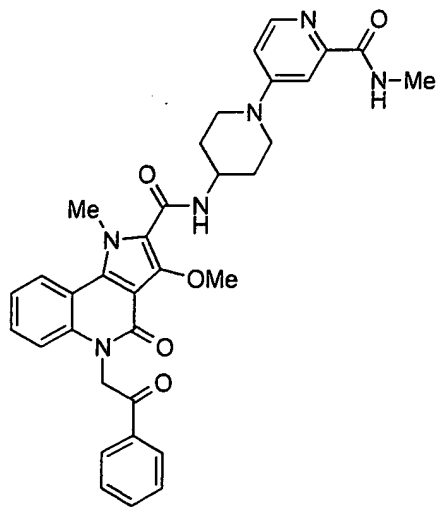


依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)以及 4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(129 mg, 0.71 mmol)獲得呈淡紅色固體之標題化合物(210 mg, 58%)。

^{1}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).

實施例 635

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-{1-[2-(甲基胺甲醯基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



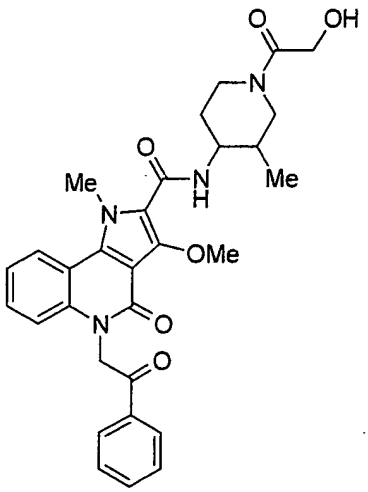
於冰冷卻下，在 4-氯吡啶-2-羧酸(200 mg, 1.3 mmol)、甲基胺鹽酸鹽(103 mg, 1.5 mmol)、HOBt(205 mg, 1.5 mmol)以及三乙基胺(0.42 mL, 3.0 mmol)之 DMF 溶液(3.0 mL)中添加 WSCD(292 mg, 1.5 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾通過胺基矽膠，以及將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物溶於 DMF(3.0 mL)中，添加實施例 77 化合物(300 mg, 0.59 mmol)、碳酸鉀(204 mg, 1.5 mmol)以及三乙基胺(0.082 mL, 0.59 mmol)，且將混合物 100℃攪拌 16 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯-THF 混合溶劑萃取。將萃取物以硫酸鎂脫水，且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=40/60 至 100/0)純化，且從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(40 mg, 11%)。

^{1}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 (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).

實施例 636

製造 N-[1-(羥基乙醯基)-3-甲基哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



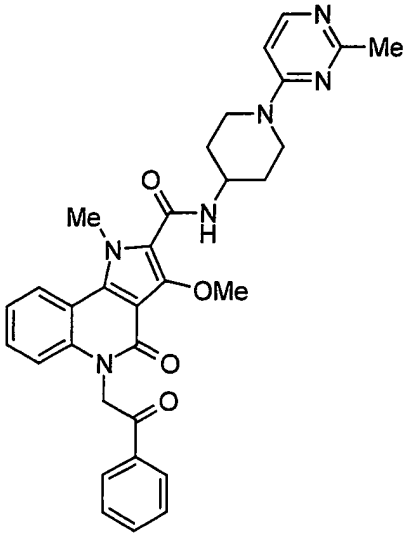
依實施例 130 之相同方法，從實施例 678 化合物(83 mg, 0.17 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(21 mg, 22%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 637

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-[1-(2-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

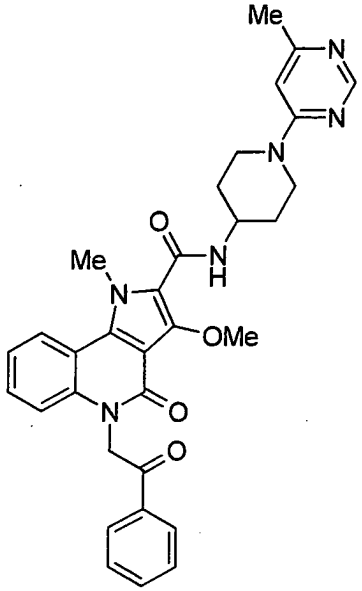


依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及 4-氯-2-甲基嘧啶(61 mg, 0.47 mmol)獲得呈淡褐色固體之標題化合物(130 mg, 59%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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), 8.13-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz).

實施例 638

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-[1-(6-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



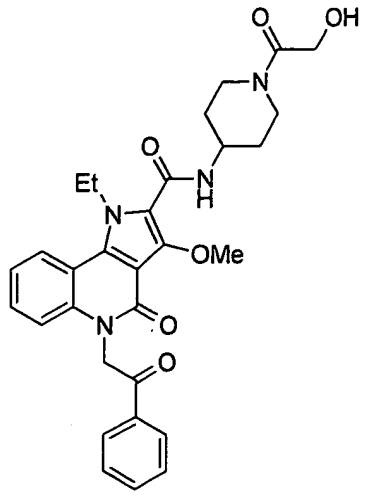
依實施例 623 之相同方法，從實施例 77 化合物(200 mg, 0.39 mmol)以及 4-氯-6-甲基嘧啶(61 mg, 0.47 mmol)獲得呈淡褐色固體之標題化合物(137 mg, 62%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 639

製造 1-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并

[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

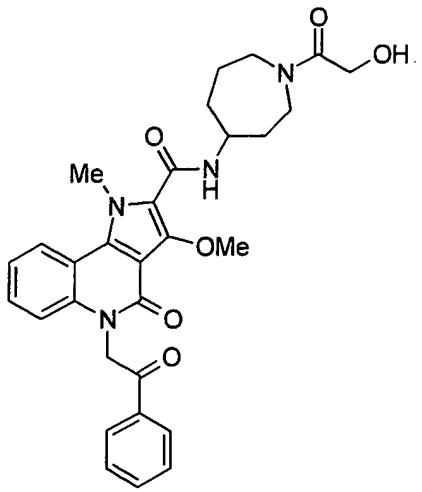


依實施例 140 之相同方法，自參考例 120 化合物(140 mg, 0.35 mmol)以及 2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(81 mg, 0.42 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(42 mg, 22%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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), 8.03 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.12-8.25 (3H, m).

實施例 640

製造 N-[1-(羥基乙醯基)氮雜環庚烷-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



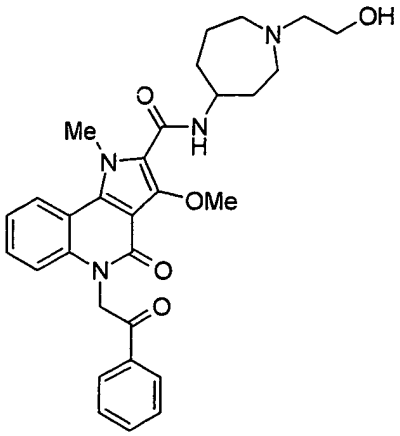
於冰冷卻下，將參考例 123 化合物(220 mg, 0.70 mmol)以及 8N 氫氧化鈉水溶液(0.36 mL)之乙醇(3.0 mL)-水(3.0 mL)混合溶液攪拌 30 分鐘。將反應混合物以 1N 鹽酸中以及，於冰冷卻下攪拌 10 分鐘，以及以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物溶於乙酸乙酯(2.0 mL)中，且添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(2.0 mL)。將反應混合物於室溫攪拌 12 小時，且於減壓下濃縮。於冰冷卻下，在殘餘物之溶液中添加參考例 28 化合物(200 mg, 0.51 mmol)、HOBt(90 mg, 0.67 mol)以及三乙基胺(0.22 mL, 1.6 mmol)之 DMF(5.0 mL)WSCD (128 mg, 0.67 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 62 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=80/20 至 100/0)純化，且從 THF-乙醚再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(122 mg, 44%)。

^{1}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 (1 H, d, J = 7.9 Hz).

實施例 641

製造 N-[1-(2-羥基乙基)氮雜環庚烷-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



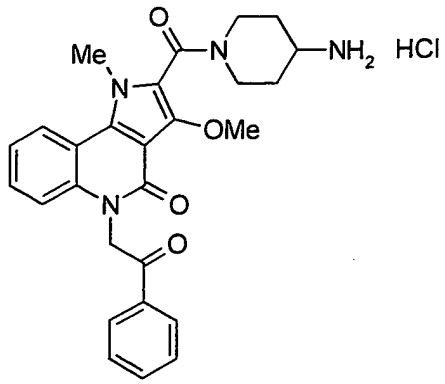
將參考例 122 化合物(157 mg, 0.73 mmol)以及碳酸鉀(607 mg, 4.4 mmol)之 DMF 溶液(6.0 mL)於 100℃攪拌 5 分鐘，在反應混合物中添加 2-溴乙醇(0.16 mL, 2.2 mmol)，以及將混合物於 100℃攪拌 1 小時。將反應混合物以水稀釋，添加鹽水，以及將混合物以乙酸乙酯萃取四次。合併萃取物，以硫酸鎂乾燥，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：甲醇/乙酸乙酯=0/100 至

5/95)純化。將殘餘物溶於乙酸乙酯(2.0 mL)中，且添加4N氯化氫乙酸乙酯溶液(2.0 mL)。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘，且於減壓下濃縮。於冰冷卻下，在殘餘物、參考例28化合物(200 mg, 0.51 mmol)以及三乙基胺(0.27 mL, 1.9 mmol)之DMF溶液(5.0 mL)中添加DMT-MM(167 mg, 0.61 mmol)，且將混合物於室溫攪拌62小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液以及水稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=50/50 至 100/0)純化，且從乙醇-己烷再結晶而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(75 mg, 28%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 (1 H, 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).

實施例642

製造 2-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]-3-甲氧基-1-甲基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-吡咯并[3,2-c]喹啉-4-酮鹽酸鹽

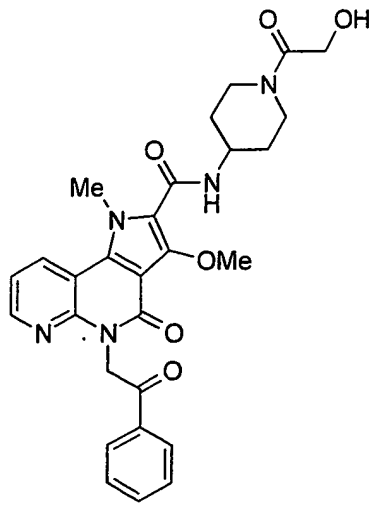


依實施例 542 之相同方法，從實施例 679 化合物(170 mg, 0.30 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(119 mg, 79%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 643

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,8]萘啶-2-甲醯胺

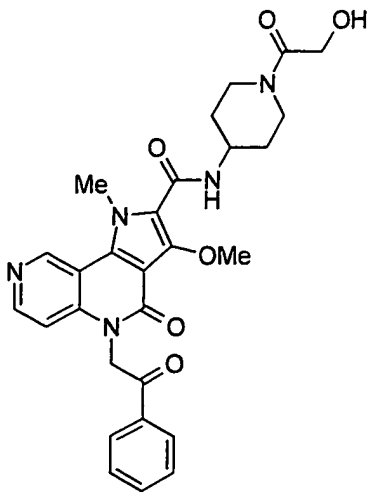


依實施例 141 之相同方法，自參考例 131 化合物(150 mg, 0.38 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(141 mg, 69%)。

^{1}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).

實施例 644

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,6]萘啶-2-甲醯胺

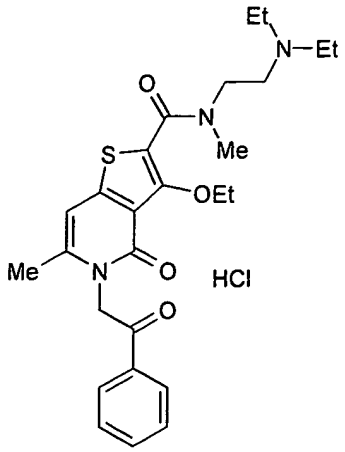


依實施例 141 之相同方法，自參考例 139 化合物(150 mg, 0.38 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(97 mg, 48%)。

^{1}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).

實施例 645

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-乙氧基-N,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺 鹽酸鹽

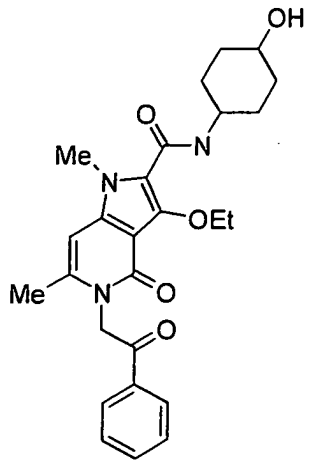


在實施例 146 化合物(150 mg, 0.310 mmol)之乙酸乙酯溶液(20 mL)中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(93.0 μL, 0.372 mmol)。將反應混合物於減壓下濃縮，且將殘餘物溶於乙酸乙酯(30 mL)以及乙醇(5 mL)中。添加己烷(10 mL)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將沉澱之固體藉由過濾而收集，且以乙酸乙酯洗滌而獲得呈白色固體之標題化合物(90.0 mg, 56%)。

^{1}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).

實施例 646

製造 3-乙氧基-N-(4-羥基環己基)-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

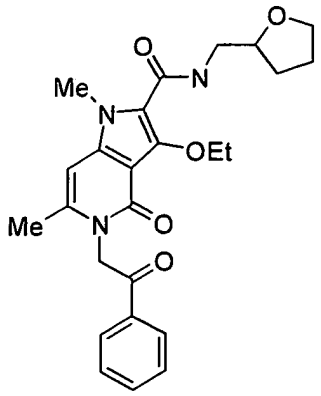


依實施例25之相同方法，自參考例44化合物(140 mg, 0.380 mmol)以及4-胺基環己醇(53 mg, 0.456 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(106 mg, 60%)。

^{1}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).

實施例647

製造 3-乙氧基-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

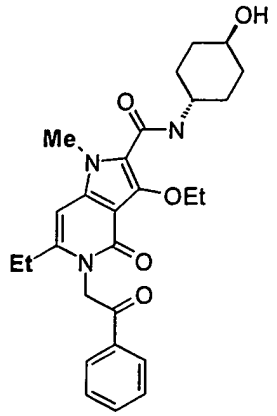


依實施例 25 之相同方法，自參考例 35 化合物(140 mg, 0.380 mmol)以及 2-四氫糠胺(47 μl, 0.456 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(114 mg, 66%)。

^{1}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 (2 H, 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).

實施例 648

製造 3-乙氧基-6-乙基-N-(反式-4-羥基環己基)-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

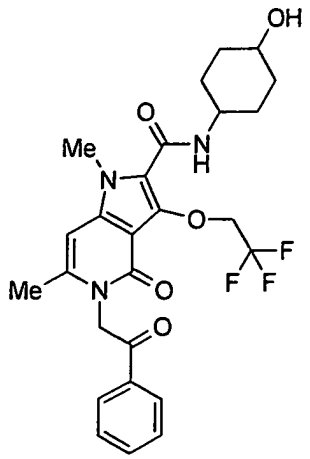


依實施例 25 之相同方法，自參考例 42 化合物(77 mg, 0.20 mmol)以及反式-4-胺基環己醇(28 mg, 0.24 mmol)獲得白色粉末之標題化合物(76 mg, 79%)。

^{1}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).

實施例 649

製造 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c][1,6]萘啶-2-甲醯胺

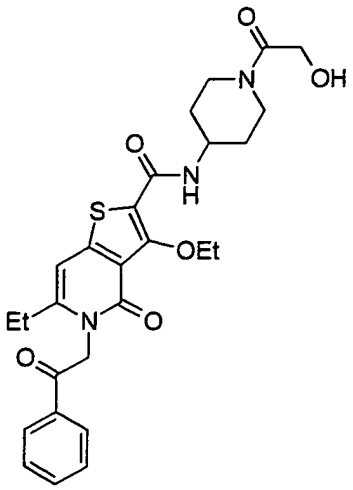


依實施例 140 之相同方法，自參考例 50 化合物(200 mg, 0.47 mmol)以及 4-胺基環己醇(82 mg, 0.71 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(132 mg, 54%)。

^{1}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).

實施例 650

製造 3-乙氧基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



以與參考例 7 之相同方法，自參考例 170 化合物(900 mg, 2.25 mmol)獲得呈紫色粉末之 3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸(700 mg, 83%)。從所獲得之 3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸(550 mg, 1.4 mmol)以及 4-胺基-1-Boc-哌啶(361 mg, 1.8 mmol)獲得呈白色粉末之 4-({[3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(125 mg, 15%)。依實施例 126 之類似方法，從所獲得之 4-({[3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(125 mg, 0.22 mmol)獲得呈白色粉末之 3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺(94 mg, 85%)。依實施例 127 之類似方法，從所獲得之 3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并

[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺(90 mg, 0.18 mmol)獲得呈白色固體之乙酸 2-[4-({[3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(80 mg, 78%)。

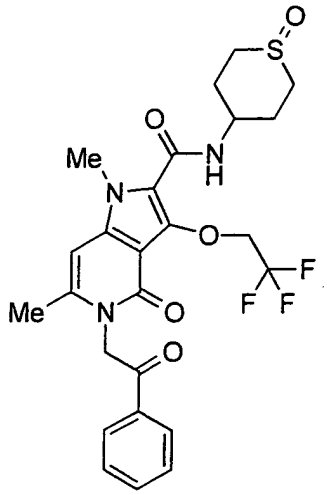
將乙酸 2-[4-({[3-乙氧基-6-乙基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯(90 mg, 0.18 mmol)以及碳酸鉀(39 mg, 0.28 mmol)之 THF(8 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)混合溶液於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，且使殘餘物分溶於乙酸乙酯以及飽和碳酸氫鈉溶液之間。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色結晶之標題化合物 (64 mg, 69%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 651

製造 1,6-二甲基-N-(1-酮基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)

-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

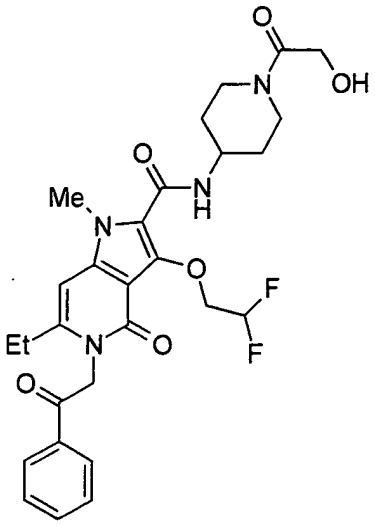


依實施例571之相同方法，自參考例50化合物(200 mg, 0.47 mmol)獲得呈白色固體之 1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺(150 mg)。依實施例571之類似方法，從所獲得之1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺(150 mg)獲得呈白色結晶之標題化合物(131 mg, 51%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例652

製造 3-(2,2-二氟乙氧基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



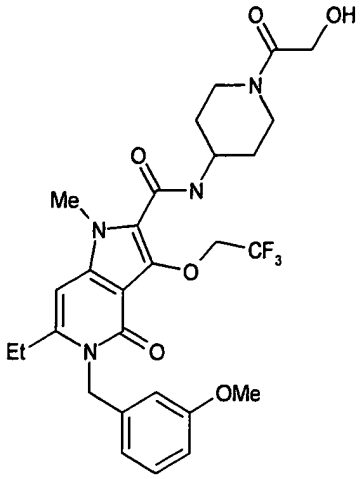
依實施例 140 之相同方法，自參考例 171 化合物(300 mg, 0.72 mmol)獲得呈白色、非晶形固體之標題化合物(340 mg, 84%)。

^{1}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).

實施例 653

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-5-(3-甲氧基

苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

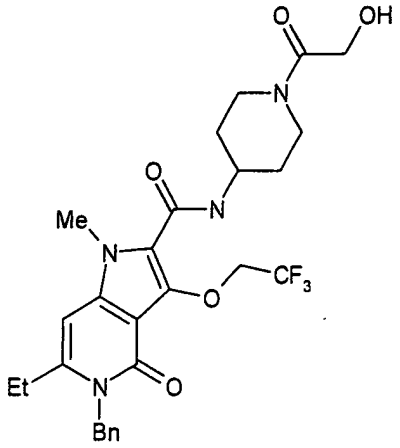


將參考例143化合物(200 mg, 0.456 mmol)、2-(4-胺基哌啶-1-基)-2-酮基乙醇鹽酸鹽(115 mg, 0.593 mmol)、HOBt(92.4 mg, 0.684 mmol), WSCD (131 mg, 0.684 mmol)、三乙基胺(0.126 mL, 0.912 mmol)以及DMF(4.0 mL)之混合物於室溫攪拌16小時。將反應混合物以水稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以水以及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯)純化。將所得之固體從乙酸乙酯再結晶而獲得呈白色粉末之標題化合物(162 mg, 61%)。^{1}H-NMR (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).

實施例 654

製造 5-苯甲基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



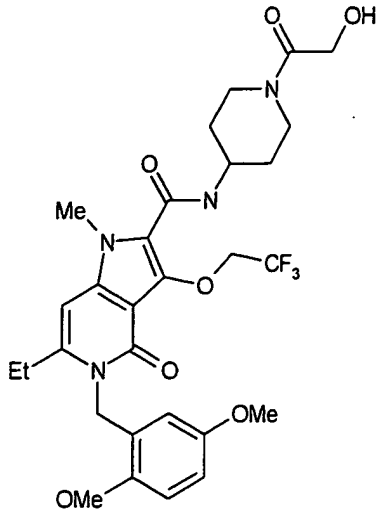
依實施例 653 之相同方法，自參考例 145 化合物(180 mg, 0.441 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(182 mg, 75%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.48 (2 H, 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).

實施例 655

製造 5-(2,5-二甲氧基苯甲基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)

哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



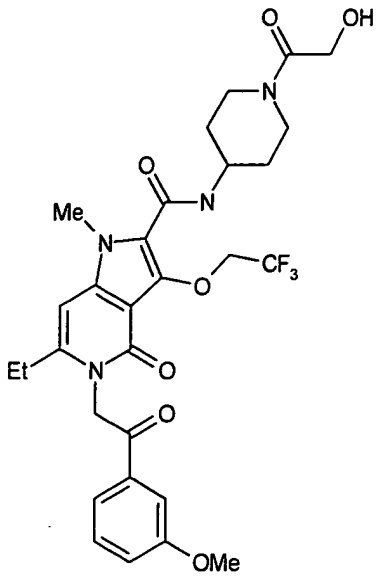
依實施例653之相同方法，自參考例147化合物(82.7 mg, 0.177 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(86.0 mg, 80%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例656

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-5-[2-(3-甲氧基苯基)-2-酮基乙基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟

乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

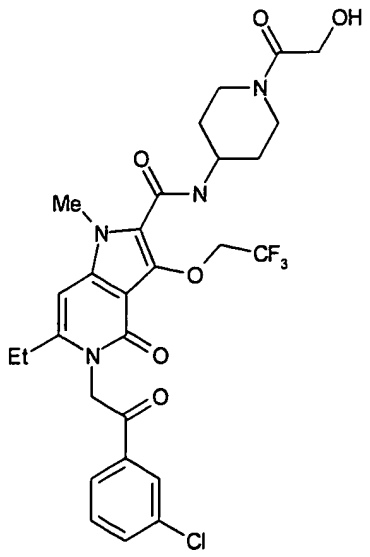


依實施例 653 之相同方法，自參考例 151 化合物(170 mg, 0.364 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(65.1 mg, 29%)。

^{1}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).

實施例 657

製造 5-[2-(3-氯苯基)-2-酮基乙基]-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

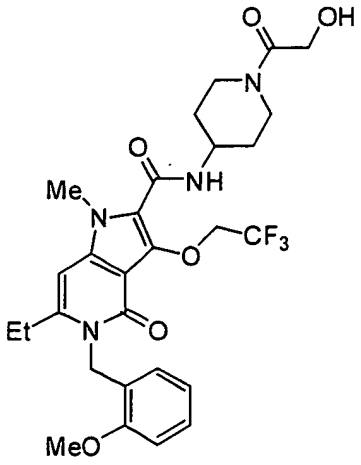


依實施例 653 之相同方法，自參考例 155 化合物(192 mg, 0.408 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(160 mg, 64%)。

^{1}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).

實施例 658

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-5-(2-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

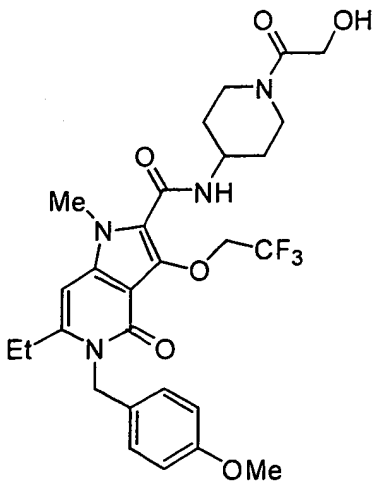


依實施例 653 之相同方法，自參考例 157 化合物(104 mg, 0.237 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(120 mg, 86%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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), 3.00-3.19 (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).

實施例 659

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

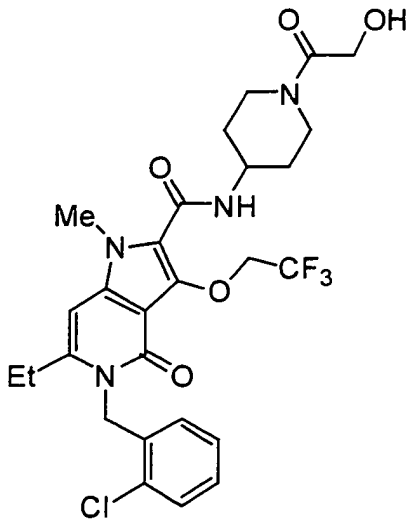


依實施例 653 之相同方法，自參考例 159 化合物(157 mg, 0.358 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(147 mg, 71%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 660

製造 5-(2-氯苯甲基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

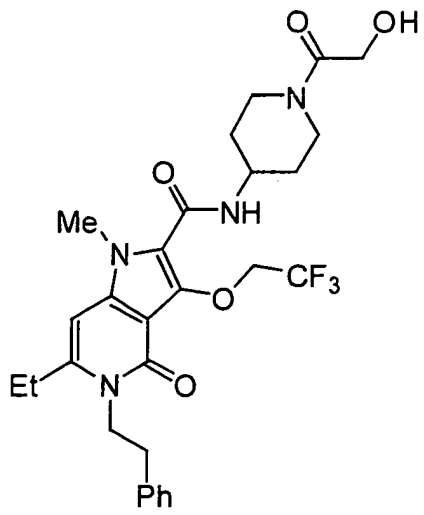


依實施例 653 之相同方法，自參考例 161 化合物(138 mg, 0.312 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(119 mg, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 661

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

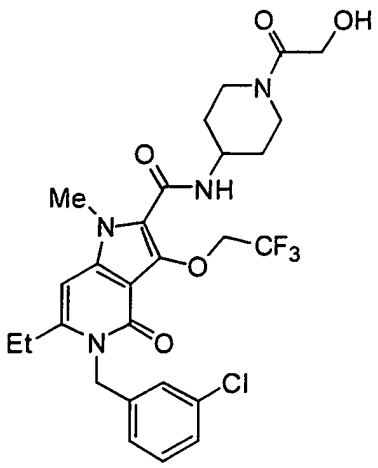


依實施例 653 之相同方法，自參考例 165 化合物(143 mg, 0.339 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(123 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 662

製造 5-(3-氯苯甲基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

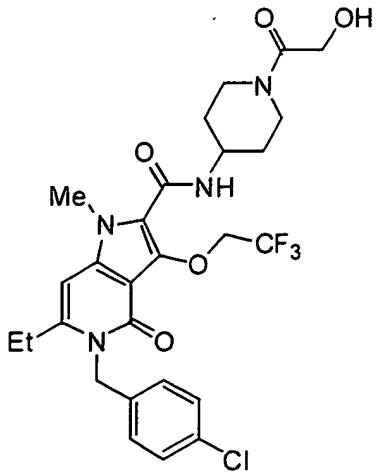


依實施例 653 之相同方法，自參考例 167 化合物(281 mg, 0.635 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(261 mg, 71%)。

^{1}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).

實施例 663

製造 5-(4-氯苯甲基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

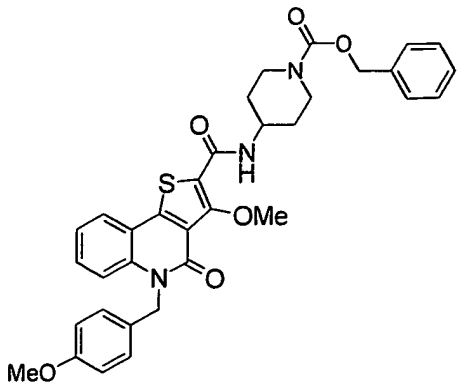


依實施例 653 之相同方法，自參考例 169 化合物(188 mg, 0.425 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(160 mg, 65%)。

^{1}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).

實施例 664

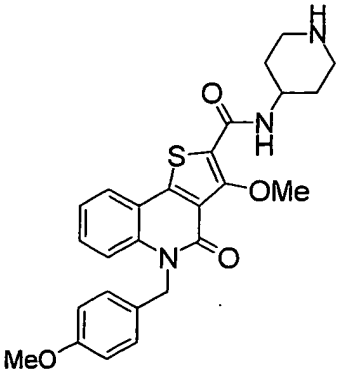
製造 4-({[3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸苯甲酯



依實施例 25 之相同方法，自參考例 13 化合物(2.5 g, 6.31 mmol)以及 4-胺基哌啶-1-羧酸苯甲酯鹽酸鹽(2.56 g, 9.46 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(3.07 g, 79%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 665

製造 3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-N-哌啶-4-基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



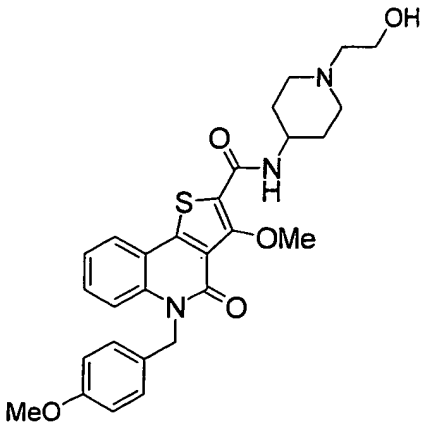
於氫氣氛圍中，將實施例 664 化合物(300 mg, 0.49 mmol)、10% Pd-C(60 mg)以及 THF(20 mL)-甲醇(10 mL)之

混合物於室溫攪拌 4 小時。濾除觸媒，且將濾液濃縮並且從甲醇-乙醚再結晶而獲得呈淡黃色結晶之標題化合物(154 mg, 66%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 666

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



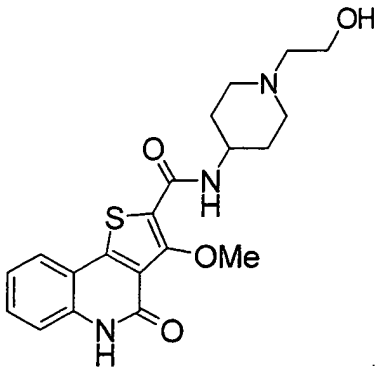
依實施例 79 之相同方法，從實施例 665 化合物(150 mg, 0.31 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(110 mg, 68%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 667

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-4-酮基-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



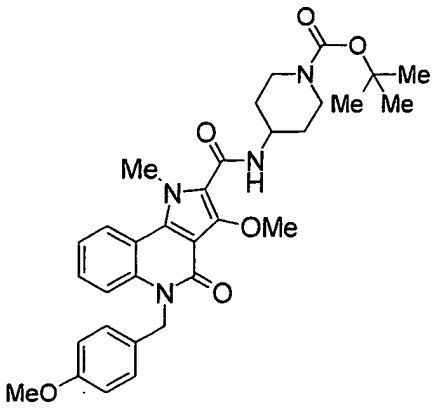
將實施例 666 化合物(110 mg, 0.21 mmol)、大茴香醚(91 mg, 0.84 mmol)以及三氟甲烷磺酸(0.5 mL)之三氟乙酸溶液(2 mL)於 80℃攪拌 1 小時。冷卻後，將反應混合物濃縮，且將殘餘物分溶於乙酸乙酯以及飽和碳酸氫鈉溶液之間。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。將殘餘物以矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=1/1 to 2/1)純化而獲得呈白色固體之標題化合物(60 mg, 71%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 668

製造 4-({[3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

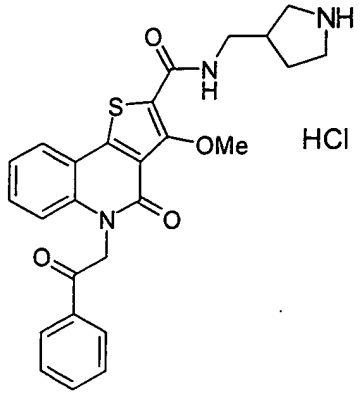


依實施例 25 之相同方法，自參考例 107 化合物(2.49 g, 6.35 mmol)以及 4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.54 g, 12.69 mmol)獲得呈米色固體之標題化合物(3.45 g, 95%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.35-1.49 (11H, m), 1.85 (2H, dd, J = 12.6, 2.7 Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 13.5 Hz), 3.96-4.09 (4H, m), 4.27 (3H, s), 5.40-5.60 (2H, 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).

實施例 669

製造 3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-(吡咯啶-3-基甲基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



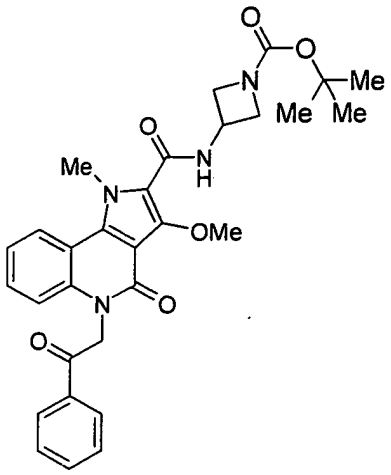
依實施例 25 之相同方法，自參考例 7 化合物(500 mg, 1.27 mmol)以及 3-(胺基甲基)-1-Boc-吡咯啶(381 mg, 1.90 mmol)獲得呈白色粉末之 3-[({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(530 mg, 72%)。

依實施例 500 之相同方法，從 3-[({[3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)甲基]吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(530 mg, 0.92 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(456 mg, 97%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 670

製造 3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)氮雜環-1-羧酸第三丁酯

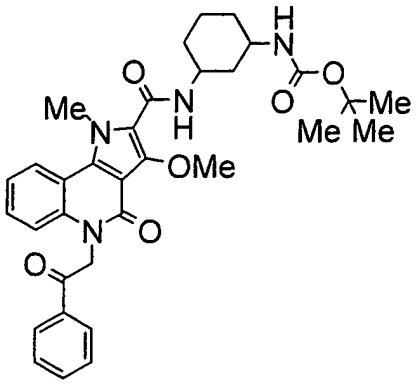


依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(500 mg, 1.27 mmol)以及 3-胺基-1-Boc-氮雜環(330 mg, 1.92 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(610 mg, 88%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 671

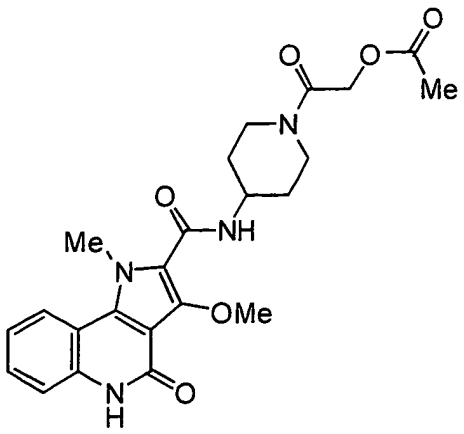
製造[3-({[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)環己基]胺甲酸第三丁酯



依實施例25之相同方法，自參考例7化合物(400 mg, 1.02 mmol)以及(3-胺基環己基)胺甲酸第三丁酯(285 mg, 1.33 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(395 mg, 66%)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：0.98-1.46 (13 H, m), 1.65-1.90 (3 H, m), 2.00-2.12 (1 H, m), 3.23-3.42 (1 H, m), 3.73-3.88 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 4.04 (1 H, s), 4.30 (2 H, s), 4.35 (1 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.76-6.94 (1 H, m), 7.24-7.42 (2 H, m), 7.43-7.53 (1 H, m), 7.63 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.80 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 8.12-8.22 (2 H, m), 8.31-8.42 (1 H, m).

實施例672

製造乙酸 2-(4-{[(3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基)羰基]胺基}哌啶-1-基)-2-酮基乙酯



將實施例 558 化合物(500 mg, 0.87 mmol)、大茴香醚(376 mg, 3.48 mmol)以及三氟甲烷磺酸(2 mL)溶於三氟乙酸(9 mL)中，且將混合物於 80℃攪拌 2 小時。在冷卻至室溫後，將混合物於減壓下濃縮。將殘餘物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以 THF-乙酸乙酯萃取。將萃取物濃縮而獲得呈米色固體之 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(1.10 g)。

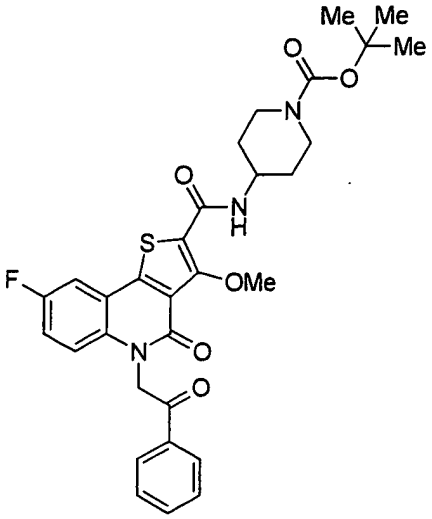
於冰冷卻下，在 3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺(300 mg, 0.87 mmol)以及三乙基胺(88 mg, 0.87 mmol)之 THF 溶液(30 mL)中添加乙醯氧基乙醯氯(119 mg, 0.87 mmol)，且將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以硫酸鎂脫水並且濃縮。將所得之固體以乙醚-己烷洗滌而獲得呈白色固體之標題化合物(221 mg, 56%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 673

製造 4-({[8-氟-3-甲氧基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

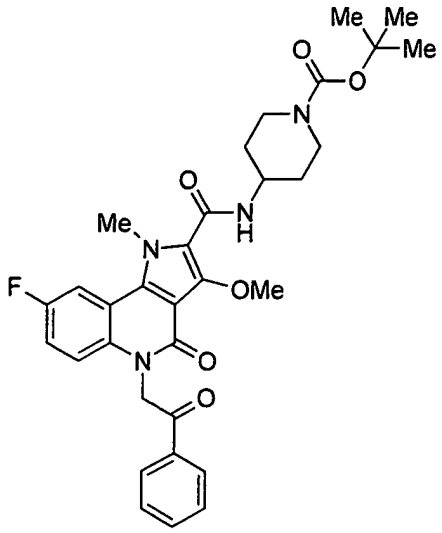


依實施例25之相同方法，自參考例116之化合物(400 mg, 0.97 mmol)以及 4-胺基哌啶-1-羧酸三級丁酯(234 mg, 1.2 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(486 mg, 84%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 674

製造 4-({[8-氟-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

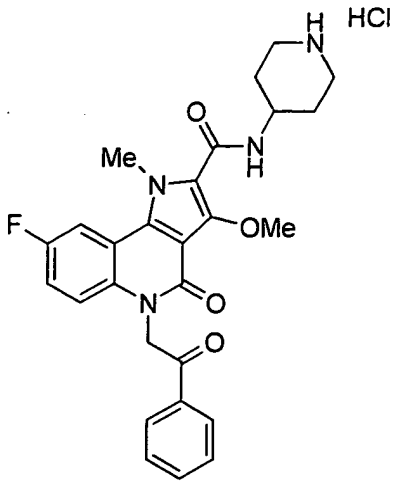


依實施例 25 之相同方法，自參考例 119 化合物(2.0 g, 4.9 mmol)以及 4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.2 g, 5.9 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(2.5 g, 87%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 675

製造 8-氟-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-N-哌啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽

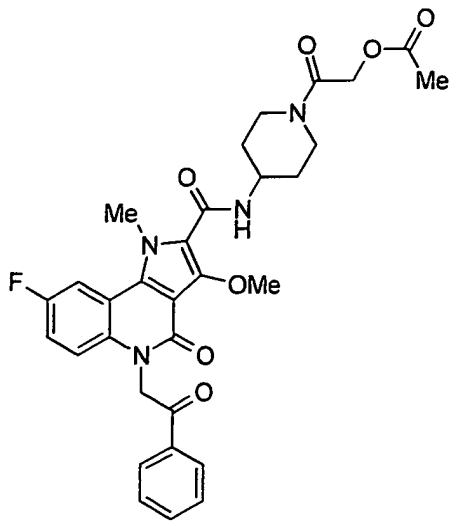


依實施例542之相同方法，從實施例674化合物(2.5 g, 4.3 mmol)獲得呈淡黃色固體之標題化合物(1.6 g, 72%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例676

製造乙酸 2-[4-({[8-氟-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}胺基)哌啶-1-基]-2-酮基乙酯

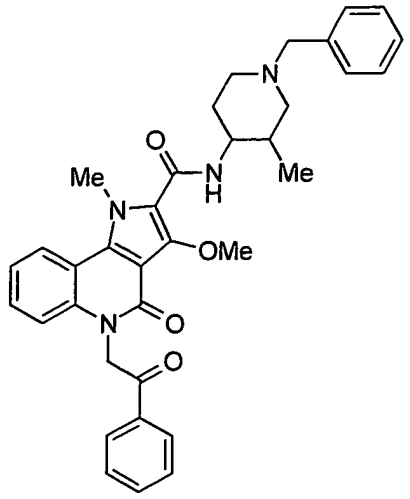


依實施例 544 之相同方法，從實施例 675 化合物(300 mg, 0.57 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(293 mg, 87%。

^{1}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).

實施例 677

製造 N-(1-苯甲基-3-甲基哌啶-4-基)-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



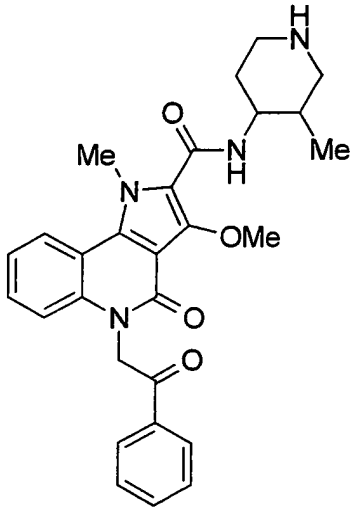
於冰冷卻下，在 1-苯甲基-3-甲基哌啶-4-酮(227 mg, 1.1 mmol)以及乙酸銨(861 mg, 11 mmol)之甲醇溶液(9.0 mL)中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(750 mg, 3.5 mol)，且將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並且以 1N 氫氧化鈉溶液洗滌，且將水層以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以無水硫酸鎂脫水，以及於減壓下濃縮。於冰冷卻下，在殘餘物、參考例 28 化合物(396 mg, 1.0 mmol)以及 HOBt(151 mg, 1.1 mol)之 DMF 溶液(7.0 mL)中添加 WSCD(215 mg, 1.1 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，且以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取物，以飽和鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，以及通過胺基矽膠。將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷=30/70 至 100/0)純化且從乙酸乙酯-己烷再結晶而獲得呈白色固體之標題化合物(373 mg, 64%)。

^{1}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).

實施例 678

製造 3-甲氧基-1-甲基-N-(3-甲基哌啶-4-基)-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺



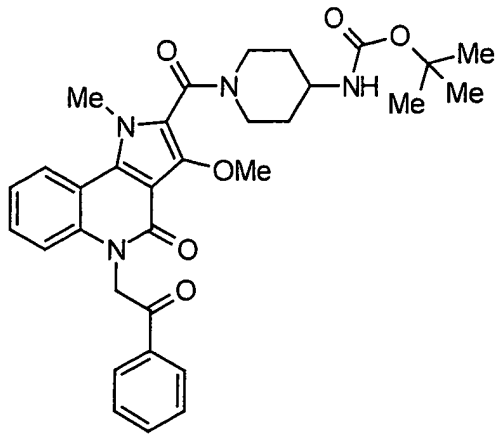
在實施例 677 化合物(373 mg, 0.65 mmol)之 THF 溶液(40 mL)中添加氯甲酸 1-氯乙酯(0.67 mL, 6.5 mol)，且將混合物於室溫攪拌 3 小時。於冰冷卻下，添加氯甲酸 1-氯乙酯(0.67 mL, 6.5 mol)以及二異丙基乙基胺(0.30 mL, 3.2 mmol)，且將混合物於室溫攪拌 20 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，且將殘餘物以乙醚洗滌。使殘餘物溶於甲醇(50 mL)中，且將混合物於室溫攪拌 7 小時並且於減壓下濃縮。將殘餘物以胺基矽膠層析法(沖提液：甲醇/乙酸

乙酯=0/100 至10/90)純化且從乙酸乙酯-再結晶而獲得呈淡褐色固體之標題化合物(90 mg, 29%)。

^{1}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).

實施例 679

製造(1-{[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}哌啶-4-基)胺甲酸第三丁酯



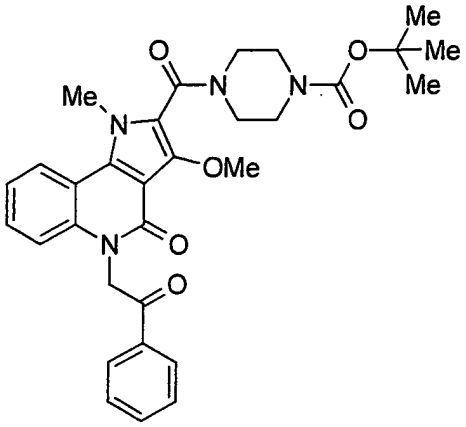
依實施例25之相同方法，自參考例28化合物(350 mg, 0.90 mmol)以及哌啶-4-基胺甲酸第三丁酯(198 mg, 0.99 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(440 mg, 86%)。

^{1}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).

實施例 680

製造 4-{[3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-基]羰基}哌啡-1-羧酸第三丁酯



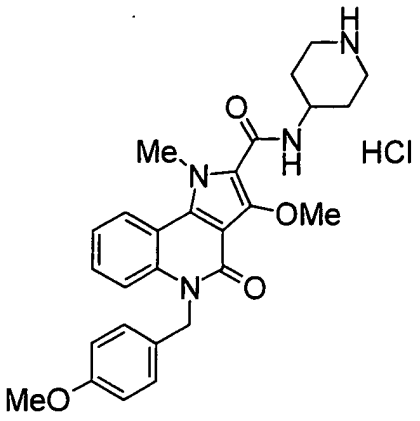
依實施例 25 之相同方法，自參考例 28 化合物(400 mg, 1.0 mmol)以及哌啡-1-羧酸第三丁酯(210 mg, 1.1 mmol)獲得呈白色固體之標題化合物(571 mg,定量)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

實施例 681

製造 3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-N-哌

啶-4-基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺 鹽酸鹽



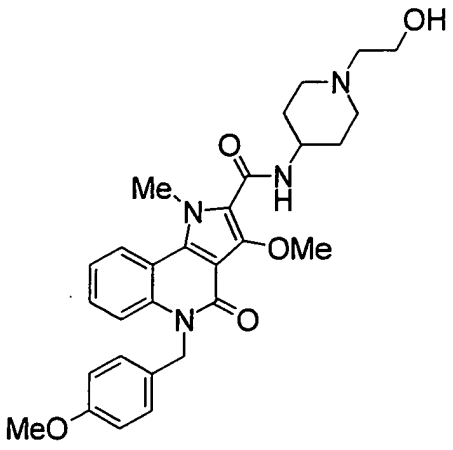
在實施例 558 化合物(500 mg, 0.87 mmol)之乙酸乙酯溶液(15 mL)中添加 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液(5 mL)，且將混合物於室溫攪拌 4 小時。將沉澱物藉由過濾收集，以乙醚洗滌，以及減壓乾燥而獲得呈淡粉紅色粉末之標題化合物(440 mg, 99%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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).

實施例 682

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-5-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]

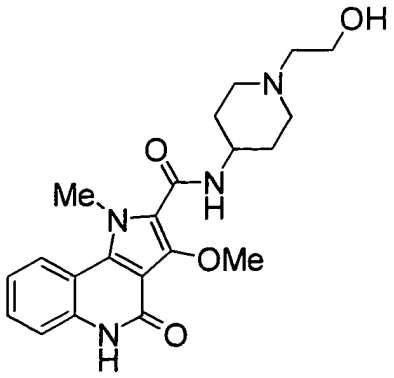
喹啉-2-甲醯胺



依實施例 79 之相同方法，從實施例 681 化合物(2.50 g, 4.89 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(1.91 g, 75%)。^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 683

製造 N-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]-3-甲氧基-1-甲基-4-酮基-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

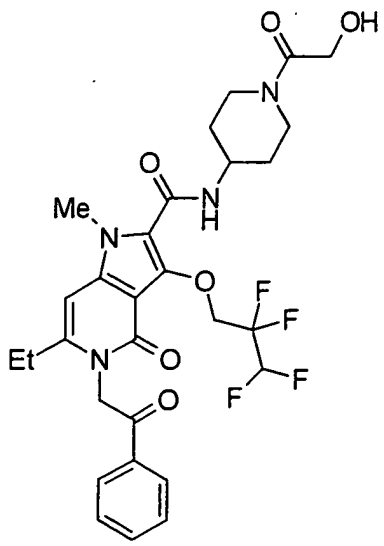


依實施例 672 之相同方法，從實施例 682 化合物(1.79 g, 3.45 mmol)獲得呈白色結晶之標題化合物(457 mg, 33%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, 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).

實施例 684

製造 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺

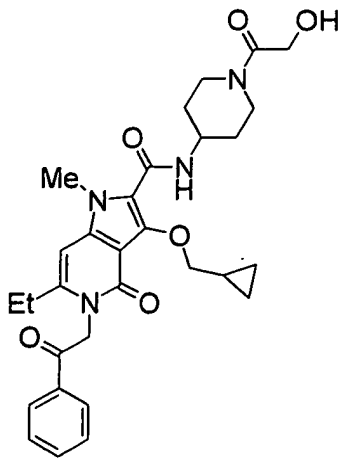


依實施例 140 之相同方法，自參考例 175 化合物(234 mg, 0.50 mmol)獲得呈白色粉末之標題化合物(224 mg, 74%)。

^{1}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).

實施例 685

製造 3-(環丙基甲氧基)-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺



依實施例 140 之相同方法，自參考例 177 化合物(98 mg, 0.24 mmol)獲得呈無色粉末之標題化合物(100 mg, 76%)。^{1}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).

配製例 1

含有本發明之化合物作為活性成分之醫藥劑可例如以下列組成物為基礎而製造。

1. 囊劑

(1)實施例 25 中所獲得之化合物	40	mg
(2)乳糖	70	mg
(3)微晶纖維素	9	mg

(4)硬脂酸鎂	1	mg
1 囊劑	120	mg

將(1)、(2)、(3)以及 1/2 之(4)混合並且製粒。在其中添加剩餘的(4)，且將總量填充入膠囊中。

2. 錠劑

(1)實施例 25 中獲得之化合物	40	mg
(2)乳糖	58	mg
(3)玉米澱粉	18	mg
(4)微晶纖維素	3.5	mg
(5)硬脂酸鎂	0.5	mg
1 錠劑	120	mg

將(1)、(2)、(3)、2/3 之(4)以及 1/2 之(5)混合並且製粒。在其中添加剩餘的(4)以及(5)，且將混合物擠壓成型以得錠劑。

配製例 2

將實施例 25 中所獲得之化合物(50 mg)溶於日本藥典注射用蒸餾水(50 ml)中，且將該日本藥典注射用蒸餾水增加至 100 ml。將溶液在無菌條件下過濾，且將 1 ml 之溶液在無菌條件填入注射小瓶中，冷凍乾燥並且密封。

試驗例

下列試驗例中所述之基因操作方法係基於書籍(Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)中所述之方法、以及試劑之附加通則。

構質體 pGL3/δ-cry 啓動子、8×Gli 結合區域，亦即，Gli 報告質體。

試驗例 2. 小鼠 Shh-N 端片段之表現用的質體之建構

至於用於建構 Shh-N 端片段之表現用的質體的材料，則首先選殖小鼠之 Shh cDNA。

使用 11 天的小鼠胎兒 cDNA (Clontech)作為模板，而以巢式 PCR 法選殖小鼠 Shh cDNA。參考 GenBank 登錄號：NM_009170 中所述之鹼基序列而製備引子序列。

第 1 次 PCR 中所使用的引子組為 5'-CTGGGTGGGGATCGGAGACA-3'(序列編號 NO：5)以及 5'-GCGCTTTCCCATCAGTTCCTTATT-3'(序列編號 NO：6)，以及第 2 次 PCR 中所使用的引子組為 5'-GGGGTACCATGCTGCTG CTGCTGGCCA-3'(序列編號 NO：7)以及 5'-GCTCTAGATCAGCTGGACTTGACCGCCA-3'(序列編號 NO：8)。使用 Pfu Turbo (Stratagene)以及下列所附加之通則進行 PCR 反應。藉由 pcDNA3.1 (+)(Invitrogen)選殖所產生之 PCR 產物，且確認已插入之鹼基序列。

使用上述所獲得之小鼠 Shh cDNA 序列作為模板，編碼小鼠 Shh 的第 1 至 198 個胺基酸序列之 cDNA 序列的 3'-終端加了終止密碼子(TGA)的 cDNA 序列，藉由 PCR 法獲得。引子組則使用 5'-ATGCTGCTGCTGCTGGCCAG-3'(序列編號 NO：9)以及 5'-TCAGCCGCCGGATTTGGCCG-3'(序列編號 NO：10)。

使用 Pfu Turbo(Stratagene)以及下列之所附加的通則進行 PCR 反應。藉由 pcDNA3.1(+)(Invitrogen)選殖所

獲得之 PCR 產物，且確認已插入之鹼基序列。

以與上述相同的方法，建構小鼠 Shh-N 端片段的表現用之質體 pcDNA3.1/mShh-N。

試驗例 3. 重組型小鼠 Shh-N 端片段

使 HEK293 細胞在含有 10%胎牛血清的 D-MEM 培養基(Invitrogen)之 10 公分(cm)碟中生長，且使用 FuGENE6 (Roche Applied Science)將 pcDNA3.1/mShh-N 導入細胞中。之後，將 HEK293 細胞在二氧化碳氣體培養器中於 37℃培養 24 小時，且以含有 2%胎牛血清的 D-MEM 培養基(Invitrogen)替換培養基。培養 48 小時後，使用過濾器(0.22 μM)過濾而獲得含有重組型小鼠 Shh-N 端片段之培養液的上澄液。

試驗例 4. 將用於 Gli-1 表現之質體以及報告質體在 NIH-3T3 細胞中之導入以及表現細胞之產生

使用含有 10%胎牛血清的 D-MEM 培養基(Invitrogen)，將以試驗例 1 之方法而製造的表現質體 pcDNA3.1 以及 Gli 報告質體(pGL3/δ-cry 啓動子，8 x Gli 結合區域)，利用 FuGENE6(Roche Applied Science)導入已生長於 10cm 碟中之 NIH-3T3 細胞中。

培養 24 小時後，收集細胞，懸浮於含有 10%胎牛血清的 D-MEM 培養基中，以及補充 Geneticin(Life Technologies Oriental, Inc.)至 500 μg/ml 的最終濃度，稀釋至 10^4 細胞/ml，種植(plating)在 96 孔盤中，以及在二氧化碳氣體培養器中於 37℃培養而得具有 Geneticin 抗

性之轉形細胞株。

將所得之轉形細胞株於 96 孔盤中培養，添加試驗例 3 中所得之小鼠 Shh-N 端片段，以及選擇能誘導冷光酶表現之 NIH-3T3/Gli 報告細胞。

試驗例 5. 化合物之評估

將在含有 10%胎牛血清的 D-MEM 培養基(Invitrogen)培養之 NIH-3T3/Gli 報告細胞以 1×10^4 細胞/孔種植在 96 孔白盤上，且在二氧化碳氣體培養器中於 37℃培養過夜。移除培養基，添加化合物(50 μl)以及小鼠 Shh-N 端片段-表現 HEK293 之培養液的上澄液(含有 2%胎牛血清的 D-MEM 培養基，50 μl)，以及將細胞在二氧化碳氣體培養器中於 37℃培養 48 小時。添加 Bright-Glo(Promega, 50 μl)，且將混合物攪拌，之後以 EnVision(PerkinElmer)測量冷光酶活性。以未添加化合物之對照組的冷光酶活性作為 100 為基準，計算抑制率。結果顯示於下列表中。以 PRISM3.00 (GraphPad 的軟體)分析化合物的濃度以及抑制率，且以此為基準，計算化合物的 IC_{50} 值(達成 50%之抑制率的最大值所需要的化合物濃度)。

實施例 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 以及 115 之化合物的 IC_{50} 值不超過 1 μM。

[表 3]

實施例	1 μM 的抑制率(%)
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
124	100
131	100
132	100
135	100
136	100
137	100
138	100
139-1)	100
140	100
141	100
142	100
143-1)	100
510	100
517	100
522	100
562	100
563	100
583	100

584	100
643	100
644	100
650	100
654	100
656	100
657	100
658	100
660	100
661	100

試驗例 6. 活體內抗腫瘤試驗

根據 Sasaki, K. et al., (2006) Cancer Res. 66: 4215-4222 中的描述，使用小鼠神經管胚細胞瘤同種性移植模型評估化合物的抗腫瘤效果。更詳言之，斑紋 1 基因突變小鼠(譜系名稱：Ptch1tm1Mps/J)係從 Jackson Laboratory 購得，且 p53 基因突變小鼠(譜系名稱:P53N4-M, 命名：B6.129-Trp53tm/BrdN4)係從 Taconic 購得，以及藉由交配而獲得到具有斑紋 1(+/-), p53(-/-)表現型之小鼠。取得在 7 至 9 週的斑紋 1(+/-), p53(-/-)小鼠的小腦中自然發生的神經管胚細胞瘤的腫瘤細胞，且對裸鼠(譜系名稱：CAnN.Cg-Foxn1<nu>/CrlCrlj)進行皮下移植入。

使用藉由皮下移植導入之腫瘤進行抗腫瘤試驗。以 40 μm 細胞篩子(BD Biosciences, Cat. No. 352340)單離腫

塊，以相較於腫塊重量的 2 倍含量的 Leibovitz's L-15 培養液(GIBCO, Cat. No. 11415-114)製造懸浮液，以相當量的基質膠(matrigel)(BD Biosciences, Cat. No. 356237)混合，以及在每個移植位置對小鼠進行皮下移植 100 μl。在移植後測量腫瘤的直徑，且當腫瘤尺寸的直徑達到 150 至 250 mm^3 時，每組開始使用 5 隻小鼠進行抗腫瘤試驗。

製備試驗化合物而以 0.5%甲基纖維素(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Cat. No. SM-100)懸浮液達成 6.25 mg/kg 的劑量，且持續二週每天進行口服投藥二次。以利用電子游標卡尺測量之腫瘤較長的直徑以及較短的直徑為基準，計算腫瘤尺寸。在試驗開始後，每二天或三天測量腫瘤尺寸，且計算腫瘤尺寸的成長率。每個試驗化合物的投藥組證實具有 95%或更高的腫瘤生長抑制效果。下列表顯示了每種試驗化合物在試驗結束後的腫瘤尺寸的成長率。

表中顯示藉由投藥各試驗化合物之腫瘤尺寸以及顯著差異測試的結果。腫瘤尺寸(T/C)的成長率係根據下列者進行計算：

成長率(T/C)=((化合物投藥組在投藥結束時的腫瘤尺寸)-(化合物投藥組在投藥開始時的腫瘤尺寸))/((對照組在投藥結束時的腫瘤尺寸)-(對照組在投藥開始時的腫瘤尺寸))×100。

[表 4]

實施例	T/C(%)	P 值(Dunnett's 測試)
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

上述結果證實本發明之化合物顯示抗腫瘤效果。

產業上可利用性

因為本發明之化合物顯示優異的 Smo 抑制作用，可提供預防或治療 Smo 相關疾病(例如，癌症等)之臨床上有用藥劑。此外，因為本發明之化合物亦具有優異的效能表現、藥動力學、溶解度、與其他醫藥產品的交互作用、安全與安定性，其有用於作為醫藥劑。

本申請案係基於在日本提出的申請案第 2008-045134 號以及 2008-256755 號，其內容係以參考方式納入本文中。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98105923

※申請日：98.2.25　　※IPC 分類：

C07D	495/04	2006.01
C07D	471/04	2006.01
A61K	31/4365	2006.01
A61K	31/437	2006.01
A61P	35/00	2006.01

一、發明名稱：（中文/英文）

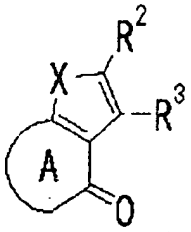
稠合雜環衍生物及其用途

FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明提供具有優良 Smo 抑制活性及較低毒性的化合物，該化合物足以作為良好的醫藥產物。

本發明提供如下式所示之化合物或其鹽



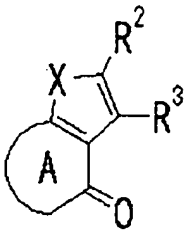
(I)

其中，環 A 為視需要具有取代基之 5-至 7-員環，其中取代基視需要彼此鍵結以形成環；X 為 O、S 或 NR^1（R^1 為氫原子或視需要具有取代基之烴基）；R^2 為視需要具有取代基之胺甲醯基；以及 R^3 為視需要具有取代基之羥基。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound having a superior Smo inhibitory activity and lower toxicity, which is sufficiently satisfactory as a pharmaceutical product.

The present invention provides a compound represented by the formula



(I)

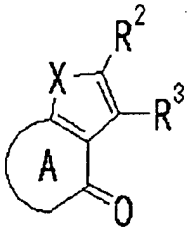
wherein ring A is 5- to 7-membered ring optionally having substituent(s), where substituents are optionally bonded to each other to form a ring; X is O, S or NR^1 (R^1 is a hydrogen atom or a hydrocarbon group optionally having substituent(s)); R^2 is carbamoyl optionally having substituent(s); and R^3 is hydroxy optionally having substituent(s), or a salt thereof.

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

年 月 日 修(補)正 第 098105923 號專利申請案
101 年 2 月 15 日修正替換頁

轉譯修飾(非專利文獻 2)。在人類的 Shh，從 45 kDa 前驅蛋白質經由自分解而裂解出 19 kDa 主要活性成分，且脂肪酸及膽固醇係分別加至其 N-端與 C-端(非專利文獻 3)。此修飾被認為對於維持 Shh 的活性為必要的，並且例如，藉由添加棕櫚酸至大腸桿菌重組人類 Shh(在 N-端不以脂肪酸修飾)達到 40 倍增進之活性，而藉由添加肉豆蔻酸至其則達到 160 倍增進之活性(非專利文獻 4)。另一方面，關於對應於果蠅 Smo 的人類基因，已知人類 Smo，而關於對應於果蠅 Ptch 的人類基因，已知有 Ptch1 及 Ptch2 兩型。此外，相對於果蠅 Ci 的轉錄因子，在人類被認為是 Gli 且已知有 Gli1、Gli2 及 Gli3 三型(非專利文獻 5)。Shh/Ihh/Dhh 各結合至 Ptch1 且藉由抑制 Ptch1 及 Smo 之間的鍵結而活化 Smo。除了 Ptch1，Shh/Ihh/Dhh 亦結合至 Ptch2、Hip1、Gas1 及 Cdo/Boc，且調控 Smo 的活化。來自 Smo 的訊息傳遞誘導 Gli1 及 Gli2 的核定位，且活化 Gli1 的轉錄(非專利文獻 6)。

Hedgehog 的訊息在哺乳動物同樣涉及發育階段的形態發生。例如在人類，患全前腦空洞症(Holoprosencephaly)(為先天發育異常)的患者顯示在 Shh 的突變(非專利文獻 7)。再者，衍生自白藜蘆的天然化合物環巴胺(Cyclopamine)，為已知在羊中誘發獨眼畸形(Cyclopia)的化合物(非專利文獻 8)，經證實因為其作用機制而抑制 Smo(非專利文獻 9)。此外，準備 Shh 基因剔除小鼠，發現其表現型包括獨眼畸形、四肢畸形(非專利文獻 10)及神經

年 月 日 修補充
第098105923號專利申請案
101年2月15日修正替換頁

Witepsols(由 Dynamit Nobel, Germany 製造)等]、中鏈脂肪酸的甘油酯[例如:Miglyols(由 Dynamit Nobel, Germany 製造)等]或植物油(例如:芝麻油、大豆油、棉籽油等)等。再者,關於水性物質,述及例如:聚乙二醇、丙二醇等,而關於水性凝膠物質,述及例如:天然膠、纖維素衍生物、乙烯系聚合物、丙烯酸聚合物等。

關於上述持續釋放製劑,述及持續釋放微囊劑等。可以本身已知的方法例如,下列[2]所示之方法製造持續釋放微囊劑。

本發明之化合物較佳為模製成用於口服投予的製劑諸如:固體製劑(例如:粉末劑、顆粒劑、錠劑、囊劑)等、或模製成用於直腸投予的製劑諸如:栓劑等。特別是,用於口服投予的製劑為較佳。

可隨著藥品的種類將伴隨藥品製成上述藥品類型。

以下將具體描述[1]本發明之化合物或伴隨藥品的注射液,及其製劑;[2]本發明之化合物或伴隨藥品之持續釋放製劑或立即釋放製劑,及其製劑;[3]本發明之化合物或伴隨藥品的舌下、頰內或口內快速崩解劑及其製劑。

[1] 注射液及其製劑

藉由將本發明之化合物或伴隨藥品溶於水中所製備之注射液為較佳。可使此注射液含有苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽。

藉由將本發明之化合物或伴隨藥品,及如需要苯甲酸鹽及/或水楊酸鹽溶於水中而得到注射液。

年 月 日
第098105923號專利申請案
101年2月15日修正替換頁

立即釋放製劑的總量為基準計，例如，為約 4.5 至約 99.4 w/w%、較佳為約 20 至約 98.5 w/w%、更佳為約 30 至約 97 w/w%。

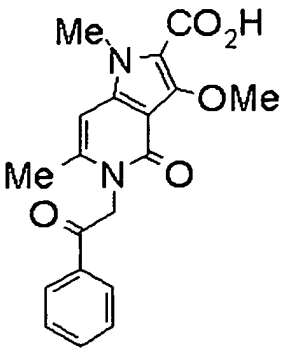
以立即釋放製劑的總量為基準計，可在約 0.5 至約 95 w/w%、較佳為約 1 至約 60w/w%的範圍適當選擇在立即釋放製劑中之藥品的含量。

當立即釋放製劑為口服固體製劑，其除了上述成分以外通常亦含有崩解劑。關於此崩解劑，使用例如：羧基甲基纖維素鈣(ECG-505，由 Gotoku Yakuhin 製造)、交聯羧甲纖維素鈉(例如：Actisol，由 Asahi KaseiCorporation 製造)、交聯聚維酮(例如：Kollidon CL，由 BASF 製造)、低經取代之羥丙基纖維素(由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.製造)、羧基甲基澱粉(由 Matsutani Kagaku K.K.製造)、羧基甲基澱粉鈉(Exprotab，由 Kimura Sangyo 製造)、部分預糊化澱粉(PCS，由 Asahi Kasei Corporation 製造)等，且可使用例如，藉由與水接觸而吸收水、導致膨脹或在構成核之有效成分與賦形劑之間造成通道而崩解顆粒者。這些崩解劑可單獨使用或以兩種或更多種的組合使用。隨著所用藥品的種類及混合量、釋放特性的設計等適當選擇所用之崩解劑的量，且以立即釋放製劑的總量為基準計，例如，為約 0.05 至約 30 w/w%、較佳為約 0.5 至約 15 w/w%。

當立即釋放製劑為口服固體製劑，除了上述的組分以外，如需要其可進一步含有習知於固體製劑中之添加劑。

第098105923號專利申請案
101年2月15日修正替換頁

年 月

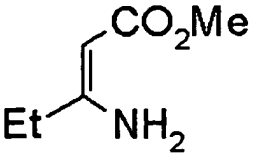


依參考例7之相同方法，自參考例34化合物(370 mg, 0.968 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液(1 mL)以及乙醇(7 mL)獲得呈白色粉末之標題化合物(305 mg, 89%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：2.28 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 5.60 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 7.61 (2 H, t, J=7.4 Hz), 7.74 (1 H, t, J=7.3 Hz), 8.11 (2 H, d, J=7.7 Hz), 12.50 (1 H, br s).

參考例36

製造(2Z)-3-胺基戊-2-烯酸甲酯



將3-酮基戊酸甲酯(75.0 g, 576 mmol)、醋酸銨(222g, 2.88 mol)以及甲醇(750 mL)之混合物於室溫攪拌3天。於減壓下濃縮該混合物，添加水(500 mL)至殘餘物中，並以乙酸乙酯(200 mL)萃取混合物。使用鹽水洗滌萃取物，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮，並乾燥之，得到呈淡黃色油之標題化合物(68.5 g, 92%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ：1.06 (3 H, t, J=7.6 Hz), 2.09 (2 H, q, J=7.6 Hz), 3.49 (3 H, s), 4.34 (1 H, s),

及飽和鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水後，於減壓下濃縮。藉由胺基矽膠層析法(沖提液；乙酸乙酯/己烷=1/3 至 1/0)純化殘餘物，並使所獲得之固體於乙酸乙酯-己烷中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物(146 mg, 48%)。

^{1}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).

2) 將該白色結晶於乙醇-水中再結晶，得到呈白色結晶之標題化合物。熔點：159℃

實施例 144

製造 N-[2-(二乙基胺基)乙基]-3-甲氧基-N-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5,6,7,8,9-六氫噻吩并[3,2-c]喹啉-2-甲醯胺

第098105923號專利申請案
101年2月15日修正替換頁

試驗例1. Gli報告質體之建構

藉由將8×Gli-結合位置以及雞δ-水晶體啓動子插入pGL3(Promega)的luc+的上游而建構Gli報告質體。

使用參考GenBank 登錄號:X02187中所示之鹼基序列所製備之合成DNA(5'-GAAGATCTGCCAGCCCAGGCTCCGGGGC-3'(序列編號NO:1)以及5'-CCCAAGCTTCTGCCCGCACAGCCCTGCTC-3'(序列編號NO:2))作為引子組、以及雞基因體DNA作為模板,藉由PCR法,選殖δ-水晶體啓動子。使用Pfu Turbo(Stratagene)以及下列附加的通則進行PCR反應。將所得之108鹼基對(bp)片段以限制酶BglII以及HindIII切割,且插入pGL3之BglII-HindIII位置以得質體pGL3/δ-cry啓動子。

8×Gli-結合區域為從合成DNA製備之序列,該序列含有八個Yoon et al., J. Biol. Chem., vol. 273, pages 3496-3501(1998)中所述之9-bp的Gli限定一致性序列(GACCACCCA)。亦即,將兩個合成DNA,5'-GGGGTACCGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAGACCACCCAAGATCTTC-3'(序列編號NO:3)以及5'-GAAGATCTTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCTGGGTGGTCGGTACCCC-3'(序列編號NO:4),在95℃熱處理2分鐘,且於37℃定溫1小時以黏合而獲得上述二個合成DNA之雙股DNA。將所獲得之雙股DNA以限制酶BglII以及KpnI切割,且將所獲得之DNA片段插入pGL3/δ-cry啓動子之BglII-KpnI位置以建

第 098105923 號專利申請案
101 年 2 月 15 日修正替換頁

序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 稠合雜環衍生物及其用途

<130>

<150> JP2008-045134
<151> 2008-02-26

<150> JP2008-256755
<151> 2008-10-01

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
<211> 28
<212> DNA
<213> 合成

<220>
<223> PCR 引子

<400> 1
gaagatctgc cagcccaggc tccggggc 28

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 2

cccaagcttc tgcccgcaca gccctgctc 29

<210> 3

<211> 88

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> 用於 8 x Gli-結合位置之合成 DNA

<400> 3

ggggtaccga ccacccagac cacccagacc acccagacca cccagaccac ccagaccacc 60

cagaccaccc agaccaccca agatcttc 88

<210> 4

<211> 88

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> 用於 8 × Gli-結合位置之合成 DNA

<400> 4

gaagatcttg ggtggtctgg gtggtctggg tggtctgggt ggtctgggtg gtctgggtgg 60

tctgggtggt ctgggtggtc ggtacccc 88

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 5

ctgggtgggg atcggagaca 20

<210> 6

<211> 24

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 6

gcgctttccc atcagttcct tatt 24

<210> 7

<211> 27

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 7

ggggtaccat gctgctgctg ctggcca 27

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 8

gctctagatc agctggactt gaccgcca 28

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

<400> 9

atgctgctgc tgctggccag 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> 合成

<220>

<223> PCR 引子

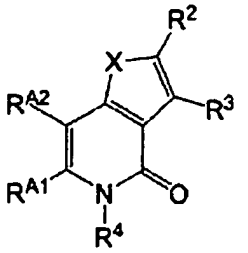
<400> 10

tcagccgccg gatttggccg 20

第 098105923 號專利申請案
104 年 1 月 19 日修正替換頁

七、申請專利範圍：

1. 一種下式所示之化合物或其鹽，



(I")

其中，

X 為 N(C_{1-6}烷基)；

R^2 為經哌啶基取代之胺甲醯基，

該哌啶基視需要具有選自下列之 1 個取代基

(1') 視需要經羥基取代之 C_{1-6}烷基，

(2') 視需要具有 1 個羥基之 C_{1-6}烷基-羰基

(3') 吡啶基；

R^3 為視需要具有 C_{1-6}烷基之羥基，該 C_{1-6}烷基視需要具有 1 至 3 個鹵素原子；

R^4 為

(1) 氫原子，或

(2) 視需要具有選自下列之 1 個取代基之 C_{1-6}烷基

(1') 視需要具有下列之 C_{6-10}芳基：(i) 1 或 2 個 C_{1-6}烷氧基，或(ii) 1 個鹵素原子，及

(2') 視需要具有 1 個鹵素原子或 C_{1-6}烷氧基之 C_{6-10}芳基-羰基；

R^{A1} 為之 C_{1-6}烷基；以及

R^{A2} 為氫原子或 C_{1-6}烷基。

第 098105923 號專利申請案
104 年 1 月 19 日修正替換頁

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，該化合物係 3-乙氧基-6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，該化合物係 N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1,6-二甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，該化合物係 6-乙基-N-[1-(羥基乙醯基)哌啶-4-基]-1-甲基-4-酮基-5-(2-酮基-2-苯基乙基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4,5-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲醯胺。

5. 一種醫藥劑，包括申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其鹽。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥劑，其為七次跨膜蛋白(Smo)抑制劑。

7. 一種申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其鹽的用途，係用於製造七次跨膜蛋白(Smo)抑制劑。