

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年9月18日(18.09.2014)



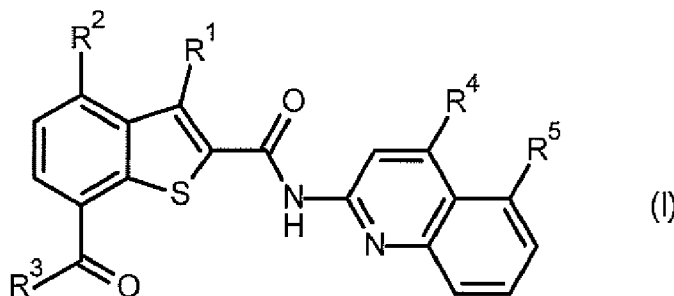
(10) 国際公開番号
WO 2014/142322 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 409/12 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 25/32* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/36* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
- (72) 発明者: 井上 英和(INOUE, Hidekazu); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町6丁目4番3号アスピオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 河本 芳人(KAWAMOTO, Yoshito); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町6丁目4番3号アスピオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 亀位 勝秀(KAMEI, Katsuhide); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町6丁目4番3号アスピオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 平松 健一(HIRAMATSU, Kenichi); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町6丁目4番3号アスピオファーマ株式会社内 Hyogo (JP). 富野 美奈子(TOMONO, Minako); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/056978
(22) 国際出願日: 2014年3月14日(14.03.2014)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願 2013-052704 2013年3月15日(15.03.2013) JP
(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: BENZOTHIOPHENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンゾチオフェン誘導体



(57) Abstract: [Problem] To provide: a compound having a novel structure and having PDE10A inhibitory activity, an isotope thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a medicinal composition containing same as the active ingredient. [Solution] The compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 【課題】 PDE10A 阻害活性を有し、かつ、新規な構造を有する化合物もしくはその同位体またはその薬学的に許容され得る塩、および、それを有効成分として含有する医薬組成物を提供すること。【解決手段】 一般式(I) : で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩

WO 2014/142322 A1

NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI — 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, (規則 5.2(a))
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ベンゾチオフエン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ホスホジエステラーゼ(以下、PDEという場合がある。)10A阻害活性を有するベンゾチオフエン誘導体またはその薬学的に許容され得る塩、および、これを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 統合失調症は世界中で約24百万人が発症しているが、治療可能な障害であり、その初期段階における治療が有効である。しかし、統合失調症を発症している人の50%超は適切な治療を受けていない。

[0003] 現在市販されている統合失調症の治療剤としては、クロルプロマジン、ハロペリドール、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、アリピプラゾール、アミスルプリド、パリペリドンなどが挙げられる。

[0004] PDE10Aを阻害することにより、統合失調症の陽性症状、陰性症状および/または認知機能障害を改善できることが知られており、さらに、統合失調症を治療できることも知られている(例えば、特許文献1~15、非特許文献1、3~5、9~12など)。

[0005] また、PDE10Aノックアウトマウスの研究(例えば、非特許文献7など)、PDE10Aを阻害することによるハンチントン病、精神病などの治療の研究もされている(非特許文献2、6、8など)。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：W02004/002484

特許文献2：W02006/034491

特許文献3：W02006/072828

特許文献4：W02007/077490

特許文献5 : W02007/129183

特許文献6 : W02008/001182

特許文献7 : W02008/004117

特許文献8 : W02008/084299

特許文献9 : W02009/158393

特許文献10 : W02009/158473

特許文献11 : W02010/057121

特許文献12 : W02010/057126

特許文献13 : W02010/090737

特許文献14 : W02012/124782

特許文献15 : W02012/133607

非特許文献

[0007] 非特許文献1 : Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52, 5188-5196

非特許文献2 : Neurobiology of disease, 34(2009) 450-456

非特許文献3 : The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.325, No.2, 681-690, 2008

非特許文献4 : European Journal of Neuroscience, Vol.21, pp.1070-1076, 2005

非特許文献5 : Journal of Neurochemistry, 2008, 105, 546-556

非特許文献6 : Neuropharmacology, 51, (2006), 374-385

非特許文献7 : Neuropharmacology, 54, (2008), 417-427

非特許文献8 : PLoS ONE, October 2010, Volume 5, Issue 10, e13417, 1-14

非特許文献9 : The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.331, No.2, 574-590, 2009

非特許文献10 : Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 7621-7638

非特許文献11 : Neuropharmacology 2012, 62:1371-1380

非特許文献12 : Neuropharmacology 2013, 64:215-223

発明の概要

発明が解決しようとする課題

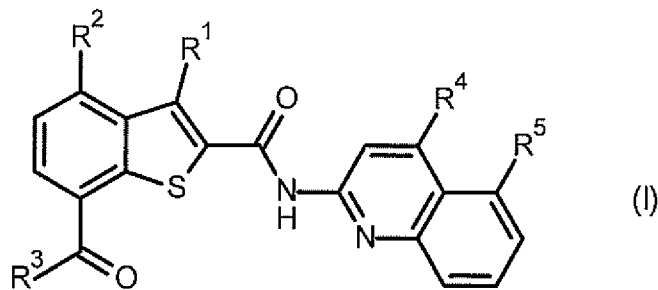
[0008] しかし、上記特許文献および非特許文献にはいずれも、本発明の化合物は具体的に記載されていない。そこで、本発明は、PDE10A阻害活性を有し、かつ、新規な構造を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および、それを有効成分として含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、

(1) 一般式(I)：

[0010] [化1]



[0011] (式中、

R¹は、水素原子またはC1～C3アルキル基であり、

R²は、水素原子、C1～C3アルキルカルボニル基、ヒドロキシC1～C3アルキル基またはC1～C3アルコキシC1～C3アルキル基であり、

R³は、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基であり、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群αから選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、または、置換基群αから選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、

置換基群αは、ヒドロキシ基、C1～C6アルコキシ基、メチルスルホニル基、ヒドロキシピロリジン基およびヒドロキシピペリジン基からなる群であり、

- ただし、 R^4 および R^5 の少なくとも一つは水素原子である)
- で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (2) R^1 が、水素原子、メチル基またはエチル基である、前記(1)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (3) R^2 が、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基またはイソプロポキシメチル基である、前記(1)または(2)に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (4) R^3 が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基である、前記(1)～(3)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (5) R^3 が、メチル基である、前記(1)～(3)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (6) R^4 が水素原子であり、 R^5 が、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基である、前記(1)～(5)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (7) R^5 が水素原子であり、 R^4 が、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基である、前記(1)～(5)いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；
- (8) 以下：
- 7-アセチル-N-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

;

7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

;

(S)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド;

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド;

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩;

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩;

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド;

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩;

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩;

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩;

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

;

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩;

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩;

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半エタン-1,2-ジスルホン酸塩;

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド;

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩;
および

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩;

からなる群より選択される化合物;

(9) 7-アセチル-N-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩;

(10) 7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩;

(11) (S)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩;

(12) (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キ

ノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩；

(13) (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(14) (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩；

(15) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩；

(16) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(17) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩；

(18) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

(19) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩；

(20) 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

(21) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたは

その薬学的に許容され得る塩；

(22) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(23) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

(24) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

(25) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩；

(26) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(27) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

(28) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩；

(29) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(30) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

(31) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩

;

(32) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンシルホン酸塩;

(33) 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半エタン-1,2-ジスルホン酸塩;

(34) 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩;

(35) 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩;

(36) 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩;

(37) 前記 (1) ~ (36) いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物;

(38) 統合失調症を治療するための、前記 (37) に記載の医薬組成物;

(39) 統合失調症の陽性症状、陰性症状および/または認知機能障害を改善するための、前記 (37) に記載の医薬組成物;

(40) ハンチントン病を治療するための、前記 (37) に記載の医薬組成物

;

(41) 医薬組成物を製造するための、前記 (1) ~ (36) いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用;

(42) 医薬組成物が、統合失調症を治療するための医薬組成物である、前記(41)に記載の使用;

(43) 医薬組成物が、統合失調症の陽性症状、陰性症状および/または認知

機能障害を改善するための医薬組成物である、前記(41)に記載の使用；

(44) 医薬組成物が、ハンチントン病を治療するための医薬組成物である、前記(41)に記載の使用；

(45) 前記(1)～(36)いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療または症状を改善する方法；

(46) 疾病が統合失調症またはハンチントン病であり、症状が、統合失調症の陽性症状、陰性症状および/または認知機能障害である、前記(45)に記載の方法；ならびに、

(47) 哺乳動物がヒトである前記(45)または(46)に記載の方法；を提供する。

発明の効果

[0012] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れたPDE10A阻害活性を有する。また、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、*in vivo*において統合失調症における陽性症状、陰性症状および/または認知機能障害などを改善する。さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、高プロラクチン血症の発生が少ないという効果を奏する。そして、本発明の医薬組成物は、哺乳動物、特にヒトにおける、統合失調症などを治療することができるという効果を奏する。

発明を実施するための形態

[0013] 本明細書において、「C1～Cnアルキル基」とは、1～n個の炭素原子を有する、直鎖状または分岐鎖状アルキル基をいう。C1～C3アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基が挙げられる。C1～C6アルキル基としては、C1～C3アルキル基に加え、例えば、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0014] 本明細書において、「C1～C3アルキルカルボニル基」とは、前記「C1～C3アルキル基」が結合したカルボニル基をいう。C1～C3アルキルカルボニル基

としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、プロピルカルボニル基などが挙げられる。

[0015] 本明細書において、「ヒドロキシC1~C3アルキル基」とは、前記「C1~C3アルキル基」の少なくとも1つの水素原子がヒドロキシ基で置換された基をいう。ヒドロキシC1~C3アルキル基としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基などが挙げられる。

[0016] 本明細書において、「C1~Cnアルコキシ基」とは、前記「C1~Cnアルキル基」が酸素原子に結合した基をいう。C1~C3アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはイソプロポキシ基が挙げられる。C1~C6アルコキシ基としては、C1~C3アルコキシ基に加え、例えば、ブチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

[0017] 本明細書において、「C1~C3アルコキシC1~C3アルキル基」とは、前記「C1~C3アルキル基」の少なくとも1つの水素原子が前記「C1~C3アルコキシ基」で置換された基をいう。C1~C3アルコキシC1~C3アルキル基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、1-メトキシエチル基などが挙げられる。

[0018] 本明細書において、「C3~C6シクロアルキル基」とは、3~6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基をいう。C3~C6シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基が挙げられる。

[0019] 本明細書において、「1個の置換基で置換されていてもよいC1~Cnアルキル基」とは、前記「C1~Cnアルキル基」の1つの水素原子が置換基で置換された基をいう。

[0020] 本明細書において、「1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基」とは、アゼチジン環の1つの水素原子が置換基で置換された基をいう。

[0021] 本明細書において、「薬学的に許容され得る塩」とは、本発明の化合物と

酸または塩基とを反応させることにより形成される塩をいう。

[0022] 塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリアルスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩などの金属塩；アンモニウム塩などの無機塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩などの有機塩などのアミン塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩などが挙げられる。

[0023] 本発明の化合物は、例えば、大気中に放置したりすることにより、水分を吸収して吸着水が付き、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0024] 本発明の化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有する場合があるので、立体異性体が存在する。これらの立体異性体、および、立体異性体の混合物がすべて単一の式、すなわち一般式(I)で表されている。従って、本発明はこれらの立体異性体、および、これらの立体異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。立体異性体の定義は「1996 IUPAC, Pure and Applied Chemistry 68, 2193-2222」に示す通りである。

[0025] 本発明はまた、本発明の化合物を構成する原子の1以上が、その原子の同位体で置換された化合物を包含し得る。同位体には放射性同位体および安定同位体の2種類が存在し、同位体の例としては、例えば、水素の同位体(^2H および ^3H)、炭素の同位体(^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C)、窒素の同位体(^{13}N および ^{15}N)、酸素の同位体(^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O)、フッ素の同位体(^{18}F)などが挙げられる。同位体で標識された化合物を含む組成物は、例えば、治療剤、予防剤、研究試薬、アッセイ試薬、診断剤、インビボ画像診断剤などとして有用である。同位体で標識された化合物もまた、本発明の化合物に包含され、同位体で標識された化合物の任意の割合の混合物もすべて本発明の化合物に包含される。そして、同位体で標識された本発明の化合物は、当該分野で公知の方法により、例えば、後述する本発明の製造方法における原料の代わりに同位体で標識された原料を用いることにより、製造できる。

[0026] 本発明はまた、本発明の化合物のプロドラッグを包含し得る。プロドラッグとは、本発明の化合物の誘導体であり、生体内で酵素的または化学的に、本発明の化合物に変換される化合物をいう。

[0027] 本発明の化合物のプロドラッグとしては、分子内のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化などされた化合物が挙げられる(例えば、Povl Krosgaard-Larsenら、「Text Book of Drug Design and Development」第四版、CRC Press、2009年、135~149頁参照)。このようなプロドラッグは、当該分野で公知の方法により本発明の化合物から製造され得る。

[0028] R^1 は、好ましくは、水素原子、メチル基またはエチル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、さらにより好ましくはメチル基である。

[0029] R^2 は、好ましくは、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基またはイソプロポキシメチル基であり、より好ましくは、メトキシメチル基である。

[0030] R^3 は、好ましくは、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル基または $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキル基であり

、より好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であり、さらにより好ましくは、メチル基である。

[0031] R⁴は、好ましくは、水素原子、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1~C3アルキル基、または、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基であり、さらにより好ましくは、水素原子、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基である。

[0032] R⁵は、好ましくは、水素原子、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1~C3アルキル基、または、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、さらにより好ましくは、水素原子、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基である。

[0033] 置換群 α は、好ましくは、ヒドロキシ基、C1~C3アルコキシ基、メチルスルホニル基、ヒドロキシピロリジン基およびヒドロキシピペリジン基からなる群であり、より好ましくは、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチルスルホニル基、3-ヒドロキシピロリジン基、3-ヒドロキシピペリジン基および4-ヒドロキシピペリジン基からなる群である。

[0034] R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の好ましい組み合わせは、R¹が、水素原子、メチル基またはエチル基であり、R²が、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基またはイソプロポキシメチル基であり、R³が、C1~C3アルキル基またはC3~C6シクロアルキル基であり、R⁴が、水素原子、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1~C3アルキル基、または、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、R⁵が、水素原子、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1~C3アルキル基、または、置換基群 α から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、R⁴およびR⁵の少なくとも一つが水素原子である組合せである。

[0035] R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のより好ましい組み合わせは、R¹が、水素原子、メチル基またはエチル基であり、R²が、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基またはイソプロポキシメチル基であり、R³が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基であり、R⁴が、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基であり、R⁵が、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、R⁴およびR⁵の少なくとも一つが水素原子である組合せである。

[0036] R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のさらにより好ましい組み合わせは、R¹がメチル基であり、R²がメトキシメチル基であり、R³がメチル基であり、R⁴が、水素原子、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基であり、R⁵が、水素原子、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、R⁴およびR⁵の少なくとも一つが水素原子である組合せである。

[0037] R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の特に好ましい組み合わせは、R¹がメチル基であり、R²がメトキシメチル基であり、R³がメチル基であり、R⁴が水素原子であり、R⁵が、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基である組合せである。

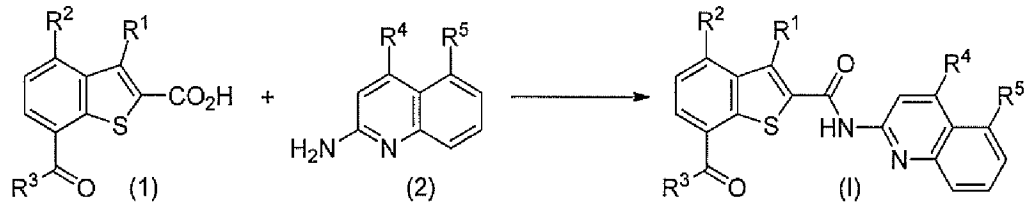
[0038] 本発明の化合物は、例えば、以下の方法により製造できる。

[0039] 下記の製造法において、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に変換可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては、例えばアミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基、カルボキシ基などが挙げられ、それらの保護基としては、通常用いられる保護基であれば特に限定されないが、例えば、Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.などに記載の保護基などが挙げられる。これらの保護基の導入反応および保護基の除去反応は、上記文献に記載された方法などの常法に従って行うことができる。

[0040] 本発明の化合物は、例えば、次の方法：

[0041]

[化2]



[0042] に従って製造することができる。式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前述と同様である。

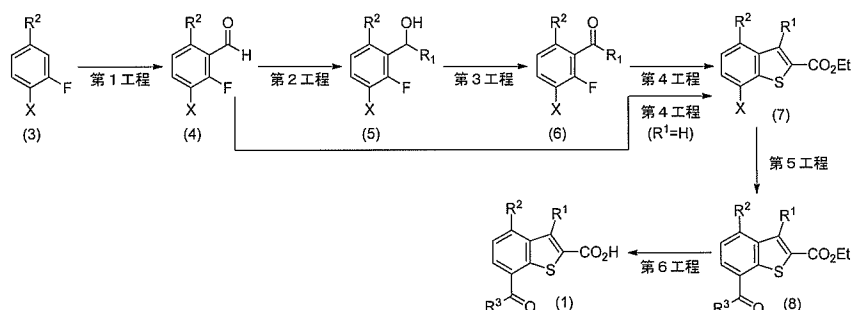
[0043] 本反応は、化合物(1)と化合物(2)とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下、室温から80℃で、通常1時間から7日間攪拌することによって行われる。本反応は、塩基の存在下に行ってもよい。溶媒としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という場合がある。）、N,N-ジメチルアセトアミドなどが挙げられる。縮合剤としては、アミド化反応に使用されるものであれば特に限定はなく、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミド類、カルボジイミド類と1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物との組み合わせ、カルボジイミド類とN,N-ジメチル-4-アミノピリジンの組み合わせ、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（以下、「PyBOP」という場合がある。）などのホスホニウム類、0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（以下、「HBTU」という場合がある。）などのウロニウム類などが挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムなどが挙げられる。

[0044] 化合物(2)は、市販品あるいは公知の化合物を用いてもよく、または後述の参考例および実施例に記載の方法、公知の方法、またはそれらの変法を用いて製造することができる。化合物(1)は、例えば下記の方法、後述の参考例お

よび実施例に記載の方法、公知の方法、またはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0045] 化合物(1)は、例えば次の方法：

[0046] [化3]



[0047] に従って製造することができる。式中、Xはハロゲン原子であり、R¹、R²およびR³は前述と同様である。化合物(3)は、市販品あるいは公知の化合物を用いてもよく、または後述の参考例および実施例に記載の方法、公知の方法、あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0048] 第1工程は化合物(3)から化合物(4)を製造する工程である。本工程は、化合物(3)と塩基とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、-78~-40°Cで、通常10分から5時間攪拌した後に、DMFを加えて、通常10分から5時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という場合がある。）などが挙げられる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムテトラメチルピペリジドなどが挙げられる。リチウムジイソプロピルアミドはN,N-ジイソプロピルアミンとn-ブチルリチウムを混合することによって調製することができる。リチウムテトラメチルピペリジドは2,2,6,6-テトラメチルピペリジンとn-ブチルリチウムを混合することによって調製することができる。

[0049] 第2工程は化合物(4)から化合物(5)を製造する工程である。本工程は、化合物(4)とアルキル化剤とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、-80°Cから室温で、通常10分から24時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、THF、トルエンなどが挙げられる。

アルキル化剤としては、ハロゲン化C₁~C₃アルキルマグネシウム(例えば、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウムなど)、ジC₁~C₃アルキル亜鉛(例えば、ジエチル亜鉛など)などが挙げられる。

[0050] 第3工程は化合物(5)から化合物(6)を製造する工程である。本工程は、方法Aまたは方法Bによって行うことができる。

(方法A)

本方法は、化合物(5)とN-メチルモルホリン-N-オキシドとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムの存在下で、0~50℃で、通常10分から3時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、アセトニトリルなどが挙げられる。

(方法B)

本方法は、化合物(5)と次亜塩素酸ナトリウムとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、2-アザアダマンタン-N-オキシド、臭化カリウム、テトラブチルアンモニウムブロミドおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の存在下で、-20℃から室温で、通常30分から6時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、ジクロロメタンなどが挙げられる。

[0051] 第4工程は化合物(4)または化合物(6)から化合物(7)を製造する工程である。本工程は、化合物(4)または化合物(6)とチオグリコール酸エチルとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下で、0~50℃で、通常1~24時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、DMFなどが挙げられる。塩基としては、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどが挙げられる。

[0052] 第5工程は化合物(7)から化合物(8)を製造する工程である。本工程は、方法C、方法Dまたは方法Eによって行うことができる。

(方法C)

本方法は工程Aおよび工程Bによって行うことができる。

(工程A)

本工程は、化合物(7)と(1-エトキシビニル)トリブチルスズとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、触媒の存在下で、60~150°Cで、通常1~48時間攪拌することによって行われる。本工程は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。溶媒としては、特に限定はされないが、トルエンなどが挙げられる。触媒としては、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などが挙げられる。不活性ガスとしては、アルゴン、窒素などが挙げられる。

(工程B)

工程Aで得られた化合物と塩酸とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、0~50°Cで、通常1~48時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、トルエン、エタノール、THFなどが挙げられる。

(方法D)

本方法は工程Cおよび工程Dによって行うことができる。

(工程C)

本工程は、化合物(7)とトリメチルシリルアセチレンとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、触媒の存在下で、50~120°Cで、通常1~48時間攪拌することによって行われる。本工程は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。溶媒としては、特に限定はされないが、トリエチルアミン、トリエチルアミンとTHFの混合溶媒などが挙げられる。触媒としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などが挙げられる。不活性ガスとしては、アルゴン、窒素などが挙げられる。

(工程D)

本工程は、工程Cで得られた化合物とp-トルエンスルホン酸一水和物とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、50~120°Cで、通常1~48時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされな

いが、酢酸、クロロホルムなどが挙げられる。

(方法E)

本方法は、化合物(7)とイソプロピルマグネシウムクロリドとを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、 $-78\sim-40^{\circ}\text{C}$ で、通常10分から3時間攪拌し、ヨウ化銅(I)および塩化リチウムを加えて通常10分から3時間攪拌した後、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルカルボニルハライドまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルカルボニルハライドを加えて通常30分から6時間攪拌することによって行われる。溶媒としては、特に限定はされないが、THFなどが挙げられる。

[0053] 第6工程は化合物(8)から化合物(1)を製造する工程である。本工程は、化合物(8)と塩基とを当量もしくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、通常1~24時間攪拌した後、酸を加えることによって行われる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、水、エタノール、メタノール、THF、1,4-ジオキサンなどの単一溶媒、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。酸としては、塩酸などが挙げられる。

[0054] 本発明の化合物は、上記方法を用いて製造できる他、公知の化合物から、後述する参考例および実施例に従って、容易に製造できる。

[0055] 上記方法で得られる本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、優れたPDE10A阻害活性を有するので、例えば、統合失調症（陽性症状、陰性症状、認知機能障害など）（陽性症状であれば、例えば、試験例などに記載の方法、陰性症状であれば、例えば、NeuroReport 2001, 12:11-15、Physiology Behav 2011, 104:880-885などに記載の方法、認知機能障害であれば、例えば、Eur J Pharmacol 2005, 519:114-117、Neuropsychopharmacology 2001, 24:451-460、Physiology Behav 2011, 104:880-885などに記載の方法を用いて試験を行うことができる。）、ハンチントン病、アルツハイマー型認知症、双極I型障害、双極II型障害、不安障害（例えば、強迫性障害、社交恐怖、全般性不安障害、パニック障害、広場恐怖、特定の恐怖症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、物質誘発性不安障害、特定不能の不安障

害など)、大うつ病性障害、精神病発症危険状態、物質使用障害(例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、アヘン類、フェンシクリジン、鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬、多物質など)、注意欠如/多動性障害、パーキンソン病、自閉性障害、トゥレット障害、肥満、学習障害(例えば、読字障害、算数障害、書字表出障害、特定不能の学習障害など)、脳卒中後うつ、物質誘発性精神病性障害(例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、アヘン類、フェンシクリジン、鎮静薬、睡眠薬、抗不安薬など)、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、特定不能の精神病性障害、運動能力障害、特定不能のうつ病性障害、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合性エピソード、軽躁病エピソード、非定型の特徴を伴う大うつ病エピソード、メランコリー型の特徴を伴う大うつ病エピソード、緊張病性の特徴を伴う気分エピソード、産後発症の気分エピソード、気分変調性障害、ハンチントン病の認知症、せん妄、健忘障害、精神遅滞、気分循環性障害、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害などを治療または改善するための医薬組成物の有効成分として用いることができる。

[0056] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬組成物は、哺乳動物(例えば、ヒト、ウマ、ウシ、ブタなど、好ましくはヒト)に投与される場合には、全身的または局所的に、経口または非経口で投与され得る。

[0057] 本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて適切な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。

[0058] 経口用の医薬組成物の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物の調製は、添加剤として通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤

、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などを必要に応じて適宜選択し、常法に従って製造され得る。

[0059] 非経口用の医薬組成物の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤などが挙げられる。かかる形態の医薬組成物の調製は、添加剤として通常用いられる安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着香剤、ゲル化剤、中和剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などを必要に応じて適宜選択し、常法に従って製造され得る。

[0060] 本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、症状、年齢、体重などにより異なるが、経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量で0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、非経口投与の場合には、1日1～数回、成人一人一回当たり、化合物換算量0.005～500mg、好ましくは0.05～250mgである。

[0061] 以下、参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0062] 参考例および実施例における目的物を含む画分の検出はTLC(薄層クロマトグラフィー)による観察、またはLC/MS(液体クロマトグラフ/質量分析)法による分析により行った。参考例および実施例中の「室温」は通常約10℃～約35℃を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトンなどブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

以下においては下記の略号を使用する。

DMSO : ジメチルスルホキシド

TIPS : トリイソプロピルシリル

TBS : tert-ブチルジメチルシリル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

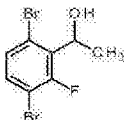
ESI : エレクトロスプレーイオン化法

FAB : 高速原子衝撃イオン化法

[M+H]⁺ : 分子イオンピーク

(参考例1)1-(3,6-ジブromo-2-フルオロフェニル)エタノール

[0063] [化4]

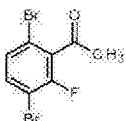


[0064] 3,6-ジブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(34.56g)のTHF(400mL)溶液を窒素気流下で-78°Cに冷却して臭化メチルマグネシウム(0.97M THF溶液、190mL)を滴下し、同温で10分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(105mL)と水(63mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(36.77g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.22-7.37 (m, 2H), 5.29-5.41 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.62 (dd, J=6.9, 1.2 Hz, 3H)

(参考例2)1-(3,6-ジブromo-2-フルオロフェニル)エタノン

[0065] [化5]



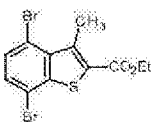
[0066] 参考例1で得た化合物(36.77g)のアセトニトリル(700mL)溶液に、室温にてN-メチルモルホリン-N-オキシド(21.69g)と過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(4.34g)を加え、同温で20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル=100 : 0~90 : 10)で精製し、標題化合物(35.49g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.46 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 2.59 (d, J=1.2 Hz, 3H)

(参考例3)4,7-ジブromo-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0067]

[化6]

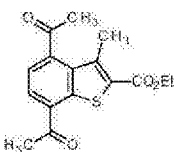


[0068] 参考例2で得た化合物(30.49g)と炭酸カリウム(42.72g)のDMF(670mL)懸濁液に、室温にてチオグリコール酸エチル(5.65mL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に室温にてチオグリコール酸エチル(5.65mL)を加え、同温で6時間攪拌した。反応混合物に室温にてチオグリコール酸エチル(1.13mL)を加え、同温で16時間攪拌した。反応混合物に室温にてヨウ化エチル(16.5mL)を加え、同温にて23時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、水(760mL)を滴下し、同温にて2時間攪拌し、析出した固体をろ取り、DMF-水混液、水およびヘキサンで順次洗浄し、標題化合物(35.15g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.47-7.51 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 4.41 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H)

(参考例4)4,7-ジアセチル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0069] [化7]



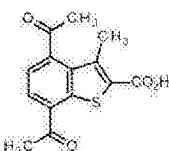
[0070] 参考例3で得た化合物(11.19g)とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(2.08g)のトルエン(500mL)溶液に(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(26.73g)のトルエン(82mL)溶液を加え、アルゴン雰囲気下で110°Cで28時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール(100mL)と2N塩酸(33mL)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水(224mL)を加え、酢酸エチル(560mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンクロロホルム(1:1)混液：酢酸エチル

=100 : 0~80 : 20)で精製し、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(8.256g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

(参考例5)4,7-ジアセチル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0071] [化8]

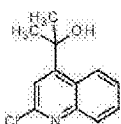


[0072] 参考例4で得た化合物(8.255g)のメタノール(40mL)懸濁液に2N水酸化ナトリウム水溶液(27.1mL)を加え、40°Cで3時間20分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、2N塩酸(29.8mL)を滴下し、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取り、メタノール-水(1:2)混液で洗浄し、標題化合物(7.457g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 13.58 (s, 1H), 8.41 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

(参考例6)2-(2-クロロキノリン-4-イル)プロパン-2-オール

[0073] [化9]

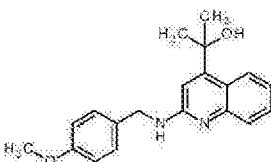


[0074] 臭化メチルマグネシウム(0.97MのTHF溶液100mLと0.93MのTHF溶液800mLとの混合物)を0°Cに冷却し、2-クロロキノリン-4-カルボン酸メチル(46.60g)のTHF(383mL)溶液を滴下し、同温で2.5時間分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(433mL)と水(260mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸エチル(39mL)を加え75°Cに加熱し、ヘキサン(89mL)を加えた後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取り、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)混液で洗浄して、標題化合物(34.79g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.65 (dd, $J=8.7$, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=8.3$, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=8.3$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53–7.61 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (s, 6H)

(参考例7)2-(2-((4-メトキシベンジル)アミノ)キノリン-4-イル)プロパン-2-オール

[0075] [化10]

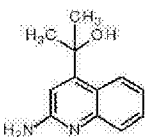


[0076] 参考例6で得られた化合物(34.79g)と4-メトキシベンジルアミン(86.15g)を120°Cで33時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル(410mL)と水(690mL)を加え、そこへ二酸化炭素を吹き込んだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体をろ過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(46.65g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.36 (dd, $J=8.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.3$, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.23 (ddd, $J=8.4$, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.84–6.92 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.66 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (s, 6H)

(参考例8)2-(2-アミノキノリン-4-イル)プロパン-2-オール

[0077] [化11]



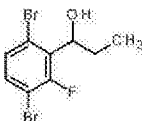
[0078] 参考例7で得られた化合物(10.00g)のジクロロメタン(21.1mL)溶液にトリフルオロ酢酸(以下、「TFA」という場合がある。)(21.0mL)を加え、室温で86時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にクロロホルム(50mL)と8N水酸化ナトリウム水溶液(13mL)を加えた後、ヘキサン(79mL)とクロロホルム(23mL)を

加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣にクロロホルム(73mL)を加え60°Cに加熱し、ヘキサン(29mL)を加えた後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取り、ヘキサン-クロロホルム(1:1)混液で洗浄して、標題化合物(6.344g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=8.5$, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.19 (br. s., 2H), 2.07 (br. s., 1H), 1.83 (s, 6H)

(参考例9)1-(3,6-ジブromo-2-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

[0079] [化12]

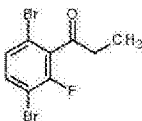


[0080] 3,6-ジブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(282mg)とチタン酸テトライソプロピル(6.4 μL)のトルエン(1mL)溶液を0°Cに冷却してジエチル亜鉛(0.99Mヘキサン溶液、1.22mL)を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~60:40)で精製し、標題化合物(119mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.31-7.36 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 1.86-2.04 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

(参考例10)1-(3,6-ジブromo-2-フルオロフェニル)プロパン-1-オン

[0081] [化13]



[0082] 参考例9で得た化合物(62.4mg)、アセトニトリル(1mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(35.1mg)、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(7.0mg)

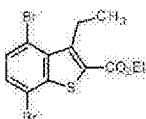
)を用い、参考例2と同様の方法により、標題化合物(54.0mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.42–7.48 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 2.81–2.89 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 311 [M+H]⁺

(参考例11)4,7-ジブromo-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0083] [化14]

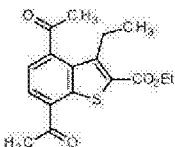


[0084] 参考例10で得た化合物(810mg)と炭酸カリウム(721mg)のDMF(10mL)懸濁液に、0℃にてチオグリコール酸エチル(0.371mL)を加え、同温で1時間攪拌し、室温で18時間攪拌し、40℃で5時間攪拌し、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(842mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.49–7.51 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.65 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

(参考例12)4,7-ジアセチル-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0085] [化15]



[0086] 参考例11で得た化合物(800mg)とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(344mg)のトルエン(10mL)溶液に(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(4.13mL)を加え、窒素雰囲気下で110℃で22時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にTHF(15mL)と6N塩酸(5mL

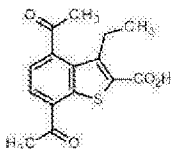
)を加え、室温にて60時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10~50：50)および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~30：70)で順次精製し、標題化合物(505mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.11 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 319 [M+H]⁺

(参考例13)4,7-ジアセチル-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0087] [化16]



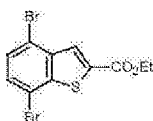
[0088] 参考例12で得た化合物(500mg)にメタノール-THF(1：1)混液(15mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(451mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.52 (br. s., 1H), 8.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 291[M+H]⁺

(参考例14)4,7-ジブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0089] [化17]



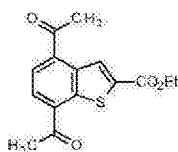
[0090] 水素化ナトリウム(60% oil suspension, 300mg)のDMSO(20mL)懸濁液にチオグリコール酸エチル(600 μ L)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物

に、3,6-ジブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(1.4g)のDMSO溶液を加え、室温で1時間攪拌した後、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=90：10～80：20)で精製し、標題化合物(1000mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 4.44 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

(参考例15)4,7-ジアセチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0091] [化18]



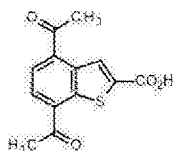
[0092] 参考例14で得た化合物(1000mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(450mg)、トルエン(50mL)、(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(5.57mL)を用い、参考例12と同様の方法により、標題化合物(700mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.41–1.47 (m, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 291[M+H]⁺

(参考例16)4,7-ジアセチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

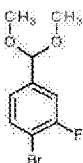
[0093] [化19]



[0094] 参考例15で得た化合物(700mg)のメタノール(50mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(250mg)を得た。

(参考例17)1-ブromo-4-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンゼン

[0095] [化20]

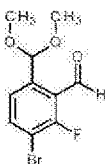


[0096] 4-ブromo-3-フルオロベンズアルデヒド(7.540g)とオルト蟻酸トリメチル(5.3mL)のメタノール(14mL)溶液に、濃硫酸(41 μ L)を加え、80 $^{\circ}$ Cで3.5時間攪拌した。反応混合物にオルト蟻酸トリメチル(2.3mL)を加え、80 $^{\circ}$ Cで20時間攪拌した。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、840 μ L)を加えた後、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：0~12：1)で精製し、標題化合物(9.190g)を得た。

1 H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.54 (dd, J=8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.12 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.31 (s, 6H)

(参考例18)3-ブromo-6-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド

[0097] [化21]

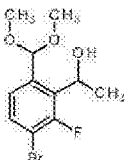


[0098] リチウムジイソプロピルアミド(1.1M THF/エチルベンゼン/ヘプタン溶液、96mL)のTHF(300mL)溶液を-78 $^{\circ}$ Cに冷却し、アルゴン雰囲気下で参考例17で得た化合物(25.0g)のTHF(100mL)溶液を滴下し、-78 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物にDMF(8.2mL)のTHF(20mL)溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸(20mL)を加え、0 $^{\circ}$ Cに昇温した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~70：30)で精製し、標題化合物(25.1g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 10.47 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.4$, 6.7 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.41 (s, 6H)

(参考例19)1-(3-ブromo-6-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル)エタノール

[0099] [化22]

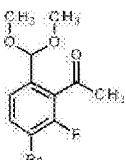


[0100] 参考例18で得た化合物(23.5g)のTHF(300mL)溶液をアルゴン気流下で0°Cに冷却して、臭化メチルマグネシウム(0.97M THF溶液、130mL)を滴下し、同温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水(100mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~70：30)で精製し、標題化合物(15.4g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.45 (dd, $J=8.3$, 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.64 (dd, $J=8.2$, 3.9 Hz, 1H), 1.59 (dd, $J=6.8$, 1.5 Hz, 3H)

(参考例20)1-(3-ブromo-6-(ジメトキシメチル)-2-フルオロフェニル)エタノール

[0101] [化23]



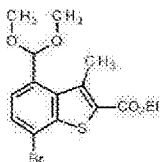
[0102] 参考例19で得た化合物(15.1g)、アセトニトリル(300mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(9.0g)、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(1.8g)を用い、参考例2と同様の方法により、標題化合物(13.2g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.56 (dd, $J=8.3$, 7.0 Hz, 1H), 7.24-7.

26 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.54 (d, J=1.8 Hz, 3H)

(参考例21)7-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0103] [化24]

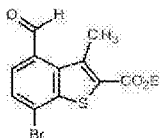


[0104] 参考例20で得た化合物(12.1g)のDMF(300mL)溶液に、チオグリコール酸エチル(10.0g)と炭酸カリウム(22.8g)を加え、85°Cで8時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、飽和食塩水(300mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~70：30)で精製し、標題化合物(6.97g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.63-7.66 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H)

(参考例22)7-ブロモ-4-ホルミル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0105] [化25]



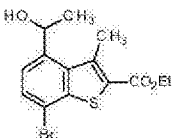
[0106] 参考例21で得た化合物(1.61g)のTHF(30mL)溶液に1N塩酸(30mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(1.35g)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 327 [M+H]⁺

(参考例23)7-ブロモ-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0107]

[化26]

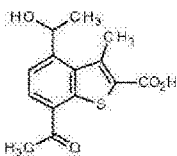


[0108] 参考例22で得た化合物(255mg)のTHF(30mL)溶液を -78°C に冷却して、窒素雰囲気下で臭化メチルマグネシウム(0.96M THF溶液、974 μL)を滴下し、同温で15分間攪拌し、室温で10時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20~10：90)で精製し、標題化合物(270mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.58–7.63 (m, 2H), 5.87–5.94 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.90 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.41–1.45 (m, 3H)

(参考例24)7-アセチル-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0109] [化27]

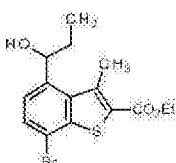


[0110] 参考例23で得た化合物(700mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(168mg)、および(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(2mL)のトルエン(100mL)溶液を窒素雰囲気下で 110°C で10時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、2N塩酸を加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~0：100)および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で順次精製し、7-アセチル-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルを得た。

[0111] 上記で得た7-アセチル-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルのメタノール(20mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(450mg)を得た。

(参考例25)7-ブromo-4-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0112] [化28]

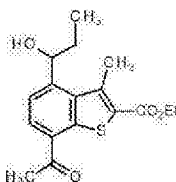


[0113] 参考例22で得た化合物(700mg)、THF(100mL)、臭化エチルマグネシウム(1M THF溶液、2.8mL)を用い、参考例23と同様の方法により、標題化合物(380mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.54–7.64 (m, 2H), 5.62–5.69 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.84–1.95 (m, 2H), 1.71–1.80 (m, 1H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

(参考例26)7-アセチル-4-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

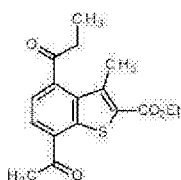
[0114] [化29]



[0115] 参考例25で得た化合物(380mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(100mg)、および(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(1.2mL)のトルエン(30mL)溶液を窒素雰囲気下で110°Cで10時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、2N塩酸を加え、2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し

た。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20~20：80)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20~40：60)で順次精製し、標題化合物(260mg)を得た。(参考例27)7-アセチル-3-メチル-4-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0116] [化30]

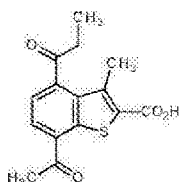


[0117] 参考例26で得た化合物(130mg)、アセトニトリル(25mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(71mg)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(15mg)を用い、参考例2と同様の方法により、標題化合物(120mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.98 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

(参考例28)7-アセチル-3-メチル-4-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0118] [化31]

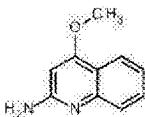


[0119] 参考例27で得た化合物(120mg)のメタノール(10mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物を得た。

(参考例29)4-メトキシキノリン-2-アミン

[0120]

[化32]

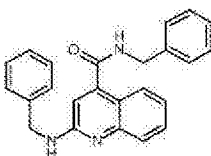


[0121] 2-アミノキノリン-4-オール(500mg)、ヨウ化メチル(214 μ L)および炭酸カリウム(648mg)のDMF(20mL)懸濁液を室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~85：15)で精製し、標題化合物(160mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.98 (dd, $J=8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.27 (br. s., 2H), 4.00 (s, 3H)

(参考例30)N-ベンジル-2-(ベンジルアミノ)キノリン-4-カルボキサミド

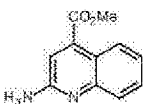
[0122] [化33]



[0123] 2-クロロキノリン-4-カルボン酸メチル(20.000g)とベンジルアミン(48.247g)の混合物を135 $^{\circ}\text{C}$ で2.5時間攪拌した。反応混合物を70 $^{\circ}\text{C}$ に冷却しクロロホルム(100mL)を加え、室温に冷却し水(100mL)を加えた後、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。析出した固体をろ取し、ヘキサン-クロロホルム(1:1)混液および水で順次洗浄し、標題化合物(21.253g)を得た。

(参考例31)2-アミノキノリン-4-カルボン酸メチル

[0124] [化34]



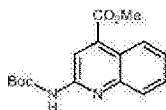
[0125] 参考例30で得た化合物(178.400g)に47%臭化水素酸(1020mL)と酢酸(1020mL)を加え、125 $^{\circ}\text{C}$ で37.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(580mL)を加え、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。反応混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液(650mL)、6N塩酸(10mL)、水(100mL)および酢酸エチル(380mL)を加え、室温に昇温した。析出し

た固体をろ取り、水および酢酸エチルで順次洗浄した。得られた固体(115.15 g)のメタノール(920mL)溶液を0°Cに冷却し、濃硫酸(55.6mL)を加え、90°Cで45時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をメタノール(100 mL)で洗浄した。得られた固体に水(700mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(475mL)を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄し、標題化合物(94.32g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.49 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 4.02 (s, 3H)

(参考例32)2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キノリン-4-カルボン酸メチル

[0126] [化35]

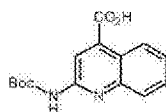


[0127] 参考例31で得た化合物(20.0g)のDMF(100mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(138mL)のジクロロメタン(100mL)溶液を加え、0°Cに冷却した。反応混合物にトリエチルアミン(55.1mL)を滴下し、室温で7時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：0~5：1)で精製し、標題化合物(22.4g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.70 (s, 1H), 8.62 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)

(参考例33)2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キノリン-4-カルボン酸

[0128] [化36]



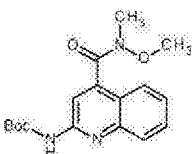
[0129] 参考例32で得た化合物(1g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(9.9mL)およびエタノール(9.9mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸(9.9mL)

を加え、析出した固体をろ取り、乾燥し、標題化合物(965mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 10.33 (s, 1H), 8.57 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.73 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)

(参考例34) tert-ブチル(4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)キノリン-2-イル)カーバメート

[0130] [化37]

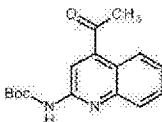


[0131] 参考例33で得た化合物(200mg)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(74mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(146mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(103mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(98mg)およびDMF(3mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製し、標題化合物(202mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

(参考例35) tert-ブチル(4-アセチルキノリン-2-イル)カーバメート

[0132] [化38]



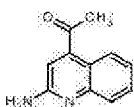
[0133] 参考例34で得た化合物(202mg)のTHF(2.5mL)溶液を-78℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム(1M THF溶液、730 μ L)を滴下し、同温で2時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム(1M THF溶液、6mL)を滴下し、攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、飽和塩

化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、標題化合物(144mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.53 (s, 1H), 8.31–8.35 (m, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 7.67 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.48 (ddd, $J=8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)

(参考例36)1-(2-アミノキノリン-4-イル)エタノン

[0134] [化39]

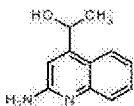


[0135] 参考例35で得た化合物(634mg)、ジクロロメタン(1mL)およびTFA(1mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~96：4)で精製し、標題化合物(302mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.12 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.57–7.63 (m, 1H), 7.33 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.85 (br. s., 2H), 2.69 (s, 3H)

(参考例37)1-(2-アミノキノリン-4-イル)エタノール

[0136] [化40]



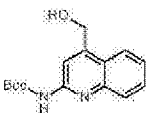
[0137] 参考例36で得た化合物(302mg)、メタノール(8.6mL)、水素化ホウ素ナトリウム(92mg)の混合物を室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=99：1~95：5)で精製し、標題化合物(281mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.76 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 1H), 6.93 (s,

1H), 5.52 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 2H), 3.49 (s, 1H), 1.61 (d, J=6.5 Hz, 3H)

(参考例38) tert-ブチル(4-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)カーバメート

[0138] [化41]

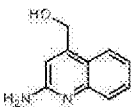


[0139] 参考例32で得た化合物(500mg)、エタノール(30mL)、水素化ホウ素ナトリウム(180mg)の混合物を80°Cで6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0～50：50)で精製し、標題化合物(320mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 275 [M+H]⁺

(参考例39) (2-アミノキノリン-4-イル)メタノール

[0140] [化42]

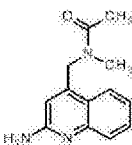


[0141] 参考例38で得た化合物(320mg)、ジクロロメタン(5mL)およびTFA(5mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～90：10)で精製し、標題化合物(62mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 175 [M+H]⁺

(参考例40) N-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)-N-メチルアセトアミド

[0142] [化43]



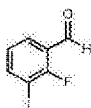
[0143] 参考例38で得た化合物(600mg)、1,2-ジクロロエタン(10mL)、トリエチルアミン(365 μL)およびメタンスルホニルクロリド(203 μL)の混合物を室温で2時

間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメチルアミン(2M THF溶液、20mL)を加え、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣に、THF(10mL)、トリエチルアミン(446 μ L)および塩化アセチル(220 μ L)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に、ジクロロメタン(5mL)およびTFA(5mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～92：8)で精製し、標題化合物(320mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 230 [M+H]⁺

(参考例41)2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド

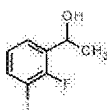
[0144] [化44]



[0145] N,N-ジイソプロピルアミン(14.2mL)のTHF(180mL)溶液を0°Cに冷却し、n-ブチルリチウム(1.59M ヘキサン溶液、75.5mL)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却し1-フルオロ-2-ヨードベンゼン(11.77mL)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物にDMF(20.4mL)を加え、5分間攪拌した後、酢酸(9mL)および水を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0～80：20)で精製し、標題化合物(10.7g)を得た。

(参考例42)1-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)エタノール

[0146] [化45]



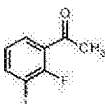
[0147] 参考例41で得た化合物(10.6g)、THF(70mL)および臭化メチルマグネシウム(0.9M THF溶液、71mL)を用い、参考例1と同様の方法により、標題化合物(10.

0g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.65 (ddd, J=7.7, 6.1, 1.6 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 1H), 6.92 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.15–5.23 (m, 1H), 1.50 (d, J=6.5 Hz, 3H)

(参考例43)1-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)エタノン

[0148] [化46]



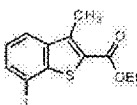
[0149] 参考例42で得た化合物(5.00g)、アセトニトリル(100mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(3.30g)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(661mg)を用い、参考例2と同様の方法により、標題化合物(4.26g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.93 (ddd, J=7.7, 5.9, 1.8 Hz, 1H), 7.79–7.84 (m, 1H), 7.00 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.65 (d, J=4.9 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 265 [M+H]⁺

(参考例44)7-ヨード-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0150] [化47]



[0151] 参考例43で得た化合物(2.90g)と炭酸カリウム(4.56g)のアセトニトリル(20 mL)懸濁液に、チオグリコール酸エチル(1.81mL)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(2.70g)を得た。

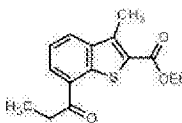
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.79–7.84 (m, 2H), 7.12–7.17 (m, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 347 [M+H]⁺

(参考例45)3-メチル-7-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチ

ル

[0152] [化48]



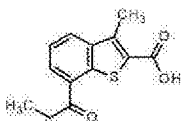
[0153] 参考例44で得た化合物(346mg)、プロピオン酸無水物(386 μ L)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(23mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(344 μ L)、塩化リチウム(297mg)およびDMF(6mL)の混合物を窒素雰囲気下で140 $^{\circ}$ Cで3.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(75mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.14–8.17 (m, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 277 [M+H] $^+$

(参考例46)3-メチル-7-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0154] [化49]



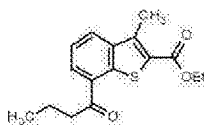
[0155] 参考例45で得た化合物(70mg)、THF(4mL)、メタノール(4mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)の混合物を室温で60時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(80mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.39 (dd, $J=7.4$, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.66–7.71 (m, 1H), 3.24 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 249 [M+H] $^+$

(参考例47)7-ブチリル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0156] [化50]



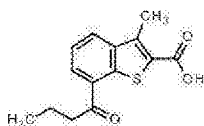
[0157] 参考例44で得た化合物(346mg)のTHF(4mL)溶液を -78°C に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化銅(I)(229mg)と塩化リチウム(102mg)を加え、20分間攪拌した後、ブチリルクロリド(345 μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(166mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.14–8.18 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.82–1.92 (m, 2H), 1.40–1.45 (m, 3H), 1.05 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 291 [M+H]⁺

(参考例48)7-ブチリル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0158] [化51]



[0159] 参考例47で得た化合物(150mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(132mg)を得た。

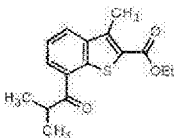
$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 13.36 (br. s., 1H), 8.40 (dd, $J=7.5$, 1.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 3.18 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.67–1.77 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

H)

MS (ESI⁺) m/z: 263 [M+H]⁺

(参考例49)7-イソブチリル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0160] [化52]



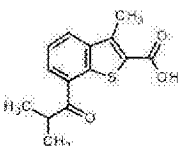
[0161] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびイソブチリルクロリド(346 μ L)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(137mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.16–8.19 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.70–3.82 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 291 [M+H]⁺

(参考例50)7-イソブチリル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0162] [化53]

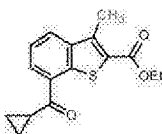


[0163] 参考例49で得た化合物(125mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(120mg)を得た。

(参考例51)7-(シクロプロピルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0164]

[化54]



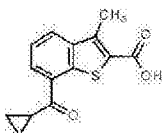
[0165] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびシクロプロパンカルボニルクロリド(299 μ L)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(130mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.33–8.36 (m, 1H), 8.08–8.11 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 1H), 4.39 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.82–2.89 (m, 1H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.35–1.39 (m, 2H), 1.10–1.15 (m, 2H)

MS (ESI $^+$) m/z : 289 [M+H] $^+$

(参考例52)7-(シクロプロピルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

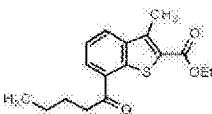
[0166] [化55]



[0167] 参考例51で得た化合物(120mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(108mg)を得た。

(参考例53)3-メチル-7-ペンタノイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0168] [化56]



[0169] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)お

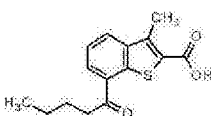
よびバレリルクロリド(392 μ L)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(265mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.15–8.18 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.77–1.87 (m, 2H), 1.40–1.51 (m, 5H), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 305 [M+H] $^+$

(参考例54)3-メチル-7-ペンタノイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0170] [化57]



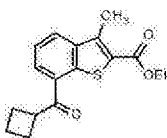
[0171] 参考例53で得た化合物(120mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を用い、参考例52と同様の方法により、標題化合物(222mg)を得た。

^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.32 (br. s., 1H), 8.40 (dd, $J=7.5$, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 3.20 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.63–1.72 (m, 2H), 1.33–1.44 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 277 [M+H] $^+$

(参考例55)7-(シクロブチルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0172] [化58]



[0173] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびシクロブタンカルボニルクロリド(377 μ L)を用い、参考例47と同様の方

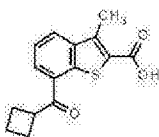
法により、標題化合物(300mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.02–8.05 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 1H), 7.48–7.53 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.11–4.21 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.47–2.58 (m, 2H), 2.31–2.42 (m, 2H), 2.07–2.20 (m, 1H), 1.91–2.02 (m, 1H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 303 [M+H]⁺

(参考例56)7-(シクロブチルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0174] [化59]



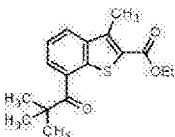
[0175] 参考例55で得た化合物(390mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を用い、参考例52と同様の方法により、標題化合物(320mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.35 (br. s., 1H), 8.26 (dd, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=7.5$, 0.8 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 4.29–4.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.29–2.38 (m, 4H), 2.02–2.15 (m, 1H), 1.79–1.89 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z : 275 [M+H]⁺

(参考例57)3-メチル-7-ピバロイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0176] [化60]



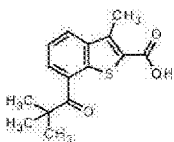
[0177] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびピバロイルクロリド(406 μL)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(166mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.28–8.32 (m, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 7.49–7.54 (m, 1H), 4.39 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 305 [M+H]⁺

(参考例58)3-メチル-7-ピバロイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0178] [化61]



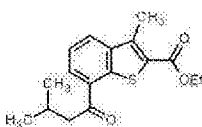
[0179] 参考例57で得た化合物(160mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(144mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.34 (br. s., 1H), 8.47 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.62–7.67 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

MS (ESI⁺) m/z: 277 [M+H]⁺

(参考例59)3-メチル-7-(3-メチルブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0180] [化62]



[0181] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびイソバレリルクロリド(402μL)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(188mg)を得た。

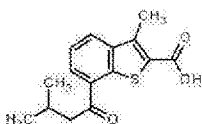
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.13–8.16 (m, 1H), 8.07–8.10 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.00 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.

81 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.9 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 305 [M+H]⁺

(参考例60)3-メチル-7-(3-メチルブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0182] [化63]



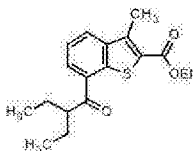
[0183] 参考例59で得た化合物(180mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(166mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.36 (br. s., 1H), 8.40 (dd, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 3.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 277 [M+H]⁺

(参考例61)7-(2-エチルブタノイル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0184] [化64]



[0185] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)および2-エチルブチリルクロリド(452 μL)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(271mg)を得た。

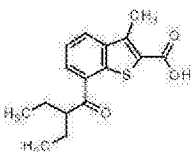
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.16-8.20 (m, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H),

7.55–7.60 (m, 1H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.43–3.53 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.83–1.95 (m, 2H), 1.60–1.72 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 319 [M+H]⁺

(参考例62)7-(2-エチルブタノイル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0186] [化65]



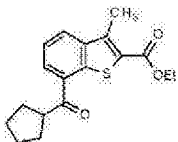
[0187] 参考例61で得た化合物(250mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)の混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(215mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.36 (br. s., 1H), 8.46 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.68–7.72 (m, 1H), 3.63–3.71 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.68–1.80 (m, 2H), 1.51–1.62 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.4 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 291 [M+H]⁺

(参考例63)7-(シクロペンチルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0188] [化66]



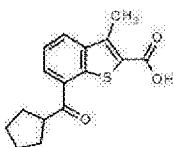
[0189] 参考例44で得た化合物(346mg)、THF(4mL)、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液、0.7mL)、ヨウ化銅(I)(229mg)、塩化リチウム(102mg)およびシクロペンタンカルボニルクロリド(401 μL)を用い、参考例47と同様の方法により、標題化合物(180mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.17–8.20 (m, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 1H), 4.39 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.86–3.95 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.98–2.06 (m, 4H), 1.65–1.85 (m, 4H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 317 [M+H]⁺

(参考例64)7-(シクロペンチルカルボニル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0190] [化67]



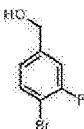
[0191] 参考例63で得た化合物(170mg)、メタノール-THF(1:1)混液(5mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を用い、参考例62と同様の方法により、標題化合物(155mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.35 (br. s., 1H), 8.43 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.66–7.71 (m, 1H), 4.00–4.09 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.93–2.03 (m, 2H), 1.76–1.87 (m, 2H), 1.62–1.70 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z : 289 [M+H]⁺

(参考例65)(4-ブromo-3-フルオロフェニル)メタノール

[0192] [化68]



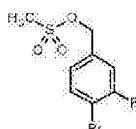
[0193] 4-ブromo-3-フルオロ安息香酸(39.422g)のTHF(240mL)溶液を窒素雰囲気下で0°Cに冷却し、ボラン-テトラヒドロフランコンプレックス(0.9M THF溶液、400mL)を滴下して2時間攪拌した後、室温で20時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、水(40mL)を滴下した。反応混合物を濃縮し、水(200mL)、酢酸エチル(100mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を順次加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食

塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(36.71g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.53 (dd, $J=8.1$, 7.3 Hz, 1H), 7.14–7.19 (m, 1H), 7.00–7.06 (m, 1H), 4.68 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.75 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)

(参考例66)4-ブロモ-3-フルオロベンジルメタンスルホナート

[0194] [化69]

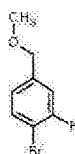


[0195] 参考例65で得た化合物(30.0g)とトリエチルアミン(22.4mL)のジクロロメタン(300mL)溶液を 0°C に冷却し、メタンスルホニルクロリド(12.5mL)を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-水(1:3)混液(300mL)および飽和食塩水(300mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(40.7g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.57–7.62 (m, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.07–7.11 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)

(参考例67)1-ブロモ-2-フルオロ-4-(メトキシメチル)ベンゼン

[0196] [化70]

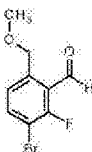


[0197] 参考例66で得た化合物(40.7g)のメタノール(150mL)溶液にナトリウムメトキシド(5.0M メタノール溶液、150mL)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(150mL)と水(150mL)を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(31.0g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.48–7.53 (m, 1H), 7.10–7.14 (m, 1H), 6.97–7.01 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)

(参考例68)3-ブロモ-2-フルオロ-6-(メトキシメチル)ベンズアルデヒド

[0198] [化71]

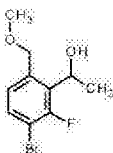


[0199] 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(232.70g)のTHF(2543mL)溶液をアルゴン気流下で-72℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.5M ヘキサン溶液、925mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に参考例67で得た化合物(305.15g)のTHF(1272mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物にDMF(117.6mL)のTHF(255mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(255mL)を加え、室温に昇温し、水(3360mL)を加えた後、酢酸エチル(1850mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1540mL)および飽和食塩水(1540mL)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣にヘキサン(2000mL)を加え、室温で16時間攪拌した後、0℃に冷却してろ取した。得られた固体をヘキサン(100mL)で洗浄し、標題化合物(231.4g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 10.48 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.49 (s, 3H)

(参考例69)1-(3-ブロモ-2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)エタノール

[0200] [化72]



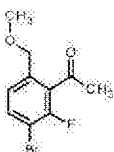
[0201] 臭化メチルマグネシウム(0.99MのTHF溶液3500mLと1.12MのTHF溶液800mLとの混合物)のTHF(1100mL)溶液を窒素気流下で0℃に冷却し、参考例68で得た化合物(652.99g)のTHF(4570mL)溶液を滴下し、10℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(3450mL)を滴下し、水(3450mL)を加え、酢酸エチル(6900mL)で抽出した。有機層を水-飽和食塩水(1:1)混液(4400mL)

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(703.00 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.42 (dd, $J=8.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.19–5.28 (m, 1H), 4.49–4.63 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (dd, $J=7.8, 3.0$ Hz, 1H), 1.58–1.61 (m, 3H)

(参考例70)1-(3-ブromo-2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)エタノン

[0202] [化73]

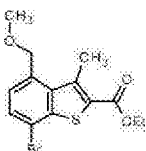


[0203] 参考例69で得た化合物(800g)のジクロロメタン(8000mL)溶液に2-アザアダマンタン-N-オキシド(0.463g)を加えた後、臭化カリウム(36.18g)、テトラブチルアンモニウムブロミド(49.01g)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4165mL)の混合物を加え、 0°C に冷却して攪拌した。反応混合物に次亜塩素酸ナトリウム水溶液(ナカライテスク製、有効塩素として8.5~13.5%、2880mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(4000mL)の混合物を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物にヘキサン(8800mL)を加え、室温に昇温した。有機層をチオ硫酸ナトリウム(239g)、水(2280mL)および飽和食塩水(2280mL)の混合物で洗浄した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮し、標題化合物(783g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.56 (dd, $J=8.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (d, $J=2.8$ Hz, 3H)

(参考例71)7-ブromo-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0204] [化74]

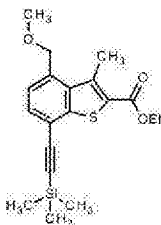


[0205] 参考例70で得た化合物(1000g)のDMF(11.00L)溶液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(1720mL)を加え、10°Cに冷却した。反応混合物にチオグリコール酸エチル(440mL)のDMF(390mL)溶液を滴下し、室温で22時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、水(11.72L)を滴下し、析出した固体をろ取した後、水で洗浄し、乾燥し、標題化合物(1103g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H)

(参考例72)4-(メトキシメチル)-3-メチル-7-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0206] [化75]

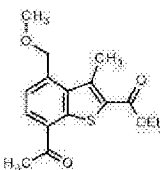


[0207] 参考例71で得た化合物(100.00g)、ヨウ化銅(I)(1.110g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(4.090g)、トリメチルシリルアセチレン(66.7mL)およびトリエチルアミン(1000mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、70°Cで29.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=1:1)で精製した。得られた固体にエタノール(525mL)を加え、75°Cに加熱した後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄して、標題化合物(97.60g)を得た

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.32 (s, 9H)

(参考例73)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0208] [化76]

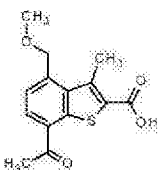


[0209] 参考例72で得た化合物(25.00g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(32.97g)および酢酸(250mL)の混合物を65°Cで6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(250mL)を滴下した後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、水-エタノール(1:2)混液で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製した。得られた固体にトルエン(102mL)を加え75°Cに加熱した後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、ヘキサン-トルエン(1:1)混液で洗浄して、標題化合物(18.01g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.07 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H)

(参考例74)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0210] [化77]



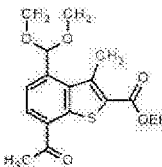
[0211] 参考例73で得た化合物(18.01g)、4N水酸化ナトリウム水溶液(29.4mL)およびエタノール(201mL)の混合物を60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(96.7mL)および2N塩酸(64.7mL)を加え、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、エタノール-水(2:1)混液で洗浄し、標題化合物(16.037g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.36 (br. s., 1H), 8.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 279 [M+H]⁺

(参考例75)7-アセチル-4-(ジメトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0212] [化78]

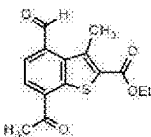


[0213] 参考例21で得た化合物(11.680g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.779g)、および(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(31.1mL)のトルエン(350mL)溶液をアルゴン雰囲気下で100℃で18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、2N塩酸(175mL)を加え、8時間攪拌した。反応混合物をハイフロースーパーセル(Hyflo Super Cel)(ナカライテスク製)でろ過し、ハイフロースーパーセルをトルエン(150mL)で洗浄し、ろ液から有機層を得た。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：0~4：1)で精製し、標題化合物を含む固体を得た。得られた固体にヘキサン(300mL)を加えて70℃に加熱した後、0℃に冷却し、析出した固体をろ取した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(7.787g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H)

(参考例76)7-アセチル-4-ホルミル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0214] [化79]



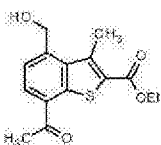
[0215] 参考例75で得た化合物(4.0g)のTHF(60mL)溶液に2N塩酸(30mL)を加え、室温

で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(3.5g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 11.05 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

(参考例77)7-アセチル-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0216] [化80]

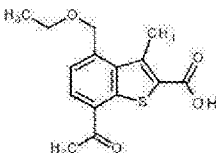


[0217] 参考例76で得た化合物(3.0g)のジクロロメタン(100mL)溶液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(10.9g)を加えた後、酢酸(2.4mL)を加え、40°Cで4日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(70mL)と水(70mL)を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(3.0g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.92 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

(参考例78)7-アセチル-4-(エトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0218] [化81]



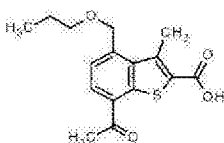
[0219] 参考例77で得た化合物(146mg)のエタノール(10mL)懸濁液に室温で濃硫酸(5mL)を滴下し、60°Cで22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をTHF-メタノール(2:1)混液(7.5mL)に溶解し、4N

水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加えて酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 293 [M+H]⁺

(参考例79)7-アセチル-3-メチル-4-(プロポキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0220] [化82]

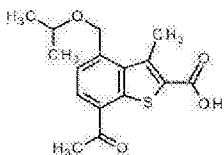


[0221] 参考例77で得た化合物(146mg)の1-プロパノール(10mL)懸濁液に室温で濃硫酸(5mL)を滴下し、60°Cで3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をTHF-メタノール(2:1)混液(7.5mL)に溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加えて酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

(参考例80)7-アセチル-4-(イソプロポキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0222] [化83]



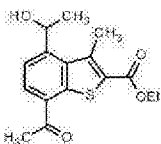
[0223] 参考例77で得た化合物(146mg)の2-プロパノール(10mL)懸濁液に室温で濃硫酸(5mL)を滴下し、60°Cで3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をTHF-メタノール(2:1)混液(7.5mL)に溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液(2.5mL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混

合物に6N塩酸を加えて酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

(参考例81)7-アセチル-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0224] [化84]



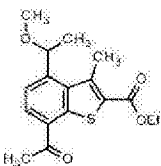
[0225] 参考例76で得た化合物(350mg)のTHF(20mL)溶液を窒素雰囲気下で-78°Cに冷却し、臭化メチルマグネシウム(0.96M THF溶液、2.5mL)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=85：15~50：50)で精製し、標題化合物(230mg)を得た。

¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.95-6.02 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.57 (d, J=5.7 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

(参考例82)7-アセチル-4-(1-メトキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0226] [化85]



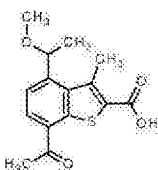
[0227] 参考例81で得た化合物(90mg)、p-トルエンスルホン酸(14mg)およびメタノール(25mL)の混合物を70°Cで2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10~60：40

)で精製し、標題化合物(100mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.42–5.52 (m, 1H), 4.41 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28–3.36 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.38–1.47 (m, 3H)

(参考例83)7-アセチル-4-(1-メトキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0228] [化86]

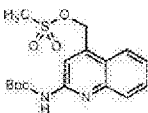


[0229] 参考例82で得た化合物(100mg)、メタノール(10mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(60mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z : 293 [M+H]⁺

(参考例84)2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キノリン-4-イル)メチルメタンスルホナート

[0230] [化87]



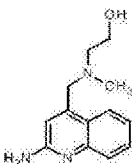
[0231] 参考例38で得た化合物(3.00g)およびトリエチルアミン(1.68mL)のジクロロメタン(50mL)溶液を0°Cに冷却し、メタンスルホニルクロリド(929 μL)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-水(1:3)混液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(3.90g)を得た。

MS (ESI⁺) m/z : 353 [M+H]⁺

(参考例85)2-(((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)エタノー

ル

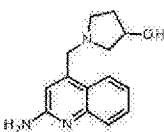
[0232] [化88]



[0233] 参考例84で得た化合物(2.71g)、2-(メチルアミノ)エタノール(693mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.49g)およびDMF (8mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン(4.86mL)に溶解し、TFA(4.86mL)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98：2～92：8)で精製し、標題化合物(1.29g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.91–7.95 (m, 1H), 7.68–7.72 (m, 1H), 7.54–7.59 (m, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 3.89 (s, 2H), 3.65–3.70 (m, 2H), 2.68–2.73 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)
(参考例86)1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0234] [化89]



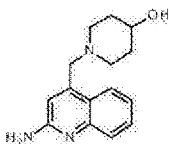
[0235] 参考例38で得た化合物(700mg)およびトリエチルアミン(426 μL)の1,2-ジクロロエタン(15mL)溶液にメタンスルホニルクロリド(237 μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にT₂HF(15mL)とDL-3-ピロリジノール(1mL)を加え、24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～80：20)で精製し、tert-ブチル(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)カーバメートを得た。得られた化合物にジクロロメタン(10mL)とTFA(6mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合

物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール=100 : 0~90 : 10)で精製し、標題化合物(500mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 244 [M+H]⁺

(参考例87)1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-オール

[0236] [化90]



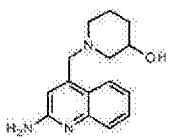
[0237] 参考例84で得た化合物(282mg)、4-ヒドロキシピペリジン(243mg)およびTHF (4mL)の混合物を50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にジクロロメタン(5mL)とTFA(1mL)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール=100 : 0~90 : 10)で精製し、標題化合物(183mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.96-8.00 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 3.81 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 258 [M+H]⁺

(参考例88)1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-オール

[0238] [化91]



[0239] 参考例84で得た化合物(282mg)、3-ヒドロキシピペリジン(243mg)およびTHF (4mL)の混合物を50℃で5.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣

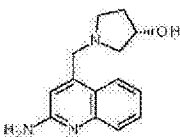
にジクロロメタン(5mL)とTFA(1mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~85：15)で精製し、標題化合物(178mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.94–7.97 (m, 1H), 7.66–7.69 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.73 (br. s., 2H), 3.78–3.89 (m, 3H), 2.27–2.71 (m, 5H), 1.48–1.92 (m, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 258 [M+H]⁺

(参考例89)(S)-1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0240] [化92]



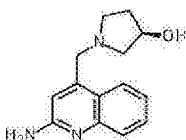
[0241] 参考例84で得た化合物(160mg)、(S)-3-ピロリジノール(110 μL)およびTHF(2mL)の混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にジクロロメタン(5mL)とTFA(1mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、標題化合物(102mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.94 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.52–7.58 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.75 (br. s., 2H), 4.35–4.41 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.76–2.83 (m, 1H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.17–2.28 (m, 1H), 1.75–1.85 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 244 [M+H]⁺

(参考例90)(R)-1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0242] [化93]



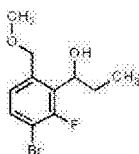
[0243] 参考例84で得た化合物(160mg)、(R)-3-ピロリジノール(110 μ L)およびTHF(2mL)の混合物を50 $^{\circ}$ Cで7時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にジクロロメタン(5mL)とTFA(1mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、標題化合物(103mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.94 (dd, $J=8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 4.35–4.42 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.94–3.02 (m, 1H), 2.77–2.82 (m, 1H), 2.59–2.66 (m, 1H), 2.37–2.45 (m, 1H), 2.17–2.29 (m, 1H), 1.76–1.84 (m, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z : 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(参考例91)1-(3-ブromo-2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)プロパン-1-オール

[0244] [化94]

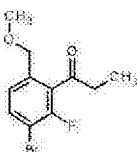


[0245] 臭化エチルマグネシウム(1M THF溶液、76mL)を0 $^{\circ}$ Cに冷却して、参考例68で得た化合物(12.6g)のTHF(200mL)溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：1

～1 : 1)で精製し、標題化合物(10.1g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.41 (dd, J=8.1, 6.9 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 4.92 (dd, J=8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.77-1.99 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H)
(参考例92)1-(3-ブromo-2-フルオロ-6-(メトキシメチル)フェニル)プロパン-1-オン

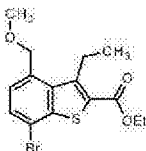
[0246] [化95]



[0247] 参考例91で得た化合物(10.1g)のアセトニトリル(100mL)溶液にN-メチルモルホリン-N-オキシド(6.40g)と過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(1.281g)を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0～3：1)で精製し、標題化合物(7.2g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.51-7.56 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.32-3.34 (m, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 1.17-1.22 (m, 3H)
(参考例93)7-ブromo-3-エチル-4-(メトキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0248] [化96]



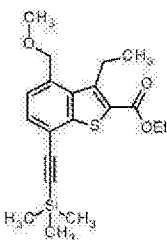
[0249] 参考例92で得た化合物(7.2g)のDMF(100mL)溶液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(11.83mL)およびチオグリコール酸エチル(3.16mL)を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(7.3g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.57 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.28-1.35 (m, 3H)

(参考例94)3-エチル-4-(メトキシメチル)-7-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0250] [化97]

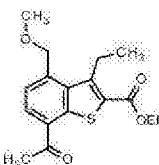


[0251] 参考例93で得た化合物(4.33g)のTHF(100mL)溶液に、トリメチルシリルアセチレン(2.89mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.420g)、臭化銅(I)(0.174g)およびトリエチルアミン(3.38mL)を加え、アルゴン雰囲気下で80°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~1：1)で精製し、標題化合物(3.70g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 3H), 0.32 (s, 9H)

(参考例95)7-アセチル-3-エチル-4-(メトキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0252] [化98]



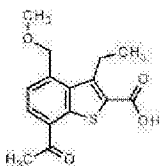
[0253] 参考例94で得た化合物(3.70g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(15.03g)お

よびクロロホルム(10mL)の混合物を80°Cで10時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1~1：1)で精製し、標題化合物(1.80g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

(参考例96)7-アセチル-3-エチル-4-(メトキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

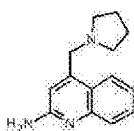
[0254] [化99]



[0255] 参考例95で得た化合物(1.80g)のメタノール(50mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(28.1mL)を滴下し、室温で12時間攪拌した。反応混合物に4N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.64g)を得た。

(参考例97)4-(ピロリジン-1-イルメチル)キノリン-2-アミン

[0256] [化100]



[0257] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(1.03g)とトリエチルアミン(669 μL)のアセトニトリル(10mL)溶液にピロリジン(334 μL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(2.61mL)を加え、アルゴン雰囲気下で110°Cで18時間攪

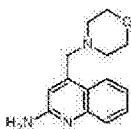
拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.30mL)とメタンスルホン酸(1.30mL)を加え、80°Cで16時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(1:3)混液で洗浄し、標題化合物(432mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.95 (dd, $J=8.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 3.95 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 2.59-2.65 (m, 4H), 1.79-1.87 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z : 228 [M+H]⁺

(参考例98)4-(モルホリノメチル)キノリン-2-アミン

[0258] [化101]



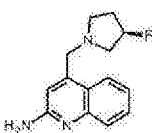
[0259] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(1.03g)とトリエチルアミン(669 μL)のアセトニトリル(10mL)溶液にモルホリン(350 μL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(2.61mL)を加え、アルゴン雰囲気下で110°Cで18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.30mL)とメタンスルホン酸(1.30mL)を加え、80°Cで16時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(1:3)混液で洗浄し、標題化合物(348mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.00 (dd, $J=8.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.76 (br. s., 2H), 3.80 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 3.71–3.75 (m, 4H), 2.51–2.56 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z : 244 [M+H]⁺

(参考例99) (R)-4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-アミン

[0260] [化102]



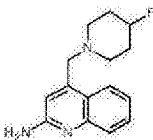
[0261] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(1.946g)、炭酸カリウム(2.306g)およびヨウ化ナトリウム(3.87g)のDMF(30mL)懸濁液を30分攪拌し、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(1.00g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.990mL)を加え、120°Cで12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0~90:10)で精製し、(R)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-アミンを得た。得られた化合物にジクロロメタン(10mL)とTFA(1.752mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0~70:30)で精製し、標題化合物(1.20g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.93 (dd, $J=8.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.5$, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.09–5.30 (m, 3H), 3.99–4.03 (m, 2H), 2.79–3.04 (m, 3H), 2.55–2.62 (m, 1H), 2.04–2.27 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 246 [M+H]⁺

(参考例100) 4-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-アミン

[0262] [化103]

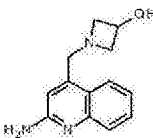


[0263] 4-(ブロモメチル)-2-クロロキノリン(436mg)、トリエチルアミン(1mL)、水(0.5mL)、アセトニトリル(2mL)および4-フルオロピペリジン塩酸塩(237mg)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(2.2mL)を加え、100°Cで終夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.1mL)とメタンスルホン酸(1.1mL)を加え、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、標題化合物(104mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 260 [M+H]⁺

(参考例101)1-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-オール

[0264] [化104]



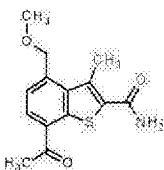
[0265] 4-(ブロモメチル)-2-クロロキノリン(1.28g)、トリエチルアミン(2mL)、水(1mL)、アセトニトリル(4mL)および3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(548mg)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(3.27mL)を加え、75°Cで15時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.6mL)とメタ

ンスルホン酸(1.6mL)を加え、60°Cで15時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、標題化合物(23mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 230 [M+H]⁺

(参考例102)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0266] [化105]

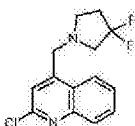


[0267] 参考例74で得た化合物(2.00g)のN,N-ジメチルアセトアミド(20mL)溶液にHBTU(3.27g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.11g)を窒素雰囲気下に加え、30分間攪拌した。反応混合物に酢酸アンモニウム(1.66g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.78g)の混合物を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、0.05N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘプタン混液で洗浄し、標題化合物(1.36g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)

(参考例103)2-クロロ-4-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン

[0268] [化106]

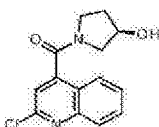


[0269] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(447mg)、炭酸カリウム(505mg)および

ヨウ化ナトリウム(861mg)のDMF(10mL)懸濁液を室温で30分攪拌し、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(250mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(480mg)を得た。

(参考例104)(R)-(2-クロロキノリン-4-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

[0270] [化107]

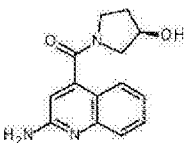


[0271] 2-クロロキノリン-4-カルボン酸(623mg)、塩化チオニル(2.19mL)およびクロロホルム(10mL)の混合物を終夜還流し、反応混合物を濃縮した。残渣にトリエチルアミン(502 μ L)とクロロホルム(8mL)を加え、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、(R)-ピロリジノールのクロロホルム(2mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン-ヘキサン(1:3)混液で洗浄し、標題化合物(720mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.04-8.09 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.37 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.43-4.70 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 2H), 3.10-3.50 (m, 2H), 1.94-2.20 (m, 2H)
MS (ESI $^+$) m/z : 277 [M+H] $^+$

(参考例105)(R)-(2-アミノキノリン-4-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン

[0272] [化108]



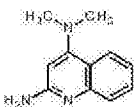
[0273] 参考例104で得た化合物(166mg)と4-メトキシベンジルアミン(785mg)の混合物を80 $^{\circ}$ Cで終夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライア

イスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(0.4mL)とメタンスルホン酸(0.389mL)を加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~85：15)で精製し、標題化合物(26mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 258 [M+H]⁺

(参考例106)N⁴,N⁴-ジメチルキノリン-2,4-ジアミン

[0274] [化109]

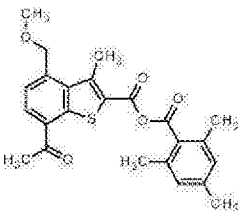


[0275] 2-アミノ-4-クロロキノリン(43mg)と50%ジメチルアミン水溶液(2mL)の混合物を150℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(43mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.88 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.69 (brs, 2H), 2.97 (s, 6H)

(参考例107)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸2,4,6-トリメチル安息香酸無水物

[0276] [化110]



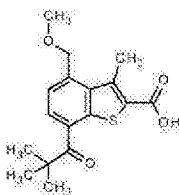
[0277] 参考例74で得た化合物(27.8g)とトリエチルアミン(19.0mL)のクロロホルム(300mL)溶液に2,4,6-トリメチルベンゾイルクロリド(21.6mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水と飽和塩化アンモニウム水溶液を

加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液-水(1:1)混液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(39.0g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.33 (s, 3H)

(参考例108)4-(メトキシメチル)-3-メチル-7-ピバロイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0278] [化111]



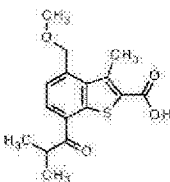
[0279] 参考例73で得た化合物(306mg)とヨウ化メチル(498 μL)のDMSO(3mL)溶液を50°Cに昇温し、水酸化カリウム(1122mg)とDMSO(3mL)を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(498 μL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を1N塩酸とジクロロメタンの混合物に注ぎ入れた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン=30:70~0:100)で精製した。得られた化合物にTHF(2mL)、メタノール(1mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(81mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z : 321 [M+H]⁺

(参考例109)7-イソブチリル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0280]

[化112]

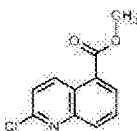


[0281] 水酸化カリウム(2244mg)とDMSO(10mL)の混合物に参考例73で得た化合物(612mg)とヨウ化メチル(996 μ L)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を1N塩酸とジクロロメタンの混合物に注ぎ入れた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にTHF(8mL)、メタノール(4mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(4mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液で洗浄し、標題化合物(344mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

(参考例110)2-クロロキノリン-5-カルボン酸メチル

[0282] [化113]



[0283] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(8.00g)と炭酸カリウム(15.98g)のDMF(20mL)懸濁液にヨウ化メチル(8.20g)のDMF(20mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水と水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(8.28g)を得た。

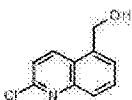
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.35 (dd, J=9.3, 0.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (dt, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 222 [M+H]⁺

(参考例111)(2-クロロキノリン-5-イル)メタノール

[0284]

[化114]



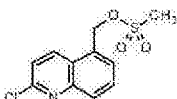
[0285] 参考例110で得た化合物(5.000g)のTHF(67mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.414g)を加え、メタノール(22mL)を滴下し、55°Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(125mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(4.355g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.49 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=7.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.13 (br. s., 2H), 1.82 (br. s., 1H)

MS (ESI⁺) m/z : 194 [M+H]⁺

(参考例112)(2-クロロキノリン-5-イル)メチルメタンスルホナート

[0286] [化115]



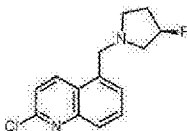
[0287] 参考例111で得た化合物(465mg)とトリエチルアミン(502 μL)のジクロロメタン(15mL)溶液を0°Cに冷却し、メタンスルホニルクロリド(232 μL)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1~1：2)で精製し、標題化合物(577mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.42 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.66 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.92 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 272 [M+H]⁺

(参考例113)(R)-2-クロロ-5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン

[0288] [化116]

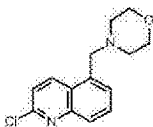


[0289] 参考例112で得た化合物(500mg)、(R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(277mg)およびトリエチルアミン(465mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、標題化合物(484mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.66 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.06–5.27 (m, 1H), 3.97–4.10 (m, 2H), 2.70–2.92 (m, 3H), 2.42–2.51 (m, 1H), 1.94–2.23 (m, 2H)

(参考例114)4-((2-クロロキノリン-5-イル)メチル)モルホリン

[0290] [化117]



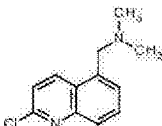
[0291] 参考例112で得た化合物(300mg)、モルホリン(116mg)、トリエチルアミン(146mg)およびTHF(5mL)を用い、参考例113と同様の方法により、標題化合物(261mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.69 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.60–3.70 (m, 4H), 2.41–2.50 (m, 4H)

(参考例115)1-(2-クロロキノリン-5-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

[0292]

[化118]

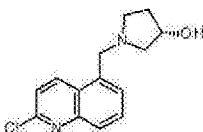


[0293] 参考例112で得た化合物(108mg)とジメチルアミン(2M THF溶液、0.8mL)のTHF(1mL)溶液を室温で終夜攪拌し、ジメチルアミン(2M THF溶液、0.8mL)を加えて60°Cで1時間攪拌し、ジメチルアミン(2M THF溶液、0.8mL)を加えて60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=10：10：1)で精製し、標題化合物(53mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.63–8.66 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.41–7.47 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)

(参考例116)(S)-1-((2-クロロキノリン-5-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0294] [化119]



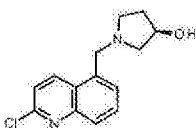
[0295] 参考例112で得た化合物(140mg)、(S)-3-ヒドロキシピロリジン(54mg)およびトリエチルアミン(79mg)のTHF(5mL)溶液を終夜還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=10：10：1)で精製し、標題化合物(129mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.62–8.64 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.1, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.30–4.36 (m, 1H), 3.98–4.06 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 1H), 2.64–2.70 (m, 1H), 2.54–2.61 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 1H), 2.13–2.22

(m, 1H), 1.69–1.84 (m, 2H),

(参考例117) (R)-1-((2-クロロキノリン-5-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0296] [化120]

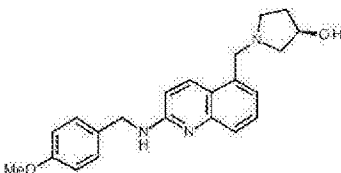


[0297] 参考例112で得た化合物(2.943g)のクロロホルム(40mL)溶液にトリエチルアミン(2.19mL)を加え、0°Cに冷却した後、(R)-3-ヒドロキシピロリジン(1.175g)のクロロホルム(5mL)溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：1~90：10)で精製し、標題化合物(2.544g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.62–8.69 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.29–4.37 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.80–2.88 (m, 1H), 2.63–2.68 (m, 1H), 2.55–2.61 (m, 1H), 2.29–2.43 (m, 1H), 2.14–2.24 (m, 1H), 1.69–1.77 (m, 1H)

(参考例118) (R)-1-((2-((4-メトキシベンジル)アミノ)キノリン-5-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0298] [化121]



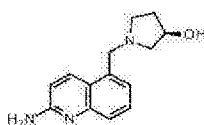
[0299] 参考例117で得た化合物(2.45g)と4-メトキシベンジルアミン(7.31mL)の混合物を140°Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=97：3~84：16)で精製し、標題化合物(2.744g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.30 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.62–7.66 (m, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 1H), 6.85–6.90 (m, 2H), 6.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.29 (br. s., 1H), 3.90–3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.81–2.88 (m, 1H), 2.64–2.69 (m, 1H), 2.53 (dd, J=10.1, 4.9 Hz, 1H), 2.27–2.35 (m, 1H), 2.11–2.21 (m, 1H), 1.66–1.76 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 364 [M+H]⁺

(参考例119)(R)-1-((2-アミノキノリン-5-イル)メチル)ピロリジン-3-オール

[0300] [化122]

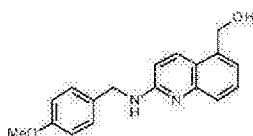


[0301] 参考例118で得た化合物(2.744g)とTFA(11.6mL)の混合物を70°Cで10時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣にクロロホルムと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98.5：1.5～93：7)で精製し、標題化合物(1.411g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.38 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.15–7.19 (m, 1H), 6.73 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 2H), 4.26–4.33 (m, 1H), 3.89–3.97 (m, 2H), 2.82–2.88 (m, 1H), 2.64–2.69 (m, 1H), 2.54 (dd, J=9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.29–2.36 (m, 1H), 2.12–2.22 (m, 1H), 1.68–1.76 (m, 1H)

(参考例120)(2-((4-メトキシベンジル)アミノ)キノリン-5-イル)メタノール

[0302] [化123]



[0303] 参考例111で得た化合物(700mg)と4-メトキシベンジルアミン(2.83mL)の混

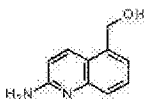
合物を140℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=97：3～91：9)で精製し、標題化合物(910mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.19 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.66–7.69 (m, 1H), 7.42–7.52 (m, 1H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 1H), 6.85–6.90 (m, 2H), 6.67 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 4.62–4.66 (m, 2H), 3.80 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 295 [M+H]⁺

(参考例121)(2-アミノキノリン-5-イル)メタノール

[0304] [化124]



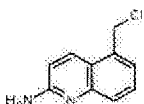
[0305] 参考例120で得た化合物(910mg)、TFA(4.8mL)およびジクロロメタン(2mL)の混合物を室温で終夜攪拌した後、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液とメタノールを加え、30分間還流した。反応混合物を室温に冷却し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサン(2:1)混液で洗浄し、標題化合物(214mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.27 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.61–7.66 (m, 1H), 7.49–7.55 (m, 1H), 7.26–7.27 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (br. s., 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 175 [M+H]⁺

(参考例122)5-(クロロメチル)キノリン-2-アミン

[0306] [化125]



[0307] 参考例121で得た化合物(214mg)、塩化チオニル(107.5 μL)、アセトニトリ

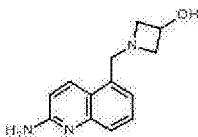
ル(5mL)およびクロロホルム(2.5mL)の混合物を50°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(223mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.23 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.65–7.69 (m, 1H), 7.47–7.53 (m, 1H), 7.27–7.30 (m, 1H), 6.82 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.80 (br. s., 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 193 [M+H]⁺

(参考例123)1-((2-アミノキノリン-5-イル)メチル)アゼチジン-3-オール

[0308] [化126]



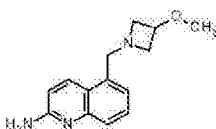
[0309] 参考例122で得た化合物(120mg)、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(82mg)、アセトニトリル(3mL)、水(0.75mL)およびトリエチルアミン(0.75mL)の混合物を45°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(99mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.02–7.05 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.28 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.12–4.20 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.42–3.47 (m, 2H), 2.75–2.81 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 230 [M+H]⁺

(参考例124)5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)キノリン-2-アミン

[0310] [化127]



[0311] 参考例122で得た化合物(105mg)、3-メトキシアゼチジン塩酸塩(81mg)、ア

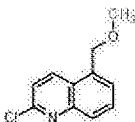
セトニトリル(3mL)、水(0.75mL)およびトリエチルアミン(0.75mL)の混合物を45°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=99：1~95：5)で精製し、標題化合物(95mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.27-8.31 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.71 (br. s., 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 244 [M+H]⁺

(参考例125)2-クロロ-5-(メトキシメチル)キノリン

[0312] [化128]



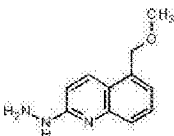
[0313] 参考例111で得た化合物(4.348g)のDMSO(13mL)溶液にヨウ化メチル(3.36mL)を加え、水酸化カリウム(2.90g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、水(21.3mL)を滴下した。析出した固体をろ取り、水(52mL)で洗浄した後、乾燥し、標題化合物(4.439g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.44 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.42 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 208 [M+H]⁺

(参考例126)2-ヒドラジニル-5-(メトキシメチル)キノリン

[0314] [化129]



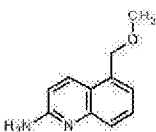
[0315] 参考例125で得た化合物(4.438g)にヒドラジンー水和物(22mL)と1,4-ジオキ

サン(22mL)を加え、80°Cで66時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(45mL)を加え、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、乾燥し、標題化合物(3.644g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.21–7.28 (m, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (br. s., 2H), 3.40 (s, 3H)
MS (ESI⁺) m/z : 204 [M+H]⁺

(参考例127)5-(メトキシメチル)キノリン-2-アミン

[0316] [化130]

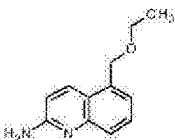


[0317] 参考例126で得た化合物(3.643g)にラネーニッケル(日興リカ製 R-200、4.6 mL)とメタノール(92mL)を加え、水素雰囲気下で室温で40.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(3.292g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.21–7.25 (m, 1H), 6.76 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (br. s., 2H), 3.40 (s, 3H)
MS (ESI⁺) m/z : 189 [M+H]⁺

(参考例128)5-(エトキシメチル)キノリン-2-アミン

[0318] [化131]



[0319] 参考例111で得た化合物(387mg)のDMSO(2mL)溶液にヨウ化エチル(0.386mL)を加え、水酸化カリウム(258mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に1,4-ジオキサン(2mL)、水(1mL)およびヒドラジーン水和物(1.94mL)を加え、70°Cで3日間攪拌し、80°Cで2日間攪拌した。反応混

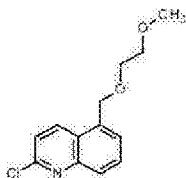
合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメタノール(10mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co.製 Raney2400、1mL)を加え、水素雰囲気下で室温で20時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(289mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.25 (dd, $J=9.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.24 (dd, $J=7.0$, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.75 (br. s., 2H), 3.57 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 203 [M+H]⁺

(参考例129)2-クロロ-5-((2-メトキシエトキシ)メチル)キノリン

[0320] [化132]



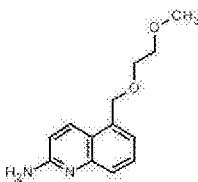
[0321] 参考例111で得た化合物(97mg)と2-メトキシエチルブロミド(0.286mL)のDMF(2mL)溶液を0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(60% oil suspension、24mg)を加え、0°Cで3時間攪拌し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(60% oil suspension、24mg)を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20)で精製し、標題化合物(97mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.51 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=7.0$, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 252 [M+H]⁺

(参考例130)5-((2-メトキシエトキシ)メチル)キノリン-2-アミン

[0322] [化133]



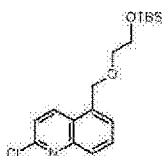
[0323] 参考例129で得た化合物(95mg)の1,4-ジオキサン(1.5mL)溶液にヒドラジーン一水和物(0.183mL)を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物にヒドラジーン一水和物(0.183mL)を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ジクロロメタンで希釈した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にメタノール(2mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co.製 Raney2400、0.1mL)を加え、水素雰囲気下で室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～10：90)で精製し、標題化合物(53mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.29 (dd, J=9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.0, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.76 (br. s., 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 233 [M+H]⁺

(参考例131)5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)メチル)-2-クロロキノリン

[0324] [化134]



[0325] 参考例111で得た化合物(194mg)と(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.751mL)のDMF(4mL)溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(60% oil suspension、60mg)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロ

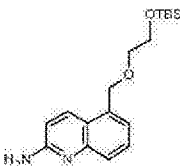
マトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5)で精製し、標題化合物(81mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.52 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.78–3.82 (m, 2H), 3.59–3.63 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 352 [M+H]⁺

(参考例132)5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)メチル)キノリン-2-アミン

[0326] [化135]



[0327] 参考例131で得た化合物(115mg)の1,4-ジオキササン(1.5mL)溶液にヒドラジーン-水和物(0.476mL)を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応混合物にヒドラジーン-水和物(0.238mL)を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ジクロロメタンで希釈した後、ろ取し、ろ液を濃縮した。残渣にメタノール(2mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co.製 Raney2400、0.1mL)を加え、水素雰囲気下で室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=65：35~30：70)で精製し、標題化合物(59mg)を得た。

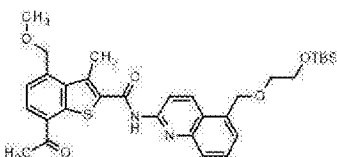
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.22–7.25 (m, 1H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.76 (br. s., 2H), 3.77–3.81 (m, 2H), 3.57–3.60 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 333 [M+H]⁺

(参考例133)7-アセチル-N-(5-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チ

オフエン-2-カルボキサミド

[0328] [化136]



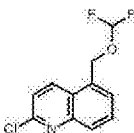
[0329] 参考例132で得た化合物(33.3mg)、参考例74で得た化合物(30.6mg)、HBTU(4.5.5mg)およびジクロロメタン(1mL)の混合物にトリエチルアミン(0.042mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=60：40~40：60)で精製し、標題化合物(56.4mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.50–8.61 (m, 2H), 8.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59–7.66 (m, 2H), 7.46 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.80–3.84 (m, 2H), 3.61–3.65 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 593 [M+H]⁺

(参考例134)2-クロロ-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)キノリン

[0330] [化137]

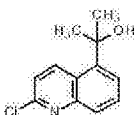


[0331] 参考例111で得た化合物(265mg)、無水硫酸ナトリウム(117mg)、2-(フルオロスルホニル)ジフルオロ酢酸(488mg)およびアセトニトリル(10mL)の混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1~6：1)で精製し、標題化合物(32mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.35–8.37 (m, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=74.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H)

(参考例135)2-(2-クロロキノリン-5-イル)プロパン-2-オール

[0332] [化138]



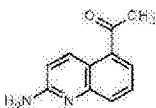
[0333] 参考例110で得た化合物(600mg)のTHF(10mL)溶液を 0°C に冷却し、臭化メチルマグネシウム(1.12M THF溶液、5.32mL)を滴下し、同温で40分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~95：5)で精製し、標題化合物(361mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.93–7.97 (m, 1H), 7.61–7.66 (m, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.83 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 222 [M+H]⁺

(参考例136)1-(2-アミノキノリン-5-イル)エタノン

[0334] [化139]



[0335] 5-ブロモキノリン-2-アミン(1.0g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(315mg)および(1-エトキシビニル)トリブチルスズ(3.06mL)のトルエン(30mL)溶液を窒素雰囲気下で2時間還流した。反応混合物を 0°C に冷却し、6N塩酸(20mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=97.5：2.5)および塩基性シリカゲルカラム

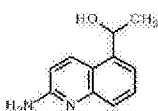
クロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98.75：1.25)で精製し、
 標題化合物(468mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.90–8.94 (m, 1H), 7.82 (dt, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=7.4$, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.77 (br. s., 2H), 2.72 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 187 [M+H]⁺

(参考例137)1-(2-アミノキノリン-5-イル)エタノール

[0336] [化140]



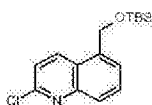
[0337] 参考例136で得た化合物(326mg)にエタノール(2mL)とTHF(2mL)を加え、0°Cに冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム(132mg)を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらにクロロホルムとメタノールを加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=98：2)で精製し、標題化合物(113mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.29–8.33 (m, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.37–7.41 (m, 1H), 6.75 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.49 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 1.65 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 189 [M+H]⁺

(参考例138)5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-クロロキノリン

[0338] [化141]



[0339] 参考例111で得た化合物(17.54g)とtert-ブチルジメチルクロロシラン(20.48g)のDMF(85mL)溶液にイミダゾール(18.50g)のDMF(20mL)溶液を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、水および飽

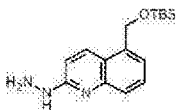
和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(28.42g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.41 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 308 [M+H]⁺

(参考例139)5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-ヒドラジニルキノリン

[0340] [化142]



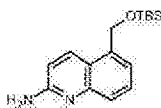
[0341] 参考例138で得た化合物(28.42g)、ヒドラジン-水合物(134mL)および1,4-ジオキサン(134mL)の混合物を80°Cで48時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(27.27g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.19 (dd, $J=9.3$, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.3$, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 304 [M+H]⁺

(参考例140)5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン-2-アミン

[0342] [化143]



[0343] 参考例139で得た化合物(27.27g)にラネーニッケル(日興リカ製R-200、36mL)とメタノール(715mL)を加え、水素雰囲気下で室温で48時間攪拌した。反応

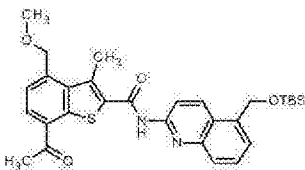
混合物をハイフロースーパーセル(Hyflo Super Cel)(ナカライテスク製)でろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(24.92g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.58–7.63 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.26–7.29 (m, 1H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br. s., 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 289 [M+H]⁺

(参考例141)7-アセチル-N-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0344] [化144]



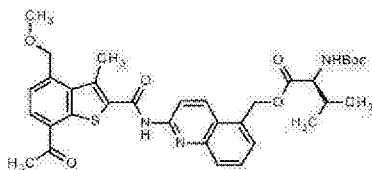
[0345] 参考例74で得た化合物(5.56g)、参考例140で得た化合物(5.76g)およびHBTU(11.36g)のジクロロメタン(106mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.44mL)を加え、室温で68.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=100：0~90：10)で精製し、得られた固体を2-プロパノールで洗浄し、標題化合物(8.906g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (br. s., 1H), 8.48–8.56 (m, 2H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77–7.83 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 549 [M+H]⁺

(参考例142)(S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタノアート

[0346] [化145]



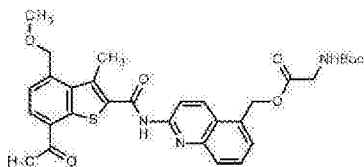
[0347] 実施例79で得た化合物(150mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(90mg)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(93mg)のDMF(4mL)溶液を0°Cに冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(79mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~50：50)で精製し、標題化合物(188mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 5.52-5.70 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.44 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 634 [M+H]⁺

(参考例143)(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセタート

[0348] [化146]



[0349] 実施例79で得た化合物(120mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシン(58.1mg)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(74.2mg)のDMF(4mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63.5mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。

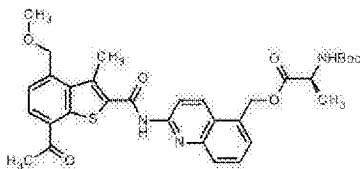
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=60：40~40：60)で精製し、標題化合物(151mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (br. s., 1H), 8.58 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.53 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.93-3.98 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

MS (ESI⁺) m/z : 592 [M+H]⁺

(参考例144)(S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート

[0350] [化147]



[0351] 実施例79で得た化合物(120mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(62.7mg)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(74.2mg)のDMF(4mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63.5mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=55：45~35：65)で精製し、標題化合物(159mg)を得た。

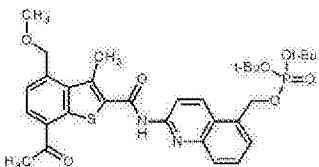
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.53-5.69 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.36 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 606 [M+H]⁺

(参考例145)

(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチルジ-tert-ブチルホスファート

[0352] [化148]



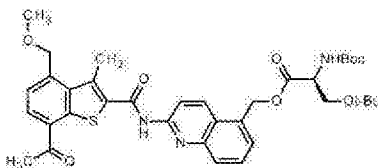
[0353] 実施例79で得た化合物(200mg)のDMF(5mL)溶液に1H-テトラゾール(70.9mg)とジ-tert-ブチルN,N-ジイソプロピルホスホロアミダイト(183 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1H-テトラゾール(70.9mg)とジ-tert-ブチルN,N-ジイソプロピルホスホロアミダイト(183 μ L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にクロロホルム(5mL)を加え、-40 $^{\circ}$ Cに冷却し3-クロロ過安息香酸(含量75%、138mg)を加え、室温まで徐々に昇温し、終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99.5：0.5~97：3)で精製し、標題化合物(158mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.53 (d, J=6.3 Hz, 1H), 5.42 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.47 (s, 18H)

MS (ESI⁺) m/z: 627 [M+H]⁺

(参考例146)(S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-3-(tert-ブトキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノアート

[0354] [化149]

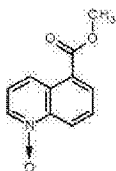


[0355] 実施例79で得た化合物(220mg)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-tert-ブチル-L-セリン(159mg)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(136mg)のDMF(5 mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(116mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン：酢酸エチル=75：25~20：80)で精製し、標題化合物(273mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.58 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.52-5.57 (m, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.95-1.05 (s, 9H)

(参考例147)5-(メトキシカルボニル)キノリン-1-オキシド

[0356] [化150]

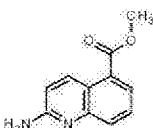


[0357] キノリン-5-カルボン酸メチル(21.2g)のクロロホルム(200mL)溶液を0°Cに冷却し、3-クロロ過安息香酸(含量75%、31.3g)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(19.7g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 6.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)
MS (ESI⁺) m/z: 204 [M+H]⁺

(参考例148)2-アミノキノリン-5-カルボン酸メチル

[0358] [化151]



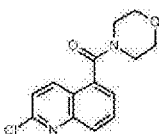
[0359] 参考例147で得た化合物(2.03g)のトリフルオロメチルベンゼン/クロロホルム(30mL/10mL)溶液を0℃に冷却し、tert-ブチルアミン(5.25mL)を加えた後、p-トルエンスルホン酸無水物(6.53g)を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に同温でTFA(20mL)を加え、85℃で2時間攪拌し、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=97：3~90：10)で精製し、標題化合物(1.26g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.05 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.98 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 203 [M+H]⁺

(参考例149)(2-クロロキノリン-5-イル)(モルホリン)メタノン

[0360] [化152]



[0361] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(150mg)のクロロホルム(5mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(252μL)、HBTU(301mg)およびモルホリン(69.5μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、1N水酸

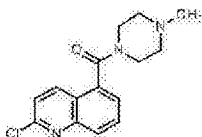
化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=98：2)で精製し、標題化合物(211mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.19 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d t, $J=8.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.81–4.01 (m, 4H), 3.47–3.64 (m, 2H), 3.16–3.34 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 277 [M+H]⁺

(参考例150)(2-クロロキノリン-5-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

[0362] [化153]



[0363] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(150mg)のクロロホルム(5mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(252 μL)とHBTU(301mg)を加え、室温で15分間攪拌した後、1-メチルピペラジン(88.2 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99：1~95：5)で精製し、標題化合物(220mg)を得た。

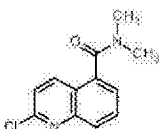
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.18 (dd, $J=8.8$, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (d t, $J=8.4$, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.83–4.04 (m, 2H), 3.15–3.31 (m, 2H), 2.48–2.63 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (br. s., 1H)

MS (ESI⁺) m/z : 290 [M+H]⁺

(参考例151)2-クロロ-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミド

[0364]

[化154]



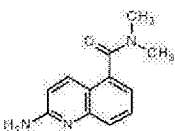
[0365] 2-ヒドロキシキノリン-5-カルボン酸(1.51g)にオキシ塩化リン(5.14g)を加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、室温でアルゴン雰囲気下でジメチルアミン塩酸塩(0.98g)とクロロホルム(15mL)を加えた後、トリエチルアミン(12.6mL)を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、ジメチルアミン塩酸塩(1.0g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=100：0～80：20)で精製し、得られた固体に2-プロパノール(8.48mL)を加え80℃に加熱した後、0℃に冷却した。析出した固体をろ取り、2-プロパノールで洗浄して、標題化合物(1.450g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.15 (dd, J=8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, t, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 235 [M+H]⁺

(参考例152)2-アミノ-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミド

[0366] [化155]



[0367] 参考例151で得た化合物(1.449g)にヒドラジン-水和物(7.25mL)と1,4-ジオキサソ(7.25mL)を加え、82℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣にラネーニッケル(日興リカ製R-200、1.3mL)とメタノール(25mL)を加え、水素雰囲気下で室温で51.5時間攪拌した。反応混合物をハイフロースーパーセル(Hyflo Super Cel)(ナカライテスク製)でろ

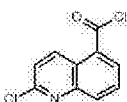
過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(1.268g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.87–7.91 (m, 1H), 7.67 (dt, $J=8.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.79 (br. s., 2H), 3.22 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 216 [M+H]⁺

(参考例153)2-クロロキノリン-5-カルボニルクロリド

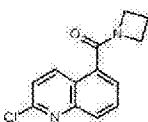
[0368] [化156]



[0369] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(2.08g)、塩化チオニル(1.46mL)およびDMF (50 μL)の混合物を60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、標題化合物(2.24g)を得た。

(参考例154)アゼチジン-1-イル(2-クロロキノリン-5-イル)メタノン

[0370] [化157]



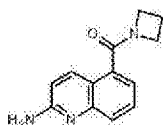
[0371] 参考例153で得た化合物(452mg)のクロロホルム(5mL)懸濁液を0°Cに冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド(129mg)、炭酸カリウム(553mg)およびアゼチジン(126mg)を加え、0°Cで1時間攪拌した後、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン = 60 : 40 ~ 40 : 60)で精製し、標題化合物(352mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.56 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=8.5$, 7.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.30–2.41 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 247 [M+H]⁺

(参考例155)(2-アミノキノリン-5-イル)(アゼチジン-1-イル)メタン

[0372] [化158]



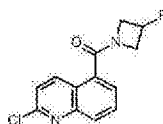
[0373] 参考例154で得た化合物(345mg)にヒドラジーン水和物(1.36mL)、1,4-ジオキササン(2mL)および水(1mL)を加え、70℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメタノール(10mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co. Raney2400、0.5mL)を加え、水素雰囲気下で室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(245mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.28 (dd, J=9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 2H), 4.29 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 228 [M+H]⁺

(参考例156)(2-クロロキノリン-5-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタン

[0374] [化159]



[0375] 参考例153で得た化合物(497mg)のクロロホルム(6mL)懸濁液を0℃に冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド(129mg)、炭酸カリウム(829mg)および3-フルオロアゼチジン塩酸塩(223mg)を加え、0℃で10分間攪拌した後、室温で39時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン=60:40~50:50)で精製

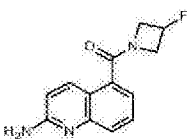
し、標題化合物(447mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.58 (dd, $J=9.0$, 0.8 Hz, 1H), 8.10–8.13 (m, 1H), 7.74 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=7.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.27–5.48 (m, 1H), 4.49–4.67 (m, 1H), 4.32–4.48 (m, 1H), 4.08–4.31 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 265 [M+H]⁺

(参考例157)(2-アミノキノリン-5-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

[0376] [化160]



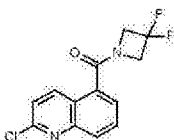
[0377] 参考例156で得た化合物(440mg)にヒドラジン-水和物(1.62mL)、1,4-ジオキサン(2mL)および水(1mL)を加え、60°Cで36時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメタノール(10mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co. 製Raney2400、0.5mL)を加え、水素雰囲気下で室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(140mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.28 (dd, $J=9.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$, 0.9 Hz, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.29 (dd, $J=7.3$, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.25–5.45 (m, 1H), 4.84 (br. s., 2H), 4.47–4.63 (m, 1H), 4.29–4.45 (m, 1H), 4.04–4.27 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 246 [M+H]⁺

(参考例158)(2-クロロキノリン-5-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

[0378] [化161]



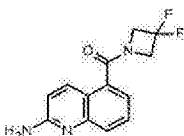
[0379] 参考例153で得た化合物(452mg)のクロロホルム(6mL)懸濁液を0°Cに冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド(129mg)、炭酸カリウム(829mg)および3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(285mg)を加え、0°Cで30分間攪拌した後、室温で42時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン=65:35~55:45)で精製し、標題化合物(477mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.59 (dd, $J=8.8$, 0.8 Hz, 1H), 8.13–8.16 (m, 1H), 7.76 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.3$, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 4.34 (br. s., 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 283 [M+H]⁺

(参考例159)(2-アミノキノリン-5-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

[0380] [化162]



[0381] 参考例158で得た化合物(470mg)にヒドラジーン水和物(1.62mL)、1,4-ジオキササン(2mL)および水(1mL)を加え、50°Cで60時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメタノール(10mL)とラネーニッケル(W.R. Grace and Co. 製Raney2400、0.5mL)を加え、水素雰囲気下で室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(357mg)を得た。

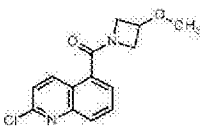
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.31 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.3$, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.93 (br. s., 2H), 4.57 (br. s., 2H), 4.29 (br. s., 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 264 [M+H]⁺

(参考例160)(2-クロロキノリン-5-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタ

ノン

[0382] [化163]



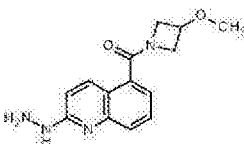
[0383] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(1.84g)、3-メトキシアゼチジン塩酸塩(1.20g)、HBTU(3.69g)およびクロロホルム(80mL)の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.64mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~95：5)で精製し、標題化合物(2.215g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.55 (dd, $J=8.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.60 (dd, $J=7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.30 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 277 [M+H]⁺

(参考例161)(2-ヒドラジニルキノリン-5-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

[0384] [化164]



[0385] 参考例160で得た化合物(2.215g)に80%ヒドラジノー水和物(11mL)と1,4-ジオキサン(11mL)を加え、60°Cで22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.82g)を得た。

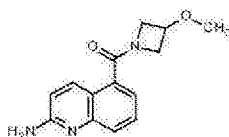
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.23 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.29 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (d,

J=9.3 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.29 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 273 [M+H]⁺

(参考例162)(2-アミノキノリン-5-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

[0386] [化165]



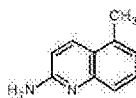
[0387] 参考例161で得た化合物(1.82g)にメタノール(36mL)とラネーニッケル(日興リカ製R-200、2mL)を加え、水素雰囲気下で室温で5日間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(1.27g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.29 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 2H), 4.39-4.47 (m, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.29 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 258 [M+H]⁺

(参考例163)5-メチルキノリン-2-アミン

[0388] [化166]



[0389] 参考例111で得た化合物(194mg)とp-メトキシベンジルアミン(523 μL)の混合物を窒素雰囲気下で160℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈した後、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にエタノール(6mL)、6N塩酸(1mL)およびASCA2触媒(N.E. Chemcat製、40mg)を加え、水素雰囲気下で室温で24時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にTFA(3mL)を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水と4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮

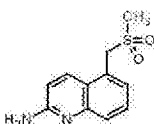
した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=30：70~10：90)で精製し、標題化合物(121mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.08 (dd, $J=9.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 2.60 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 159 [M+H]⁺

(参考例164)5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-アミン

[0390] [化167]

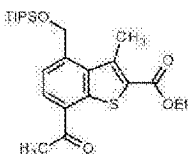


[0391] 参考例122で得た化合物(100mg)、メタンサルフィン酸ナトリウム(132mg)、メタノール(4mL)およびアセトニトリル(4mL)の混合物を60°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、体積が約3分の1になるまで濃縮し、水(6mL)とクロロホルム(2mL)を加え、攪拌した。析出した固体をろ取り、標題化合物(67mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.22 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.98 (s, 3H)

(参考例165)7-アセチル-3-メチル-4-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0392] [化168]

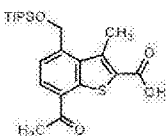


[0393] 参考例77で得た化合物(391mg)のDMF(4mL)溶液にイミダゾール(182mg)とトリイソプロピルシリルクロリド(429 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5~90：10)で精製し、標題化合物(591mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.28 (m, 3H), 1.09-1.15 (m, 18H)
(参考例166)7-アセチル-3-メチル-4-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0394] [化169]



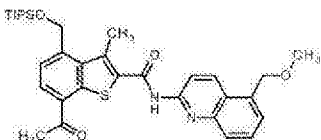
[0395] 参考例165で得た化合物(590mg)のメタノール(10mL)懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.97mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にTHF(20mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N塩酸(1.97mL)を加え、濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99：1~94：6)で精製し、標題化合物(424mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.19-1.29 (m, 3H), 1.10-1.15 (m, 18H)

MS (ESI⁺) m/z : 421 [M+H]⁺

(参考例167)7-アセチル-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチル-4-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0396] [化170]



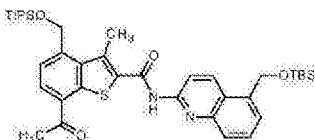
[0397] 参考例166で得た化合物(80mg)、参考例127で得た化合物(46.5mg)およびHBT

U(75.0mg)のジクロロメタン(5mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(85 μ L)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~97：3)で精製し、標題化合物(82.9mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (br. s., 1H), 8.53 (s, 2H), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.19–1.31 (m, 3H), 1.11–1.15 (m, 18H)

(参考例168)7-アセチル-N-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン-2-イル)-3-メチル-4-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0398] [化171]



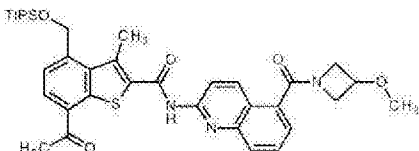
[0399] 参考例166で得た化合物(70mg)、参考例140で得た化合物(48mg)およびHBTU(69mg)のクロロホルム(4mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(83 μ L)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5~75：25)で精製し、標題化合物(87mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (br. s., 1H), 8.46–8.54 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.20–1.31 (m, 3H), 1.11–

1.16 (m, 18H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)

(参考例169)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-3-メチル-4-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0400] [化172]



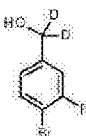
[0401] 参考例166で得た化合物(105mg)のクロロホルム(10mL)溶液に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(109 μ L)とHBTU(114mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例162で得た化合物(64.7mg)を加え、50°Cで2日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99.5：0.5~97：3)で精製し、標題化合物(145mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H), 7.67 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.19-1.31 (m, 3H), 1.11-1.18 (m, 18H)

MS (ESI $^+$) m/z : 660 [M+H] $^+$

(参考例170)(4-ブromo-3-フルオロフェニル)(1,1- $^2\text{H}_2$)メタノール

[0402] [化173]



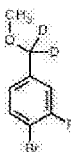
[0403] 4-ブromo-3-フルオロ安息香酸メチル(13.9g)の2-プロパノール(50mL)溶液に室温で($^2\text{H}_4$)水素化ホウ素ナトリウム(4.96g)の2-プロパノール(50mL)溶液を

滴下し、70°Cで5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0~60：40)で精製し、標題化合物(3.8g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.52 (dd, J=8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H)

(参考例171)1-ブromo-2-フルオロ-4-(メトキシ(²H₂)メチル)ベンゼン

[0404] [化174]

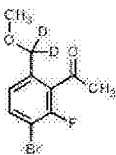


[0405] 参考例170で得た化合物(3.8g)のジクロロメタン(20mL)溶液を0°Cに冷却し、メタンスルホニルクロリド(1.573mL)を滴下した後、トリエチルアミン(2.81mL)を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に室温でナトリウムメトキシド(1M メタノール溶液、92mL)を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(3.5g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.51 (dd, J=8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H)

(参考例172)1-(3-ブromo-2-フルオロ-6-(メトキシ(²H₂)メチル)フェニル)エタノン

[0406] [化175]



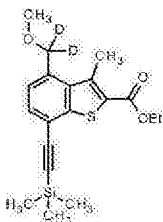
[0407] 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(2.68g)のTHF(30mL)溶液をアルゴン気流下で-75°Cに冷却し、n-ブチルリチウム(1.59M ヘキサン溶液、10.95mL)を滴

下し、同温で40分間攪拌した。反応混合物に参考例171で得た化合物(3.5g)のTHF(20mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物にDMF(1.349mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(10mL)と水(50mL)を順次加え、室温に昇温した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(30mL)に溶解し、0°Cに冷却した臭化メチルマグネシウム(1M THF溶液、38.1mL)に滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にアセトニトリル(20mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(1.591g)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(0.199g)を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物を0.1N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製し、標題化合物(2.4g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 3H)

(参考例173)4-(メトキシ($^2\text{H}_2$)メチル)-3-メチル-7-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0408] [化176]



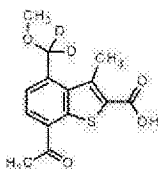
[0409] 参考例172で得た化合物(2.4g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(4.12mL)のDMF(50mL)溶液にチオグリコール酸エチル(1.10mL)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水(400mL)を加え、0°Cで1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、得られた固体を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(30mL)

に溶解した後、トリメチルシリルアセチレン(2.146mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.221g)、トリエチルアミン(2.66mL)および臭化銅(I)(0.082g)を加え、アルゴン雰囲気下で80°Cで12時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5~50：50)で精製し、標題化合物(2.8g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.49–7.52 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.32 (s, 9H)

(参考例174)7-アセチル-4-(メトキシ($^2\text{H}_2$)メチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0410] [化177]



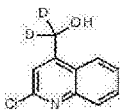
[0411] 参考例173で得た化合物(2.8g)のクロロホルム(50mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(8.81g)を加え、70°Cで12時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にTHF(35mL)、エタノール(11.67mL)および4N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に4N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(1.4g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 13.40 (br. s., 1H), 8.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)

(参考例175)(2-クロロキノリン-4-イル)(1,1- $^2\text{H}_2$)メタノール

[0412]

[化178]



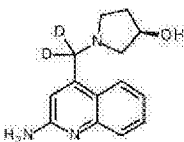
[0413] 2-クロロキノリン-4-カルボン酸メチル(2.1g)の2-プロパノール(30mL)溶液に40°Cで(²H₄)水素化ホウ素ナトリウム(0.824g)を加え、55°Cで1.5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン混液を加えて加熱し、室温に冷却した。析出した固体をろ取して、標題化合物(1.27g)を得た。

¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 7.95-8.00 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 196 [M+H]⁺

(参考例176)(R)-1-((2-アミノキノリン-4-イル)(²H₂)メチル)ピロリジン-3-オール

[0414] [化179]



[0415] 参考例175で得た化合物(1.27g)にジベンジルアミン(2.86mL)を加え、111°Cで48時間撹拌した。反応混合物に2N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層をろ過し、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、930mgの残渣を得た。得られた残渣のうち510mgをジクロロメタン(6mL)に溶解して0°Cに冷却し、トリエチルアミン(0.259mL)とメタンスルホニルクロリド(0.145mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を0°Cに冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を0°Cに冷却し、(R)-ピロリジノール(265mg)とトリエチルアミン(0.399mL)のTHF(10mL)溶液を滴下し、50°Cで6時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を6N塩酸で

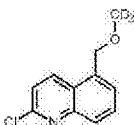
抽出し、水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にジクロロメタン(10mL)とトリフルオロメタンスルホン酸(0.746mL)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~80：20)で精製し、標題化合物(0.25g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 7.94 (dd, $J=8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.73 (br. s., 2H), 4.35–4.41 (m, 1H), 2.94–3.01 (m, 1H), 2.79 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J=9.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.38–2.46 (m, 1H), 2.17–2.28 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z : 246 [M+H]⁺

(参考例177)2-クロロ-5-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)キノリン

[0416] [化180]



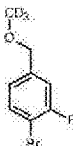
[0417] 参考例111で得た化合物(480mg)のDMF(10mL)溶液を0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(60% oil suspension, 119mg)を加え、室温で20分間攪拌した。ヨード($^2\text{H}_3$)メタン(0.079mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：0~10：1)で精製し、標題化合物(480mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.44 (dd, $J=8.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 211 [M+H]⁺

(参考例178)1-ブロモ-2-フルオロ-4-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)ベンゼン

[0418] [化181]

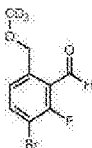


[0419] 参考例65で得た化合物(18g)のDMF(60mL)溶液に0℃で水素化ナトリウム(60% oil suspension、4.92g)を加え、0℃で45分間攪拌した。ヨード(²H₃)メタン(7.69mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0～80：20)で精製し、標題化合物(15g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.51 (dd, J=8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 4.41 (s, 2H)

(参考例179)3-ブromo-2-フルオロ-6-((²H₃)メトキシメチル)ベンズアルデヒド

[0420] [化182]



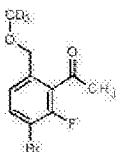
[0421] 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(13.76mL)のTHF(30mL)溶液をアルゴン気流下で-75℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.59M ヘキサン溶液、46.7mL)を滴下し、同温で40分間攪拌した。反応混合物に参考例178で得た化合物(15g)のTHF(110mL)溶液を滴下し、-75℃で80分間攪拌した。反応混合物にDMF(5.75 mL)を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(10mL)と水(100mL)を順次加え、室温に昇温した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサン(4:1)混液で洗浄し、標題化合物(8.8g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 10.47 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.44 (dt, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)

(参考例180)1-(3-ブromo-2-フルオロ-6-((²H₃)メトキシメチル)フェニル)エタ

ノン

[0422] [化183]

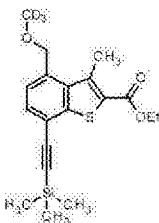


[0423] 参考例179で得た化合物(9.3g)のTHF(200mL)溶液に0℃で臭化メチルマグネシウム(1.12M THF溶液、83mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にアセトニトリル(70mL)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(11.23g)および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(2.69g)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0～3：1)で精製し、標題化合物(9.3g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.56 (dd, $J=8.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.57 (d, $J=2.8$ Hz, 3H)

(参考例181)4-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)-3-メチル-7-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0424] [化184]



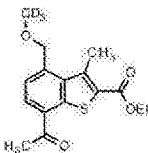
[0425] 参考例180で得た化合物(9.3g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(15.92mL)のDMF(50mL)溶液にチオグリコール酸エチル(4.25mL)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水(400mL)を加え、0℃で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、得られた固体を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をTHF(170

mL)に溶解した後、トリメチルシリルアセチレン(8.10mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.001g)、トリエチルアミン(8.05mL)および臭化銅(I)(0.414g)を加え、アルゴン雰囲気下で80°Cで12時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=95：5~50：50)で精製し、標題化合物(6.0g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 7.50 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.32 (s, 9H)

(参考例182)7-アセチル-4-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチル

[0426] [化185]



[0427] 参考例181で得た化合物(6.0g)にp-トルエンスルホン酸一水和物(9.42g)とクロロホルム(80mL)を加え、70°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=100：0~5：1)で精製し、標題化合物(4.4g)を得た。

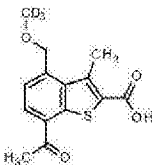
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 310 [M+H]⁺

(参考例183)7-アセチル-4-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

[0428]

[化186]

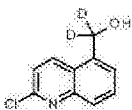


[0429] 参考例182で得た化合物(4.4g)にエタノール(100mL)と4N水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え、50°Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、塩酸を加え、析出した固体をろ取り、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 282 [M+H]⁺

(参考例184)(2-クロロキノリン-5-イル)(1,1-²H₂)メタノール

[0430] [化187]



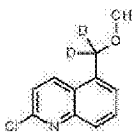
[0431] 参考例110で得た化合物(6.9g)と(²H₄)水素化ホウ素ナトリウム(4.71g)のTHF(20mL)溶液に0°Cでメタノール(20mL)を滴下し、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン混液を加えて加熱した後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(4.5g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.49 (dd, J=8.9, 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 196 [M+H]⁺

(参考例185)2-クロロ-5-(メトキシ(²H₂)メチル)キノリン

[0432] [化188]



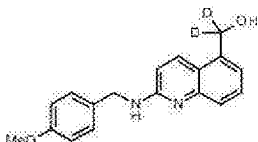
[0433] 参考例184で得た化合物(1.0g)のDMF(10mL)溶液に0°Cで水素化ナトリウム(60% oil suspension, 245mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に

ヨードメタン(163 μ L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：0~10：1)で精製し、標題化合物(1.1g)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 210 [M+H]⁺

(参考例186)(2-((4-メトキシベンジル)アミノ)キノリン-5-イル)(1,1-²H₂)メタノール

[0434] [化189]



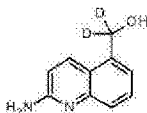
[0435] 参考例120における原材料である参考例111で得た化合物の代わりに参考例184で得た化合物を用い、参考例120と同様の操作を行うことで標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.19 (dd, J=9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.62-4.69 (m, 2H), 3.80 (d, J=0.8 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 297 [M+H]⁺

(参考例187)(2-アミノキノリン-5-イル)(1,1-²H₂)メタノール

[0436] [化190]



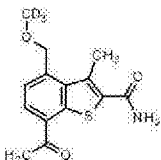
[0437] 参考例121における原料である参考例120で得た化合物の代わりに参考例186で得た化合物を用い、参考例121と同様の操作を行うことで標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.22 (dd, J=9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.76 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.74-4.80 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 177 [M+H]⁺

(参考例188)7-アセチル-4-((²H₃)メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0438] [化191]



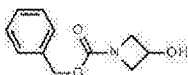
[0439] 参考例102における原料である参考例74で得た化合物の代わりに参考例183で得た化合物を用い、参考例102と同様の操作を行うことで標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 281 [M+H]⁺

(参考例189)3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

[0440] [化192]

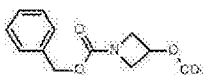


[0441] 3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(500mg)に水(5mL)、メタノール(5mL)および炭酸ナトリウム(1161mg)を加え、0℃に冷却し、ベンジルオキシカルボニルクロリド(782μL)を加え、0℃で1時間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1~92:8)で精製し、標題化合物(900mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.28-7.38 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 2.50 (dd, J=6.1, 1.4 Hz, 1H)

(参考例190)3-(²H₃)メトキシアゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

[0442] [化193]



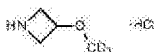
[0443] 参考例189で得た化合物(900mg)のDMF(4mL)溶液に0°Cで水素化ナトリウム(60% oil suspension、208mg)を加え、20分間攪拌した。反応混合物にヨード(²H₃)メタン(405 μL)を加え、0°Cで30分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~98：2)で精製し、標題化合物(798mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 7.28–7.38 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.12–4.20 (m, 3H), 3.87–3.95 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 225 [M+H]⁺

(参考例191)3-(²H₃)メトキシアゼチジン 塩酸塩

[0444] [化194]

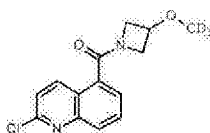


[0445] 参考例190で得た化合物(768mg)のメタノール(6mL)溶液に6N塩酸(685 μL)と10%パラジウム/炭素(ナカライテスク製、60mg)を加え、水素雰囲気下で室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、標題化合物(419mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 9.08 (br. s., 2H), 4.20–4.28 (m, 1H), 4.04–4.15 (m, 2H), 3.72–3.82 (m, 2H)

(参考例192)(2-クロロキノリン-5-イル)(3-(²H₃)メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

[0446] [化195]



[0447] 2-クロロキノリン-5-カルボン酸(345mg)のクロロホルム(10mL)溶液に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.01 μL)とHBTU(694mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に参考例191で得た化合物(210mg)を加え、室温で

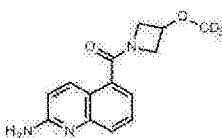
終夜攪拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(129mg)、HBTU(76mg)および参考例191で得た化合物(63mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99.5：0.5~97：3)で精製し、標題化合物(423mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.55 (dd, $J=9.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.42–4.49 (m, 1H), 4.22–4.28 (m, 1H), 4.07–4.18 (m, 2H), 3.86–3.91 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z : 280 [M+H]⁺

(参考例193)(2-アミノキノリン-5-イル)(3-($^2\text{H}_3$)メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン

[0448] [化196]



[0449] 参考例192で得た化合物(423mg)に80%ヒドラジン-水和物(2.0mL)と1,4-ジオキサン(2.0mL)を加え、80°Cで11時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にメタノール(10mL)とラネーニッケル(日興リカ製R-200、2.0mL)を加え、水素雰囲気下で室温で20時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=98：2~91：9)で精製し、標題化合物(204mg)を得た。

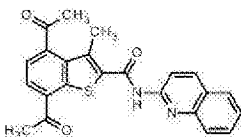
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.26 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69–7.73 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.40–4.46 (m, 1H), 4.20–4.26 (m, 1

H), 4.03–4.16 (m, 2H), 3.83–3.89 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 261 [M+H]⁺

(実施例1)4,7-ジアセチル-3-メチル-N-(キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0450] [化197]



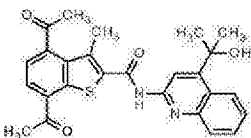
[0451] 参考例5で得た化合物(50mg)のジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、室温にて2-アミノキノリン(26mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(52mg)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(40mg)を加え、40℃にて15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を無水無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～89：11)で精製し、標題化合物(7.5mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.49 (br. s., 1H), 8.27 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.11–8.16 (m, 1H), 8.00–8.04 (m, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.46–7.54 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 403 [M+H]⁺

(実施例2)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0452] [化198]



[0453] 参考例5で得た化合物(0.500g)、参考例8で得た化合物(0.366g)およびPyBOP(0.942g)のジクロロメタン(18mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(630 μL)を加え、室温で70時間攪拌した。反応混合物に参考例8で得た化合

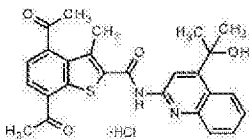
物(0.366g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(315 μ L)を加え、32°Cで48時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム(50mL)と水(50mL)を加え、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣に2-プロパノール(3.0mL)を加えて85°Cに加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り2-プロパノールで洗浄して、標題化合物(0.665g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.84 (br. s., 1H), 8.68–8.72 (m, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.12 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J=8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.41–7.50 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H)

MS (ESI $^+$) m/z: 461 [M+H] $^+$

(実施例3)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0454] [化199]



[0455] 実施例2で得た化合物(46.1mg)に2-プロパノール(2mL)と塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、200 μ L)を加えた後、濃縮した。残渣に2-プロパノール(1mL)を加え、60°Cに加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取して、標題化合物(31.7mg)を得た。

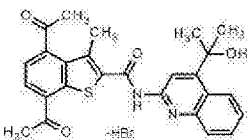
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.04 (s, 1H), 8.86–8.91 (m, 1H), 8.12–8.19 (m, 2H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.67–7.74 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)

MS (ESI $^+$) m/z: 461 [M+H] $^+$

(実施例4)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩

[0456]

[化200]



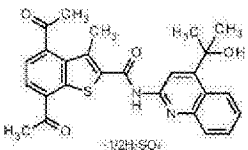
[0457] 実施例2で得た化合物(46.1mg)に2-プロパノール(2mL)と47%臭化水素酸(50 μ L)を加えた後、濃縮した。残渣に2-プロパノール(1mL)を加えて60°Cに加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取して標題化合物(34.4mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.06 (s, 1H), 8.87–8.92 (m, 1H), 8.19–8.24 (m, 1H), 8.14 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.46 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 1.96 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 461 [M+H]⁺

(実施例5)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半硫酸塩

[0458] [化201]



[0459] 実施例2で得た化合物(46.1mg)に2-プロパノール(2mL)と濃硫酸(20 μ L)を加えた後、濃縮した。残渣に2-プロパノール(1mL)を加えた後、ヘキサン(1mL)を加えた。析出した固体をろ取して標題化合物(35.5mg)を得た。

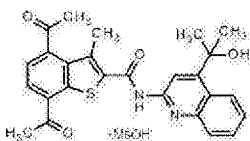
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.88 (s, 1H), 8.78–8.82 (m, 1H), 8.17–8.22 (m, 1H), 8.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86–7.93 (m, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.94 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 461 [M+H]⁺

(実施例6)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸

塩

[0460] [化202]



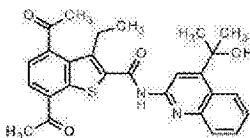
[0461] 実施例2で得た化合物(46.1mg)に2-プロパノール(2mL)とメタンスルホン酸(40 μ L)を加えた後、濃縮した。残渣に2-プロパノール(1mL)を加えた後、ヘキサン(1mL)を加えた。析出した固体をろ取して標題化合物(40mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.78–8.82 (m, 2H), 8.11–8.18 (m, 2H), 7.91 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 461 [M+H] $^+$

(実施例7)4,7-ジアセチル-3-エチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0462] [化203]



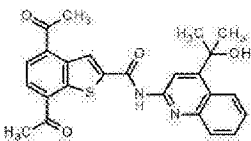
[0463] 参考例13で得た化合物(290mg)、参考例8で得た化合物(202mg)およびPyBOP(572mg)のジクロロメタン(5mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(344 μ L)を加え、室温で108時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンと水を加え、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~20：80)で精製し、標題化合物(313mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.66–8.74 (m, 2H), 8.54–8.66 (m, 1H), 8.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.82–7.94 (m, 1H), 7.62–7.69 (m, 1H), 7.43–7.51 (m, 2H), 3.13–3.24 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H), 1.19–1.25 (m, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 475 [M+H] $^+$

(実施例8)4,7-ジアセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0464] [化204]



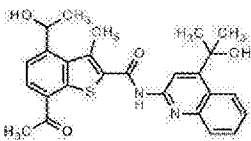
[0465] 参考例16で得た化合物(52mg)、参考例8で得た化合物(40mg)、PyBOP(115mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(69 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(57mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.93–9.04 (m, 2H), 8.60–8.77 (m, 2H), 8.16–8.21 (m, 1H), 8.07–8.11 (m, 1H), 7.85–7.95 (m, 1H), 7.67 (ddd, $J=8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=8.5, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.91 (s, 6H)

MS (ESI $^+$) m/z : 447 [M+H] $^+$

(実施例9)7-アセチル-4-(1-ヒドロキシエチル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0466] [化205]



[0467] 参考例24で得た化合物(20mg)、参考例8で得た化合物(14mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19mg)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(13mg)のDMF(10mL)溶液を室温で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0~90:10)、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40~0:100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混液:メタノール=100:0~93:7)で順次精製し、標題化合物(19.4mg)を得た。

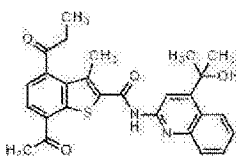
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.73 (m, 1H), 8.59 (br. s., 1H),

8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61–7.68 (m, 1H), 7.44–7.51 (m, 1H), 5.98–6.06 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.89–1.95 (m, 6H), 1.62 (d, J=6.5 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 463 [M+H]⁺

(実施例10)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-4-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0468] [化206]



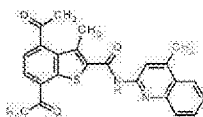
[0469] 参考例28で得た化合物(87mg)、参考例8で得た化合物(45mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(61mg)およびDMF(20mL)を用い、実施例9と同様の方法により、標題化合物(21.9mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.09 (br. s., 1H), 8.65 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50–7.58 (m, 1H), 7.32–7.39 (m, 2H), 2.92–3.02 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 475 [M+H]⁺

(実施例11)4,7-ジアセチル-3-メチル-N-(4-メチルキノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0470] [化207]



[0471] 参考例5で得た化合物(100mg)、4-メチルキノリン-2-アミン(58mg)、PyBOP(281mg)、ジクロロメタン(30mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(97 μL)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(16.5mg)を得た。

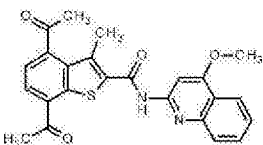
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.77 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H),

8.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.81–7.89 (m, 1H), 7.63–7.72 (m, 1H), 7.42–7.53 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 417 [M+H]⁺

(実施例12)4,7-ジアセチル-N-(4-メトキシキノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ
[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0472] [化208]



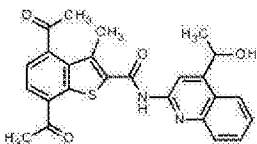
[0473] 参考例5で得た化合物(40mg)、参考例29で得た化合物(26mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(42mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(30mg)およびDMF(15mL)を用い、実施例9と同様の方法により、標題化合物(35mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.09–8.14 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 433 [M+H]⁺

(実施例13)4,7-ジアセチル-N-(4-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0474] [化209]



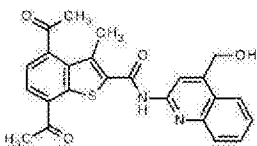
[0475] 参考例5で得た化合物(97mg)、参考例37で得た化合物(60mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(102mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(73mg)およびDMF(15mL)を用い、実施例9と同様の方法により、標題化合物(54mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.64 (br. s., 1H), 8.13 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.64–7.72 (m, 1H), 7.43–7.54 (m, 2H), 5.59–5.70 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.72 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 447 [M+H]⁺

(実施例14)4,7-ジアセチル-N-(4-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0476] [化210]



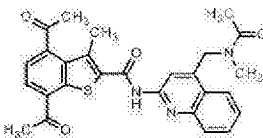
[0477] 参考例5で得た化合物(108mg)、参考例39で得た化合物(62mg)、PyBOP(270mg)、ジクロロメタン(30mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(92mg)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(17.1mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.52 (br. s., 1H), 8.22 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 433 [M+H]⁺

(実施例15)4,7-ジアセチル-3-メチル-N-(4-((N-メチルアセトアミド)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0478] [化211]



[0479] 参考例5で得た化合物(48mg)、参考例40で得た化合物(41mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(52mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(37mg)およびDMF(5mL)を用い、実施例9と同様の方法

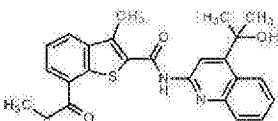
により、標題化合物(69mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.84–7.90 (m, 1H), 7.66–7.72 (m, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 488 [M+H]⁺

(実施例16)N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-7-プロピオニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0480] [化212]



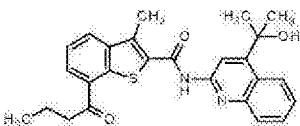
[0481] 参考例46で得た化合物(62mg)、参考例8で得た化合物(51mg)、PyBOP(143mg)、ジクロロメタン(2.5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(86 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(62mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.67–8.75 (m, 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.19 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.1$, 0.8 Hz, 1H), 7.85–7.93 (m, 1H), 7.59–7.69 (m, 2H), 7.44–7.50 (m, 1H), 3.21 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 433 [M+H]⁺

(実施例17)7-ブチリル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0482] [化213]

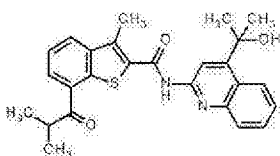


[0483] 参考例48で得た化合物(78.7mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)およびジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(22mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.75 (m, 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.85–7.93 (m, 1H), 7.59–7.69 (m, 2H), 7.44–7.50 (m, 1H), 3.15 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (br. s., 1H), 1.83–1.96 (m, 8H), 1.04–1.11 (m, 3H)
MS (ESI⁺) m/z: 447 [M+H]⁺

(実施例18)N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-7-イソブチリル-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0484] [化214]

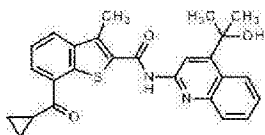


[0485] 参考例50で得た化合物(78.7mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103μL)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(89mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.67–8.77 (m, 2H), 8.63 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.84–7.92 (m, 1H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 1H), 3.73–3.84 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.23 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H), 1.34 (d, J=6.9 Hz, 6H)
MS (ESI⁺) m/z: 447 [M+H]⁺

(実施例19)7-(シクロプロピルカルボニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0486] [化215]



[0487] 参考例52で得た化合物(78.1mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103μL)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(84mg)を得た。

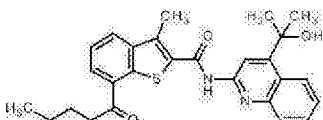
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.67–8.74 (m, 2H), 8.63 (br. s., 1H),

8.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.83–7.92 (m, 1H), 7.61–7.69 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 1H), 2.84–2.93 (m, 4H), 2.19 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H), 1.37–1.43 (m, 2H), 1.13–1.19 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 445 [M+H]⁺

(実施例20)N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-7-ペンタノイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0488] [化216]



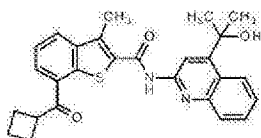
[0489] 参考例54で得た化合物(82.9mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(88mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.74 (m, 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86–7.94 (m, 1H), 7.59–7.69 (m, 2H), 7.44–7.50 (m, 1H), 3.17 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.79–1.89 (m, 2H), 1.42–1.54 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 461 [M+H]⁺

(実施例21)7-(シクロブチルカルボニル)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0490] [化217]



[0491] 参考例56で得た化合物(82.3mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(65mg)を得た。

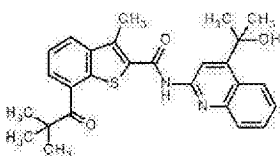
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.69–8.75 (m, 2H), 8.65 (br. s., 1H),

8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.86–7.95 (m, 1H), 7.64–7.70 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 4.16–4.27 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.50–2.63 (m, 2H), 2.35–2.47 (m, 2H), 2.13–2.24 (m, 2H), 1.96–2.06 (m, 1H), 1.92 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 459 [M+H]⁺

(実施例22)N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-7-ピバロイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0492] [化218]



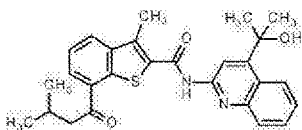
[0493] 参考例58で得た化合物(82.9mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(258mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(48mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.74 (m, 2H), 8.65 (br. s., 1H), 8.36 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63–7.69 (m, 1H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.43–7.50 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.54 (s, 9H)

MS (ESI⁺) m/z: 461 [M+H]⁺

(実施例23)N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-7-(3-メチルブタノイル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0494] [化219]



[0495] 参考例60で得た化合物(82.9mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(63mg)を得た。

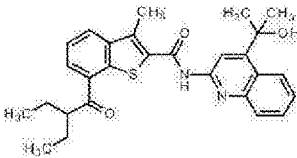
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.69–8.74 (m, 2H), 8.65 (br. s., 1H),

8.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86–7.95 (m, 1H), 7.59–7.69 (m, 2H), 7.44–7.51 (m, 1H), 3.04 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.13 (br. s., 1H), 1.92 (s, 6H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 461 [M+H]⁺

(実施例24)7-(2-エチルブタノイル)-N-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0496] [化220]



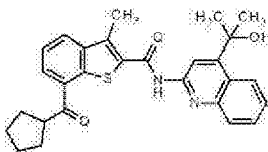
[0497] 参考例62で得た化合物(87.1mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(172mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(55mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.76 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87–7.93 (m, 1H), 7.61–7.69 (m, 2H), 7.44–7.50 (m, 1H), 3.48–3.55 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.86–1.98 (m, 8H), 1.63–1.74 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 475 [M+H]⁺

(実施例25)7-(シクロペンチルカルボニル)-N-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0498] [化221]



[0499] 参考例64で得た化合物(86.5mg)、参考例8で得た化合物(60.7mg)、PyBOP(258mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 μ L)

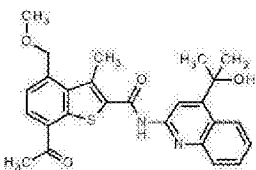
を用い、実施例7と同様の方法により、標題化合物(71mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.75 (m, 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85–7.94 (m, 1H), 7.59–7.69 (m, 2H), 7.43–7.50 (m, 1H), 3.88–3.99 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.00–2.09 (m, 4H), 1.91 (s, 6H), 1.67–1.87 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z: 473 [M+H]⁺

(実施例26)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0500] [化222]



[0501] 参考例74で得た化合物(55.7mg)、参考例8で得た化合物(40.5mg)およびPyBOP(114mg)のジクロロメタン(2mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(68.8μL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=30：70～0：100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30～20：80)で順次精製し、標題化合物(49mg)を得た。

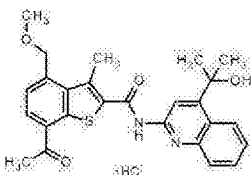
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.78 (m, 2H), 8.62 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60–7.68 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.22 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 463 [M+H]⁺

(実施例27)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド塩酸塩

[0502]

[化223]



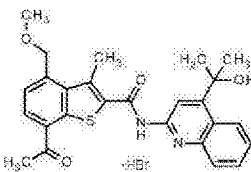
[0503] 実施例26で得た化合物(30mg)の2-プロパノール(5mL)溶液に塩化水素(4N 1, 4-ジオキサン溶液、0.016mL)を加えた。混合物を濃縮し、得られた残渣に2-プロパノール-ヘキサン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(30.1mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.05 (s, 1H), 8.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 463 [M+H]⁺

(実施例28)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド
臭化水素酸塩

[0504] [化224]



[0505] 実施例26で得た化合物(30mg)の2-プロパノール(5mL)溶液に47%臭化水素酸(3.52 μL)を加えた。混合物を濃縮し、得られた残渣に2-プロパノール-ヘキサン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(32mg)を得た。

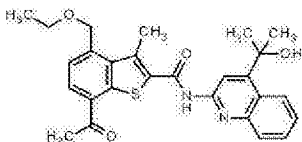
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 12.19 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 1.95 (

s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 463 [M+H]⁺

(実施例29)7-アセチル-4-(エトキシメチル)-N-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0506] [化225]



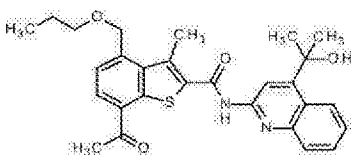
[0507] 参考例78で得た化合物(58mg)、参考例8で得た化合物(44mg)およびPyBOP(114mg)のジクロロメタン(2mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(69 μ L)を加え、室温で2.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=30：70~0：100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~20：80)で順次精製し、標題化合物(55mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.82 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.69 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.32 (t, J=6.9 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 477 [M+H]⁺

(実施例30)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-3-メチル-4-(プロポキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0508] [化226]



[0509] 参考例79で得た化合物(61mg)、参考例8で得た化合物(44mg)およびPyBOP(114mg)のジクロロメタン(2mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(69

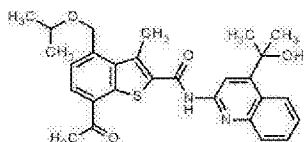
μL)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~20：80)で精製し、標題化合物(60mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.83 (br. s., 1H), 8.69 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.58–7.66 (m, 2H), 7.39–7.47 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.58 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 1.90 (s, 6H), 1.66–1.75 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 491 [M+H]⁺

(実施例31)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(イソプロポキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0510] [化227]



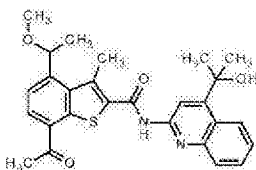
[0511] 参考例80で得た化合物(153mg)、参考例8で得た化合物(111mg)およびPyBOP(286mg)のジクロロメタン(5mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(172 μL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~20：80)で精製し、標題化合物(56mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.65–9.03 (m, 2H), 8.58 (br. s., 1H), 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.59–7.68 (m, 2H), 7.41–7.48 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.78–3.88 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.39 (br. s., 1H), 1.91 (s, 6H), 1.30 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z : 491 [M+H]⁺

(実施例32)7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(1-メトキシエチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0512] [化228]



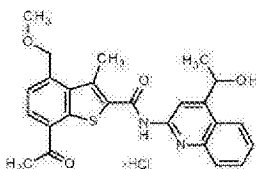
[0513] 参考例83で得た化合物(35mg)、参考例8で得た化合物(25mg)、PyBOP(94mg)、ジクロロメタン(20mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(32 μ L)を用い、実施例31と同様の方法により、標題化合物(16.3mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73–8.81 (m, 1H), 8.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 5.45–5.53 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.54–1.60 (m, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 477 [M+H] $^+$

(実施例33)7-アセチル-N-(4-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0514] [化229]



[0515] 参考例74で得た化合物(100mg)、参考例37で得た化合物(68mg)、PyBOP(206mg)、ジクロロメタン(2mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(102 μ L)を用い、実施例31と同様の方法により標題化合物の遊離塩基を得た後、塩化水素(4N 酢酸エチル溶液)を加えて濃縮し、標題化合物(28.2mg)を得た。

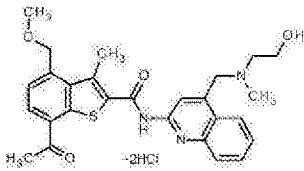
$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.33–8.37 (m, 2H), 8.22–8.26 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (td, $J=7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.74 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2

H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.5 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺

(実施例34)7-アセチル-N-(4-(((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0516] [化230]



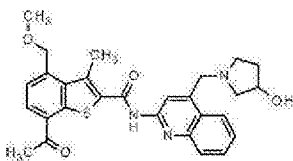
[0517] 参考例74で得た化合物(35mg)、参考例85で得た化合物(32mg)、PyBOP(72mg)、ジクロロメタン(1mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18mg)を用い、実施例31と同様の方法により標題化合物の遊離塩基を得た後、塩化水素(4N酢酸エチル溶液)を加えて濃縮し、標題化合物(38mg)を得た。

¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.57 (s, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 492 [M+H]⁺

(実施例35)7-アセチル-N-(4-(((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0518] [化231]



[0519] 参考例74で得た化合物(70.0mg)、参考例86で得た化合物(67.4mg)およびPyBOP(144mg)のジクロロメタン(2mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(86.7μL)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロ

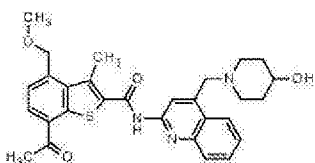
ロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～95：5)および基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)で順次精製し、標題化合物(75mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 4H), 2.83 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.68 (dd, J=10.1, 4.9 Hz, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例36)7-アセチル-N-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0520] [化232]



[0521] 参考例74で得た化合物(83mg)、参考例87で得た化合物(77mg)およびPyBOP(172mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(103μL)を加え、室温で1.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)で精製し、標題化合物(35mg)を得た。

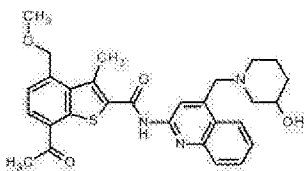
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.69 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.25 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.79 (s

, 3H), 2.27-2.37 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例37)7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0522] [化233]



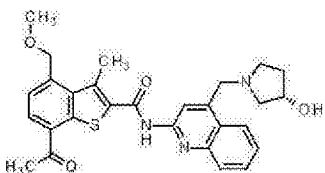
[0523] 参考例74で得た化合物(83mg)、参考例88で得た化合物(77mg)およびPyBOP(172mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(155μL)を加え、室温で4.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)で精製し、標題化合物(70mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.74 (m, 4H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例38)(S)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0524] [化234]



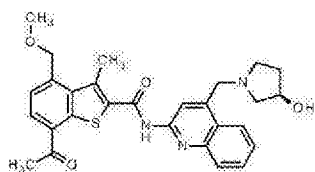
[0525] 参考例74で得た化合物(83mg)、参考例89で得た化合物(73mg)およびPyBOP(172mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(155 μ L)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)で精製し、標題化合物(55mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83–7.90 (m, 1H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.43–7.51 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33–4.42 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.97–3.06 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80–2.85 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (dd, J=10.1, 4.9 Hz, 1H), 2.44–2.52 (m, 1H), 2.18–2.29 (m, 1H), 1.75–1.86 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例39)(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0526] [化235]



[0527] 参考例74で得た化合物(83mg)、参考例90で得た化合物(73mg)およびPyBOP(172mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(155 μ L)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=40：60～0：100)で順次精製し、標題化合物(57mg)を得た。

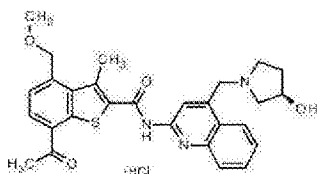
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.19

(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 4H), 2.83 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (dd, J=9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例40)(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0528] [化236]



[0529] 実施例39で得た化合物(572mg)、2N塩酸(0.625mL)および2-プロパノール-水(8:2)混液(17.2mL)の混合物を還流し、室温に冷却し、析出した固体をろ取り、標題化合物(400mg)を得た。

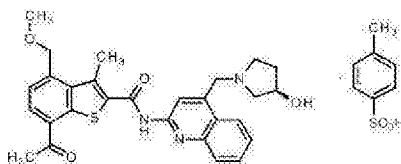
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 11.48 (s, 1H), 10.84 (br. s., 1H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.34 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 5.50-5.70 (m, 1H), 5.03-5.11 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.39-4.55 (m, 1H), 3.59-3.76 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.18 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.29-2.45 (m, 1H), 1.76-2.17 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例41)(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩

[0530]

[化237]



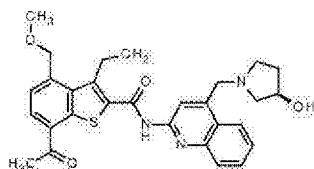
[0531] 実施例39で得た化合物(360mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物(138mg)、メタノール(1.62)および水(167 μ L)の混合物を還流し、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、析出した固体をろ取し、標題化合物(346mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.43–11.51 (m, 1H), 10.59 (br. s., 1H), 10.07 (br. s., 1H), 8.55–8.65 (m, 1H), 8.28–8.36 (m, 2H), 7.92–7.99 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 1H), 7.63–7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 2H), 5.43–5.62 (m, 1H), 5.05–5.10 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.40–4.55 (m, 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.47–3.56 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.17 (s, 2H), 3.14–3.24 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.84–2.14 (m, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z: 504 [M+H] $^+$

(実施例42)(R)-7-アセチル-3-エチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0532] [化238]



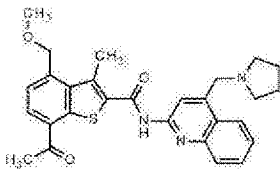
[0533] 参考例96で得た化合物(38mg)とHBTU(67.1mg)のジクロロメタン(5mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.057mL)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に参考例90で得た化合物(31.6mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液:メタノール=100:0~90:10)で精製し、
 標題化合物(4.6mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.75 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H),
 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1
 H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.37 (d, $J=2.$
 0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 2H), 2.97-3.06 (m,
 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.67 (dd, $J=10.1, 5.3$ Hz, 1H),
 2.42-2.52 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.40 (t,
 $J=7.5$ Hz, 3H)

(実施例43)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-(ピロリジン-1-
 イルメチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0534] [化239]



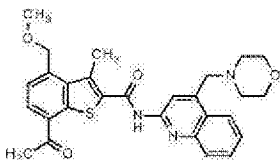
[0535] 参考例74で得た化合物(139mg)、参考例97で得た化合物(114mg)、PyBOP(312
 mg)、ジクロロメタン(2.5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(174 μL
)を用い、実施例39と同様の方法により標題化合物(135mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 11.21 (br. s., 1H), 8.29-8.39 (m, 2H),
 8.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7
 .69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H),
 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.51-2.72 (m, 4H), 1.68-1.89 (m, 4H)

MS (ESI $^+$) m/z: 488 [M+H] $^+$

(実施例44)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-(モルホリノメチ
 ル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0536] [化240]



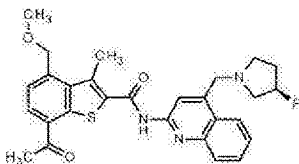
[0537] 参考例74で得た化合物(139mg)、参考例98で得た化合物(122mg)、PyBOP(312 mg)、ジクロロメタン(2.5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(174 μ L)を用い、実施例39と同様の方法により標題化合物(25mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.69 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65–7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73–3.77 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57–2.62 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例45) (R)-7-アセチル-N-(4-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0538] [化241]



[0539] 参考例74で得た化合物(100mg)とHBTU(186mg)のジクロロメタン(5mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.251mL)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に参考例99で得た化合物(88mg)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液:メタノール=100:0~90:10)で精製し、標題化合物(125mg)を得た。

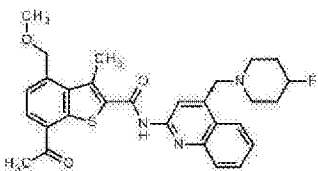
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.75 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43–7.50 (m, 1H), 5.10–5.29 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.07–4.19 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.87–3.06 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.62–2.70 (m, 1H), 2.03–2.26

(m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 506 [M+H]⁺

(実施例46)7-アセチル-N-(4-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0540] [化242]



[0541] 参考例74で得た化合物(56mg)、参考例100で得た化合物(52mg)、HBTU(91mg)、ジクロロメタン(4mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(87 μ L)の混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0~95:5)で精製し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(30mg)を得た。

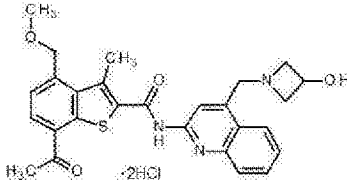
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.69 (br. s., 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.62-4.83 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z: 520 [M+H]⁺

(実施例47)7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0542]

[化243]



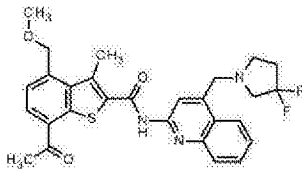
[0543] 参考例74で得た化合物(27.8mg)、参考例101で得た化合物(22.9mg)、PyBOP(62.4mg)、ジクロロメタン(1.0mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(34.8 μ L)を用い、実施例39と同様の方法により標題化合物の遊離塩基を得た。得られた遊離塩基に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液)を加えた後、濃縮し、標題化合物(10mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.28–8.34 (m, 2H), 8.20–8.25 (m, 1H), 8.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.90–7.96 (m, 1H), 7.74–7.80 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.54–4.90 (m, 4H), 4.15–4.36 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 490 [M+H]⁺

(実施例48)7-アセチル-N-(4-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0544] [化244]



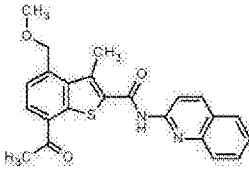
[0545] 参考例102で得た化合物(60mg)、参考例103で得た化合物(61.2mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(12.5mg)、炭酸セシウム(85mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(9.9mg)および1,4-ジオキサン(5mL)の混合物をアルゴン雰囲気下で150 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液:メタノール=100:0~90:10)で精製し、標題化合物(16.5mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.18–8.24 (m, 1H), 8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67–7.74 (m, 1H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.47–7.55 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.02–3.09 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.25–2.40 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z : 524 [M+H]⁺

(実施例49)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0546] [化245]

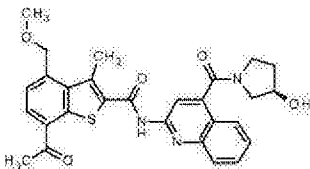


[0547] 参考例102で得た化合物(30mg)、2-クロロキノリン(18mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(6mg)、炭酸セシウム(42mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(6mg)および1,4-ジオキサン(1mL)を用い、実施例48と同様の方法により標題化合物(9mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (brs, 1H), 8.50–8.54 (m, 1H), 8.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.62–7.64 (m, 1H), 7.49 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

(実施例50)(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0548] [化246]



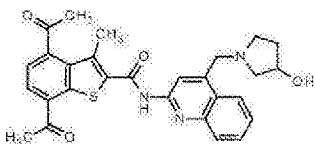
[0549] 参考例74で得た化合物(28mg)、参考例105で得た化合物(26mg)、PyBOP(62mg)、ジクロロメタン(5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(35 μ L)を用い、実施例39と同様の方法により標題化合物(14mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.87 (br. s., 1H), 8.55 (d, J=13.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.82-7.94 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 4.99 (d, J=2.0 Hz, 2H), 4.45-4.69 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 4H), 3.23-3.39 (m, 1H), 2.98 (d, J=3.2 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.93-2.22 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例51)4,7-ジアセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0550] [化247]



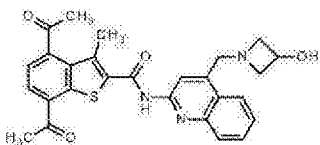
[0551] 参考例5で得た化合物(100mg)、参考例86で得た化合物(79mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(111mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(78mg)およびDMF(6mL)を用い、実施例9と同様の方法により、標題化合物(30mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 502 [M+H]⁺

(実施例52)4,7-ジアセチル-N-(4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0552] [化248]



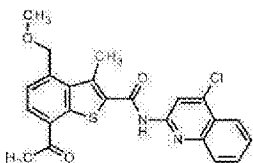
[0553] 参考例5で得た化合物(75mg)、参考例101で得た化合物(60mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(79mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(56mg)およびDMF(5mL)を用い、実施例9と同様の方法により、標題化合物(14mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.49 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17-4.25 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 488 [M+H]⁺

(実施例53)7-アセチル-N-(4-クロロキノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0554] [化249]



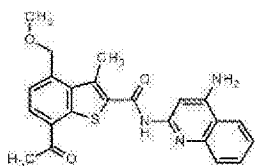
[0555] 参考例74で得た化合物(171mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に窒素雰囲気下でHBTU(276mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(195mg)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に2-アミノ-4-クロロキノリン(100mg)を加え、室温で2時間攪拌し、70°Cで終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、得られた粗精製物に酢酸エチル-ヘプタン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(7mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.78 (m, 2H), 8.20 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70–7.79 (m, 1H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.54–7.60 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 439, 441 [M+H]⁺

(実施例54)7-アセチル-N-(4-アミノキノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0556] [化250]



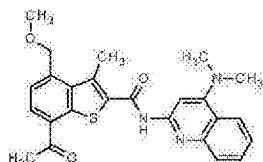
[0557] 参考例74で得た化合物(192mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)、HBTU(310mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(219mg)および2,4-ジアミノキノリン(100mg)を用い、実施例53と同様の方法により、標題化合物(15mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59–7.79 (m, 5H), 7.35–7.42 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (brs, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 420 [M+H]⁺

(実施例55)7-アセチル-N-(4-(ジメチルアミノ)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0558] [化251]



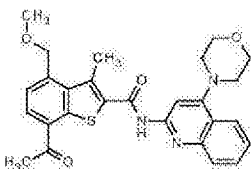
[0559] 参考例74で得た化合物(38mg)、N,N-ジメチルアセトアミド(2mL)、HBTU(61mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(40mg)および参考例106で得た化合物(23mg)を用い、実施例53と同様の方法により、標題化合物(10mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.$

2 Hz, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.14 (brs, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

(実施例56)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-モルホリノキノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0560] [化252]



[0561] 2-アミノ-4-クロロキノリン(119mg)、モルホリン(175 μ L)およびDMF(7mL)の混合物を140 $^{\circ}$ Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に参考例107で得た化合物(311mg)、トリエチルアミン(195 μ L)、アセトニトリル(2mL)およびクロロホルム(2mL)を加え、60 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：90)で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ジクロロメタン混液で洗浄し、標題化合物(192mg)を得た。

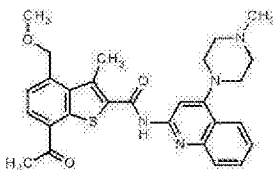
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.67 (br. s., 1H), 8.00-8.16 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.99-4.05 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.31-3.37 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z: 490 [M+H] $^+$

(実施例57)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0562]

[化253]



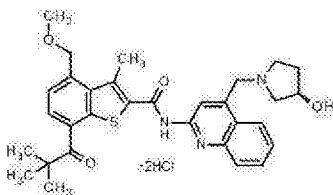
[0563] 2-アミノ-4-クロロキノリン(71.4mg)、1-メチルピペラジン(133 μ L)およびDMF(2mL)の混合物を130 $^{\circ}$ Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に参考例107で得た化合物(187mg)、トリエチルアミン(117 μ L)、アセトニトリル(2mL)およびクロロホルム(2mL)を加え、60 $^{\circ}$ Cで3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~95：5)で精製し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチル混液で洗浄し、標題化合物(71mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.64 (br. s., 1H), 8.01-8.12 (m, 2H), 7.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 4H), 2.43 (s, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 503 [M+H] $^+$

(実施例58)(R)-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチル-7-ピバロイルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0564] [化254]



[0565] 参考例108で得た化合物(81mg)、参考例90で得た化合物(68mg)、HBTU(115mg)、トリエチルアミン(106 μ L)およびジクロロメタン(5mL)の混合物を室温で

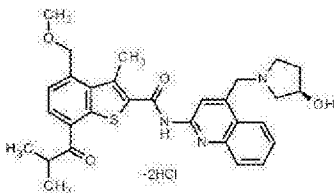
終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0～95：5)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：80～0：100)で順次精製し、得られた化合物に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液)を加えて濃縮し、標題化合物(22mg)を得た。

¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.24 (br. s., 2H), 5.02 (s, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.64-4.06 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.07-2.61 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 9H)

MS (ESI⁺) m/z: 546 [M+H]⁺

(実施例59) (R)-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-7-イソブチリル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0566] [化255]



[0567] 参考例109で得た化合物(80mg)、参考例90で得た化合物(64mg)、HBTU(119mg)、トリエチルアミン(109 μL)およびジクロロメタン(4mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：80～0：100)で精製し、得られた化合物に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液)を加えて濃縮し、標題化合物(86mg)を得た。

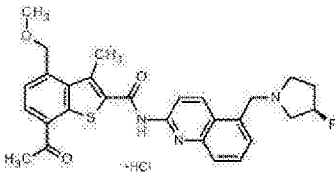
¹H NMR (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.09-8.15 (m, 1H)

), 7.91-7.96 (m, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.29 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 3.54-4.09 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.02-2.63 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.5 Hz, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 532 [M+H]⁺

(実施例60) (R)-7-アセチル-N-(5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0568] [化256]



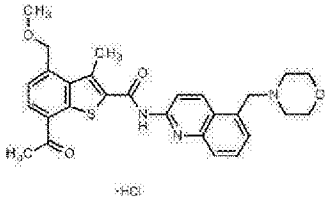
[0569] 参考例102で得た化合物(50mg)、参考例113で得た化合物(48mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(10mg)、炭酸セシウム(70mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(8mg)および1,4-ジオキササン(2mL)を用い、実施例48と同様の方法により標題化合物の遊離塩基(71mg)を得た。得られた化合物に塩化水素(4N 1,4-ジオキササン溶液、0.033mL)を加え、さらにメタノール-酢酸エチル-ヘプタン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(61mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.42 (brs, 1H), 10.87-11.08 (m, 1H), 8.90-8.94 (m, 1H), 8.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.79-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.87-5.10 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 2H), 3.33-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H)

(実施例61) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-(モルホリノメチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0570]

[化257]

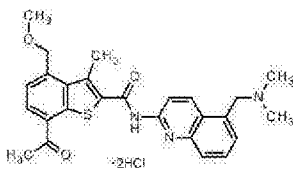


[0571] 参考例102で得た化合物(50mg)、参考例114で得た化合物(48mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(10mg)、炭酸セシウム(70mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(8mg)および1,4-ジオキサン(2mL)を用い、実施例48と同様の方法により標題化合物の遊離塩基(40mg)を得た。得られた化合物に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、0.02mL)を加え、さらにメタノール-酢酸エチル-ヘプタン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(32mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.41 (brs, 1H), 10.35 (brs, 1H), 8.95 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.83-4.91 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.57-3.78 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.23-3.39 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

(実施例62)7-アセチル-N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0572] [化258]



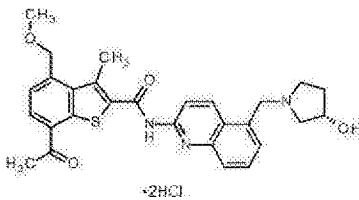
[0573] 参考例102で得た化合物(60mg)、参考例115で得た化合物(50mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(14mg)、炭酸セシウム(90mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(11mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)を用い、実施例48と同様の方法により標題化合物の遊離塩基(66mg)を得た。得られた化合物に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、

0.07mL)を加え、さらにメタノール-酢酸エチル-ヘプタン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(59mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.38 (brs, 1H), 9.98 (brs, 1H), 8.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.81 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

(実施例63)(S)-7-アセチル-N-(5-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0574] [化259]



[0575] 参考例102で得た化合物(24mg)、参考例116で得た化合物(23mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(5mg)、炭酸セシウム(34mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)を用い、実施例48と同様の方法により標題化合物の遊離塩基(11mg)を得た。得られた化合物に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、0.044mL)を加え、さらにメタノール-酢酸エチル-ヘプタン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(8mg)を得た。

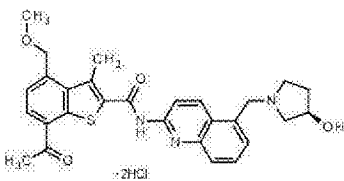
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.40 (brs, 1H), 8.82-8.91 (m, 1H), 8.38-8.46 (m, 1H), 8.29-8.35 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.85-4.99 (m, 2H), 4.38-4.54 (m, 1H), 3.30-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.87-3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.80-2.11 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 504 [M+H]⁺

(実施例64)(R)-7-アセチル-N-(5-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)

キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0576] [化260]



[0577] 参考例74で得た化合物(1.612g)のクロロホルム(20mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.52mL)とHBTU(2.745g)を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物に参考例119で得た化合物(1.409g)のクロロホルム(10mL)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98：2～90：10)で精製し、標題化合物の遊離塩基(1.852g)を得た。得られた化合物の酢酸エチル/メタノール(5mL/5mL)溶液に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液、2.21mL)を加えた後、濃縮した。残渣をメタノールで洗浄し、標題化合物(1.762g)を得た。

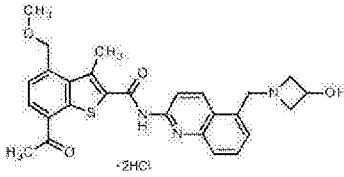
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.39 (br. s., 1H), 10.56 (br. s., 1H), 8.89 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.87-4.99 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 504 [M+H]⁺

(実施例65)7-アセチル-N-(5-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

[0578]

[化261]



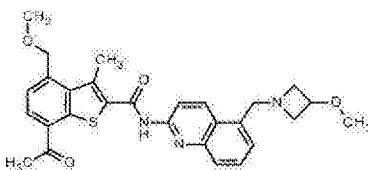
[0579] 参考例74で得た化合物(48.6mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(76 μ L)とHBTU(79mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例123で得た化合物(40mg)のジクロロメタン(5mL)溶液を加えた後、DMF(2mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98.5：1.5~89：11)で精製し、標題化合物の遊離塩基(10mg)を得た。得られた化合物のクロロホルム/メタノール(0.25mL/0.25mL)溶液に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、15 μ L)を加えた後、濃縮し、標題化合物(11mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.38 (br. s., 1H), 8.79–8.86 (m, 1H), 8.37–8.42 (m, 1H), 8.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.92–7.97 (m, 1H), 7.72–7.83 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.90–4.95 (m, 2H), 4.69–4.78 (m, 1H), 4.41–4.48 (m, 1H), 3.90–4.34 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 490 [M+H]⁺

(実施例66)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0580] [化262]



[0581] 参考例74で得た化合物(107.5mg)のクロロホルム(3mL)懸濁液にN,N-ジイソ

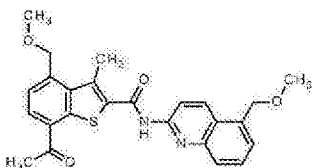
プロピルエチルアミン(168 μ L)とHBTU(161mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例124で得た化合物(94mg)のクロロホルム(3mL)溶液を加え、40 $^{\circ}$ Cで10時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=98：2)で精製し、標題化合物(150mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.70 (br. s., 1H), 8.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.48–8.55 (m, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57–7.66 (m, 2H), 7.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03–4.10 (m, 3H), 3.60–3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.01–3.05 (m, 2H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z: 504 [M+H] $^+$

(実施例67)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0582] [化263]



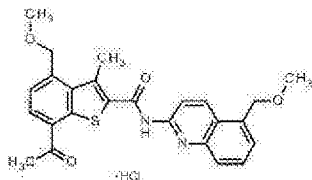
[0583] 参考例127で得た化合物(1.000g)、参考例74で得た化合物(1.479g)およびHBTU(3.022g)のジクロロメタン(20mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.8mL)とジクロロメタン(8mL)を加え、室温で72.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=90：10~85：15)で精製し、標題化合物(2.058g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60–7.66 (m, 2H), 7.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺

(実施例68)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0584] [化264]



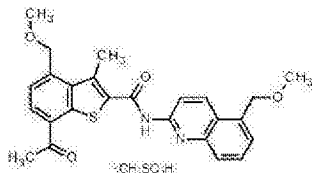
[0585] 実施例67で得た化合物(2.057g)のエタノール(15mL)溶液に、塩化水素(4N 酢酸エチル溶液、1.3mL)とエタノール(5.6mL)を加え、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄した後、乾燥し、標題化合物(2.122g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.36 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.28-8.34 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺

(実施例69)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

[0586] [化265]



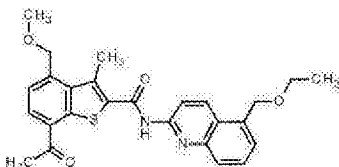
[0587] 実施例67で得た化合物(270mg)にメタンスルホン酸(58mg)を加え、さらにメタノール-クロロホルム-ジイソプロピルエーテル混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(309mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.26 (brs, 1H), 8.58 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.53

(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

(実施例70)7-アセチル-N-(5-(エトキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0588] [化266]



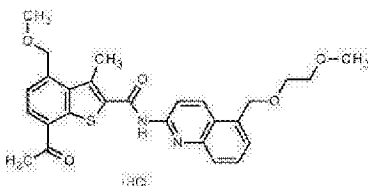
[0589] 参考例128で得た化合物(101mg)、参考例74で得た化合物(153mg)、HBTU(228 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.208mL)およびクロロホルム(5mL)の混合物を50°Cで24時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン=60 : 40~40 : 60)で精製し、標題化合物(146mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (br. s., 1H), 8.51-8.59 (m, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.62 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 463 [M+H]⁺

(実施例71)7-アセチル-N-(5-((2-メトキシエトキシ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0590] [化267]



[0591] 参考例130で得た化合物(23.2mg)、参考例74で得た化合物(30.6mg)、HBTU(45.5mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.042mL)およびジクロロメタン(1

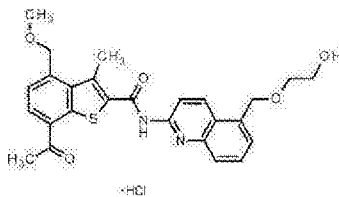
mL)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=60：40~30：70)で精製し、標題化合物の遊離塩基(28.6mg)を得た。得られた化合物の酢酸エチル(1mL)溶液に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液、58 μ L)を加えた後、濃縮し、標題化合物(27.0mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 9.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 493 [M+H]⁺

(実施例72)7-アセチル-N-(5-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド塩酸塩

[0592] [化268]



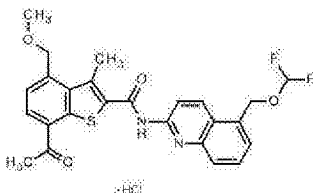
[0593] 参考例133で得た化合物(53mg)のエタノール(1mL)溶液に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、0.045mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル(1mL)を加え、0 $^{\circ}$ Cに冷却した。析出した固体をろ取し、エタノール-ジエチルエーテル(1:2)混液で洗浄し、標題化合物(30.4mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 9.22 (dd, J=9.5, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 479 [M+H]⁺

(実施例73)7-アセチル-N-(5-((ジフルオロメトキシ)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0594] [化269]



[0595] 参考例102で得た化合物(53mg)、参考例134で得た化合物(47mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(11mg)、炭酸セシウム(75mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(9mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(4mL)の混合物を140℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1~1：1)で精製し、標題化合物の遊離塩基(31mg)を得た。得られた化合物に塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、18μL)を加えた後、さらにメタノール-ジイソプロピルエーテル混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(22mg)を得た。

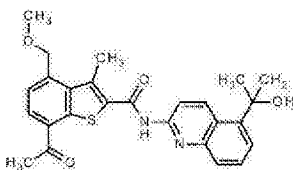
¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.29 (brs, 1H), 8.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.33-8.38 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J=75.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). One peak (s, 3H) might be disappeared because of the overlap with water peak.

MS (ESI⁺) m/z: 485 [M+H]⁺

(実施例74)7-アセチル-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0596]

[化270]



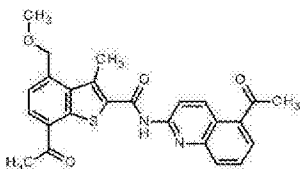
[0597] 参考例102で得た化合物(87.7mg)、参考例135で得た化合物(77.1mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(18.3mg)、炭酸セシウム(123mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14.5mg)およびN-メチルピロリドン(3mL)の混合物を135℃で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=70：30~30：70)で精製し、標題化合物(45mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.16 (s, 1H), 9.35 (d, J=9.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

MS (ESI⁺) m/z: 463 [M+H]⁺

(実施例75)7-アセチル-N-(5-アセチルキノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0598] [化271]



[0599] 参考例136で得た化合物(18.6mg)、参考例74で得た化合物(30.6mg)、HBTU(45.5mg)、トリエチルアミン(0.042mL)およびクロロホルム(2mL)の混合物を50℃で20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール

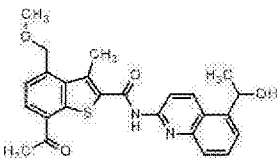
=99 : 1~94 : 6)で精製し、得られた固体をジクロロメタンで洗浄し、標題化合物(25.5mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 9.27 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 447 [M+H]⁺

(実施例76)7-アセチル-N-(5-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0600] [化272]



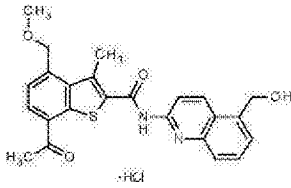
[0601] 参考例74で得た化合物(160mg)のクロロホルム(5mL)溶液にHBTU(261mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(250 μL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例137で得た化合物(108mg)のクロロホルム(5mL)を加え、室温で終夜攪拌した後、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール=97.5 : 2.5)で精製し、標題化合物(200mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59-7.69 (m, 3H), 5.57-5.66 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.69 (d, J=6.4 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 449 [M+H]⁺

(実施例77)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0602] [化273]



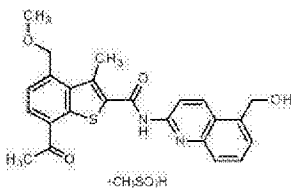
[0603] 参考例141で得た化合物(8.325g)にエタノール(62.5mL)と6N塩酸(7.6mL)を加え、60°Cで25時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、析出した固体をろ取り、エタノールで洗浄し、標題化合物(6.043g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.39 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67–7.77 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例78)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

[0604] [化274]



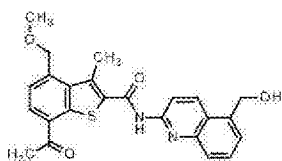
[0605] 参考例141で得た化合物(0.270g)にエタノール(1.35mL)とメタンスルホン酸(64 μL)を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物に2-プロパノール(1.35mL)を加え、同温で9時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、析出した固体をろ取り、2-プロパノールで洗浄し、標題化合物(0.201g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.40 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67–7.77 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例79)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0606] [化275]



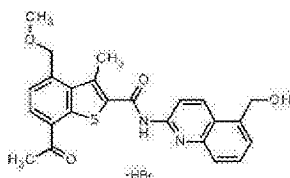
[0607] 実施例77で得た化合物(6.656g)に炭酸カリウム(6.656g)、クロロホルム(430mL)、水(143mL)およびメタノール(43mL)を順次加え、攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をにDMFを加えて85°Cに加熱し、水を加えた後、0°Cに冷却して、析出した固体をろ取した。得られた個体をDMF-水(5:3)混液で洗浄して、標題化合物(5.607g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.75 (br. s., 1H), 8.57 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61–7.67 (m, 2H), 7.49 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.83 (br. s., 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例80)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩

[0608] [化276]



[0609] 実施例79で得た化合物(0.5g)に8N臭化水素酸(158 μL)、水(0.72mL)およびアセトニトリル(1.68mL)を加え、100°Cに加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取し、標題化合物(409mg)を得た。

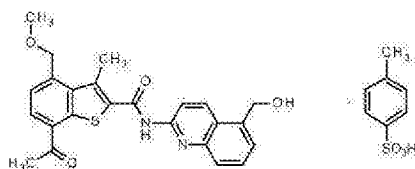
¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.26 (br. s., 1H), 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.27–8.34 (m, 2H), 7.77–7.81 (m, 1H), 7.67–7.73 (m, 2H), 7.55 (

d, J=5.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例81)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエン
スルホン酸塩

[0610] [化277]



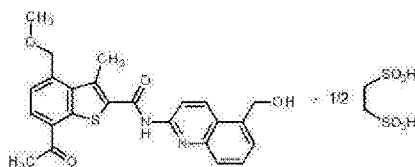
[0611] 参考例141で得た化合物(6.000g)にp-トルエンスルホン酸一水和物(6.24g)とエタノール(60mL)を加え、60°Cで24.5時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄し、標題化合物(6.404g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.40 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.81–7.88 (m, 1H), 7.67–7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例82)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半エタン-1,2-ジスルホン酸塩

[0612] [化278]



[0613] 実施例79で得た化合物(1.200g)にエタン-1,2-ジスルホン酸二水和物(0.344

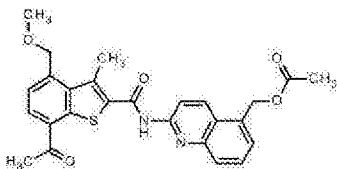
g)、水(3mL)および2-エトキシエタノール(9mL)を加え、100°Cに加熱した後、0°Cに冷却した。析出した固体をろ取した。得られた固体を2-エトキシエタノールで洗浄し、標題化合物(1.307g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.37 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.67 (s, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 435 [M+H]⁺

(実施例83)(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチルアセタート

[0614] [化279]



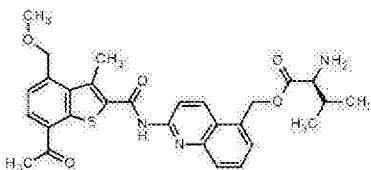
[0615] 実施例79で得た化合物(150mg)のDMF(3mL)溶液に無水酢酸(36 μ L)とピリジン(34 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した後、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物に無水酢酸(36 μ L)とピリジン(34 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99.5:0.5~99:1)で精製し、標題化合物(50mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.53-8.61 (m, 1H), 8.43 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 477 [M+H]⁺

(実施例84)(S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-アミノ-3-メチルブタノアート

[0616] [化280]



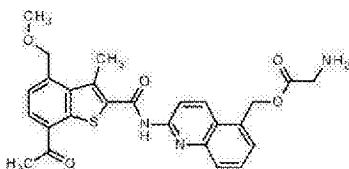
[0617] 参考例142で得た化合物(187mg)のクロロホルム(4mL)溶液にTFA(1mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にヘキサン-酢酸エチル混液を加え、生じた固体をろ取り、標題化合物(148mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.55–8.62 (m, 1H), 8.43 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 7.52–7.56 (m, 1H), 5.54–5.64 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.96–2.06 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 534 [M+H]⁺

(実施例85)(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-アミノアセタート

[0618] [化281]



[0619] 参考例143で得た化合物(148mg)のクロロホルム(4mL)溶液にTFA(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(110mg)を得た。

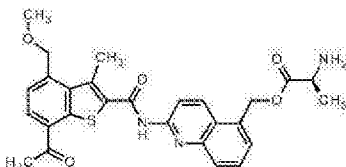
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.73 (br. s., 1H), 8.55–8.61 (m, 1H), 8.43 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 7.51–7.55 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.01 (s, 2H),

3.53 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 492 [M+H]⁺

(実施例86) (S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-アミノプロパノアート

[0620] [化282]



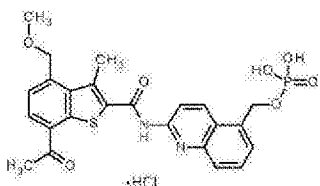
[0621] 参考例144で得た化合物(152mg)のクロロホルム(4mL)溶液にTFA(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(118mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.75 (br. s., 1H), 8.55-8.60 (m, 1H), 8.41 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 23H), 7.50-7.54 (m, 1H), 5.54-5.64 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.60 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 506 [M+H]⁺

(実施例87) (2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチルジヒドロゲンホスファート塩酸塩

[0622] [化283]



[0623] 参考例145で得た化合物(153mg)のメタノール(1.5mL)溶液に6N塩酸(0.5mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物にアセトニトリル(4mL)を滴下し、室温で3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、標題化合物(116mg)を得た

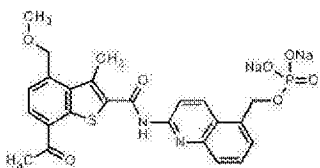
○

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.30 (br. s., 1H), 8.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.30–8.37 (m, 2H), 7.85–7.89 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58–7.61 (m, 1H), 5.35 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 515 [M+H]⁺

(実施例88) (2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチルホスファート 二ナトリウム塩

[0624] [化284]



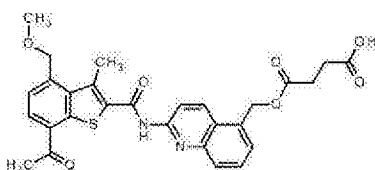
[0625] 実施例87で得た化合物(408mg)のエタノール(8.88mL)懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2.22mL)を加え、超音波で振動した。析出した固体をろ取し、水-エタノール(1:4)混液で洗浄し、標題化合物(360mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (D₂O, 400MHz): δ (ppm) 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.73–7.79 (m, 1H), 7.52–7.66 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.78–4.80 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 515 [M+H]⁺

(実施例89) 4-((2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸

[0626] [化285]



[0627] 実施例79で得た化合物(700mg)、コハク酸無水物(193mg)、トリエチルアミ

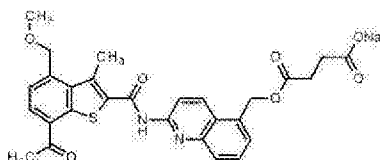
ン(0.268mL)およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(9.8mg)のDMF(12mL)溶液を85°Cで2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を水で洗浄し、標題化合物(781mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.28 (br. s., 1H), 8.55 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H), 7.67–7.75 (m, 2H), 7.57–7.60 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.57–2.62 (m, 2H), 2.50–2.54 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 535 [M+H]⁺

(実施例90)4-((2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メトキシ)-4-オキソブタン酸ナトリウム塩

[0628] [化286]



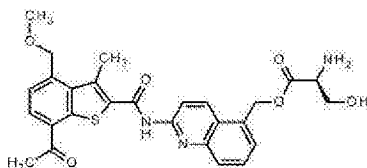
[0629] 実施例89で得た化合物(114mg)のエタノール(1.12mL)懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(224μL)を加え、加熱して溶解させた後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(47mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.29 (br. s., 1H), 8.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.29–8.35 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66–7.72 (m, 2H), 7.55–7.59 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.43 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.10–2.16 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m/z: 535 [M+H]⁺

(実施例91)(S)-(2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-イル)メチル-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノアート

[0630] [化287]



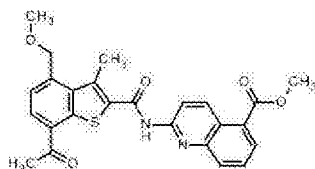
[0631] 参考例146で得た化合物(305mg)のクロロホルム(3mL)溶液にTFA(3mL)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル(1:1)混液:メタノール=99:1~89:11)で精製し、標題化合物(171mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (br. s., 1H), 8.55–8.62 (m, 1H), 8.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.76–3.82 (m, 1H), 3.68–3.73 (m, 1H), 3.63–3.67 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 522 [M+H]⁺

(実施例92)2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-カルボン酸メチル

[0632] [化288]



[0633] 参考例74で得た化合物(1.0g)のクロロホルム(50mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.56mL)とHBTU(1.635g)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に参考例148で得た化合物(726mg)を加え、50°Cで8時間攪拌し、55°Cで6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:

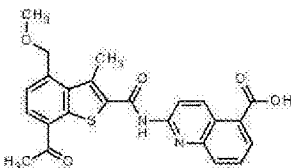
メタノール=99 : 1~97 : 3)で精製し、標題化合物(1.59g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=7.3$, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.3$, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 463 [M+H]⁺

(実施例93)2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)キノリン-5-カルボン酸

[0634] [化289]



[0635] 実施例92で得た化合物(41mg)、塩化リチウム(18.8mg)およびピリジン(5mL)の混合物を170°Cで20分間攪拌し、190°Cで1時間20分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール=97 : 3~90 : 10)で精製し、標題化合物(29mg)を得た。

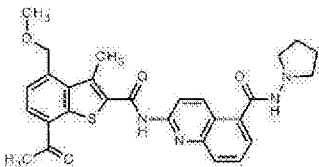
$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 11.33 (s, 1H), 9.33 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=7.3$, 1.3 Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 1H), 7.82 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 449 [M+H]⁺

(実施例94)2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-N-(ピロリジン-1-イル)キノリン-5-カルボキサミド

[0636]

[化290]



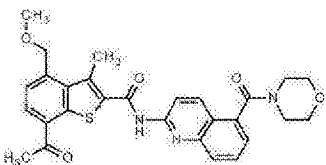
[0637] 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(16mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(9mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)溶液に窒素雰囲気下で実施例93で得た化合物(25mg)を加え、1時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(17mg)とピロリジン-1-アミン塩酸塩(21mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(2mL)溶液を加え、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、標題化合物(6mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.78 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.68 (m, 3 H), 5.00 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 4H)

MS (ESI⁺) m/z : 517 [M+H]⁺

(実施例95)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((モルホリン-4-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0638] [化291]



[0639] 参考例102で得た化合物(100mg)、参考例149で得た化合物(120mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(20.9mg)、炭酸セシウム(141mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(16.5mg)およびN-メチルピロリドン(3mL)の混合物を135°Cで40分間攪拌した。反応混合物を酢

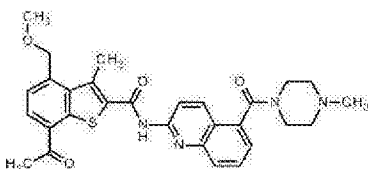
酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99：1～97.5：2.5)で精製し、標題化合物(64 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.83–4.04 (m, 4H), 3.51–3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.25 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 518 [M+H]⁺

(実施例96)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0640] [化292]



[0641] 参考例102で得た化合物(95.7mg)、参考例150で得た化合物(100mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(20.0mg)、炭酸セシウム(135mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(16mg)およびN-メチルピロリドン(2.5mL)の混合物を135℃で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：クロロホルム=30：70～0：100)で精製し、標題化合物(21mg)を得た。

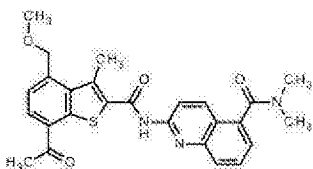
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.86 (br. s., 1H)

, 3.53 (s, 3H), 3.24 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.22 (br. s., 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 533 [M+H]⁺

(実施例97)2-(7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)-N,N-ジメチルキノリン-5-カルボキサミド

[0642] [化293]



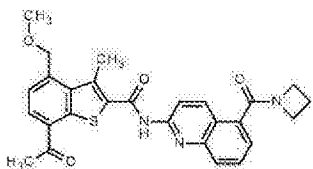
[0643] 参考例152で得た化合物(1.267g)、参考例74で得た化合物(1.638g)およびHBTU(3.348g)のジクロロメタン(33.3mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.1mL)を加え、95時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を希酢酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=90：10~20：80)で精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物に酢酸エチル(10.5mL)を加え70℃に加熱した後、0℃に冷却した。析出した固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(2.256g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.42 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 476 [M+H]⁺

(実施例98)7-アセチル-N-(5-((アゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0644] [化294]



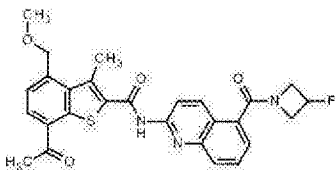
[0645] 参考例155で得た化合物(68.2mg)、参考例74で得た化合物(92mg)およびHBTU(137mg)のクロロホルム(3mL)懸濁液にトリエチルアミン(125 μ L)を加え、50 $^{\circ}$ Cで22時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~95：5)で精製し、標題化合物(119mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.75 (br. s., 1H), 8.56-8.62 (m, 2H), 8.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.34 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.98 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 2H)

MS (ESI $^+$) m/z: 488 [M+H] $^+$

(実施例99)7-アセチル-N-(5-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0646] [化295]



[0647] 参考例157で得た化合物(73.6mg)、参考例74で得た化合物(92mg)およびHBTU(137mg)のクロロホルム(4.5mL)懸濁液にトリエチルアミン(125 μ L)を加え、50 $^{\circ}$ Cで20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジクロロメタン=40：60~10：90)で精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物をジクロロメタン(6mL)に溶解した後、ヘキサン(6mL)を加えた。析出した固体をろ取し、標題化合物(116mg)を得た。

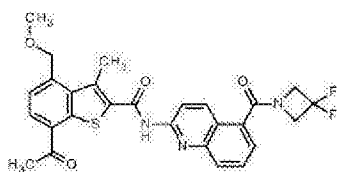
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.11 (d, J

=7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.53 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.27-5.48 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.53-4.68 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 4.07-4.29 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 506 [M+H]⁺

(実施例100)7-アセチル-N-(5-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0648] [化296]



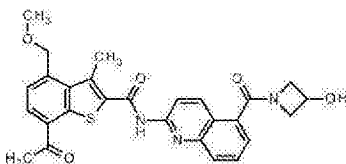
[0649] 参考例159で得た化合物(79mg)、参考例74で得た化合物(92mg)およびHBTU(137mg)のクロロホルム(4.5mL)懸濁液にトリエチルアミン(125 μ L)を加え、50 $^{\circ}$ Cで20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~95:5)および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン=40:60~20:75)で精製し、標題化合物(92mg)を得た。
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.22-4.73 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 524 [M+H]⁺

(実施例101)7-アセチル-N-(5-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0650]

[化297]



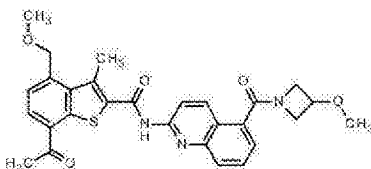
[0651] 実施例93で得た化合物(120mg)のクロロホルム(30mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(210 μ L)とHBTU(122mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(58.6mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99：1~90：10)で精製し、標題化合物(78mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.56–8.62 (m, 2H), 8.10 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J=8.8, 7.4$ Hz, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.76 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.53–4.62 (m, 1H), 4.09–4.20 (m, 2H), 3.87–3.94 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.23–2.30 (m, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例102)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0652] [化298]



[0653] 参考例162で得た化合物(1.27g)、参考例74で得た化合物(1.38g)、HBTU(2.82g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.63mL)およびクロロホルム(60mL)の混合物を室温で1.5時間攪拌した後、40 $^{\circ}\text{C}$ で17.5時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

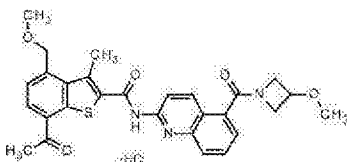
ラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~95：5)で精製し、得られた固体をエタノールで洗浄し、標題化合物(1.78g)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.52 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例103)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0654] [化299]



[0655] 実施例102で得た化合物(5.0g)のメタノール(20mL)懸濁液に室温で塩化水素(4N 1,4-ジオキサン溶液、2.66mL)を滴下し、室温で10分間攪拌した後、50℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を4℃に冷却し、析出した固体をろ取し、標題化合物(2.817g)を得た。

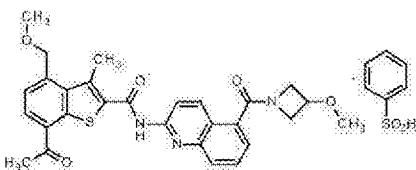
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 11.97 (br. s., 1H), 9.11 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例104)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カ

ルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩

[0656] [化300]



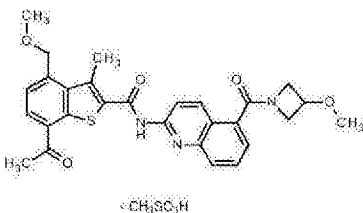
[0657] 実施例102で得た化合物(1.10g)のメタノール(5.5mL)懸濁液に室温でベンゼンスルホン酸一水和物(412mg)を加え、70℃に加熱した後、室温に冷却し、終夜撹拌した。反応混合物を4℃に冷却し、析出した固体をろ取り、標題化合物(1.176g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 9.11–9.18 (m, 1H), 8.87 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.43–8.51 (m, 1H), 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.83–7.93 (m, 3H), 7.69–7.74 (m, 1H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.44–4.53 (m, 1H), 4.26–4.33 (m, 1H), 4.15–4.22 (m, 2H), 3.94–4.01 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 518 [M+H]⁺

(実施例105)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

[0658] [化301]



[0659] 実施例102で得た化合物(1.5g)のアセトニトリル(4.5mL)懸濁液に室温でメタンスルホン酸(207 μL)を加え、40℃に加熱した後、室温に冷却し、終夜撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、析出した固体をろ取り、標題化合物(1.0g)を得た。

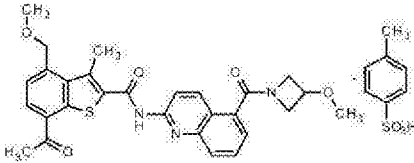
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 12.58 (br. s., 1H), 9.14 (d, $J=9.0$ Hz

, 1H), 8.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例106)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩

[0660] [化302]



[0661] 実施例102で得た化合物(1.012g)のエタノール(5.0mL)懸濁液に室温でp-トルエンスルホン酸一水和物(409mg)を加え、90℃に加熱した後、室温に冷却し、終夜攪拌した。反応混合物を4℃に冷却し、析出した固体をろ取した。得られた固体をエタノールで洗浄し、標題化合物(1.175g)を得た。

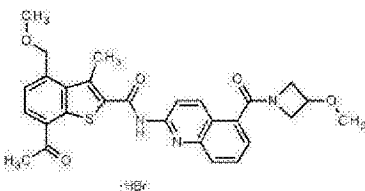
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 12.67 (br. s., 1H), 9.10-9.17 (m, 1H), 8.86 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.43-8.50 (m, 1H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例107)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩

[0662]

[化303]



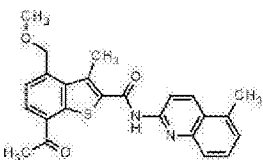
[0663] 実施例102で得た化合物(400mg)のメタノール(20mL)懸濁液に室温で48%臭化水素酸(90 μ L)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を濃縮し2-プロパノール(25mL)を加えて攪拌した。反応混合物を濃縮し、エタノール(25mL)を加えて30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し2-プロパノール(25mL)を加えて室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取し、標題化合物(328mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.57 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.31-8.37 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 518 [M+H]⁺

(実施例108)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-メチルキノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0664] [化304]



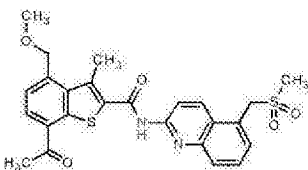
[0665] 参考例163で得た化合物(63.3mg)、参考例74で得た化合物(122mg)およびHBTU(182mg)のクロロホルム(4mL)懸濁液にトリエチルアミン(166 μ L)を加え、50 $^{\circ}$ Cで23時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジクロロメタン=55:45~40:60)で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(102mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.72 (br. s., 1H), 8.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 419 [M+H]⁺

(実施例109)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0666] [化305]



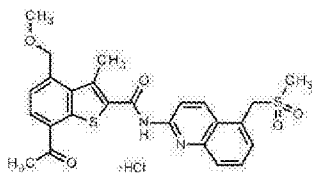
[0667] 参考例74で得た化合物(77.7mg)のクロロホルム(2mL)懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(122 μL)とHBTU(116.5mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例164で得た化合物(66mg)を加え、60 $^{\circ}\text{C}$ で4.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1~97.5:2.5)で精製し、標題化合物(90mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 11.29 (br. s., 1H), 8.76 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.30–8.35 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.3$, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 497 [M+H]⁺

(実施例110)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0668] [化306]



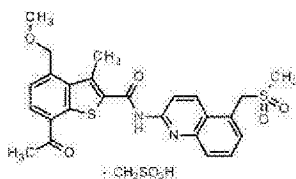
[0669] 実施例109で得た化合物(76mg)のメタノール/酢酸エチル(2mL/2mL)懸濁液に塩化水素(4N 酢酸エチル溶液、77 μ L)を加え、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(78mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.31 (br. s., 1H), 8.78 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.29–8.34 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75–7.81 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 497[M+H]⁺

(実施例111)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホンニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

[0670] [化307]



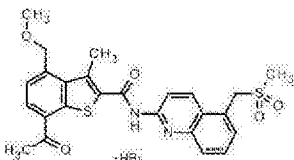
[0671] 実施例109で得た化合物(290mg)のメタノール(10mL)懸濁液にメタンスルホン酸(39 μ L)とジクロロメタン(5mL)を加えた。反応混合物にジエチルエーテル(40mL)を加え、析出した固体をろ取り、ジエチルエーテル(5mL)で洗浄し、標題化合物(311mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 9.20 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 497 [M+H]⁺

(実施例112)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩

[0672] [化308]



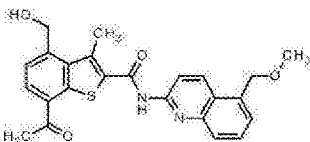
[0673] 実施例109で得た化合物(16.64g)のクロロホルム(6.4L)溶液に室温で48%臭化水素酸(4.26mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にエタノール(400mL)を加え、室温で1時間攪拌した。固体をろ取り、エタノール(100mL)で洗浄し、標題化合物(18.69g)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.81 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.29–8.34 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 497 [M+H]⁺

(実施例113)7-アセチル-4-(ヒドロキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0674] [化309]

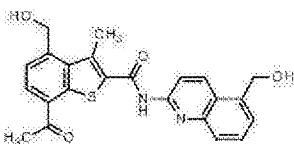


[0675] 参考例167で得た化合物(85.0mg)のTHF(6mL)溶液に酢酸(13μL)およびテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M THF溶液、220μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン混液を加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(57.0mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.15–8.47 (m, 3H), 7.67–7.82 (m, 2H), 7.54–7.66 (m, 1H), 7.34–7.47 (m, 1H), 5.12–5.16 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.81–4.87 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

(実施例114)7-アセチル-4-(ヒドロキシメチル)-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0676] [化310]



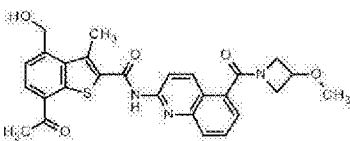
[0677] 参考例168で得た化合物(87mg)のジクロロメタン/THF(2mL/2mL)溶液に室温で酢酸(18μL)およびテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M THF溶液、315μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M THF溶液、315μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=97.5：2.5～90：10)で精製し、標題化合物(35mg)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.18 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.28–8.34 (m, 2H), 7.74–7.79 (m, 2H), 7.67–7.72 (m, 1H), 7.52–7.56 (m, 1H), 5.61 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.40 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.13–5.17 (m, 2H), 4.94–4.99 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 421 [M+H]⁺

(実施例115)7-アセチル-4-(ヒドロキシメチル)-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0678] [化311]



[0679] 参考例169で得た化合物(145mg)のTHF(10mL)溶液に酢酸(18.8μL)およびテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M THF溶液、330μL)を加え、室温で1

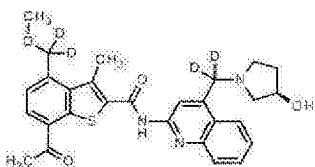
時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混液で洗浄し、標題化合物(82mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 11.27 (s, 1H), 8.56 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 5.61 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 504 [M+H]⁺

(実施例116) (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)($^2\text{H}_2$)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ($^2\text{H}_2$)メチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0680] [化312]



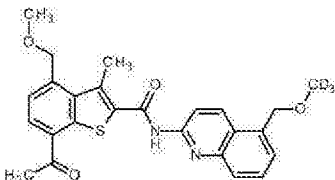
[0681] 参考例174で得た化合物(286mg)、HBTU(486mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.445mL)のDMF(10mL)溶液を20分間攪拌した後、参考例176で得た化合物(250mg)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:0~90:10)で精製し、標題化合物(240mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.77 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.83 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H)

MS (ESI⁺) m/z: 508 [M+H]⁺

(実施例117)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-((²H₃)メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0682] [化313]



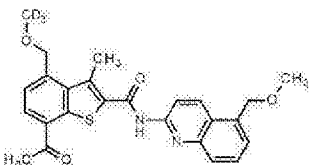
[0683] 参考例102で得た化合物(90mg)、参考例177で得た化合物(68.4mg)、ヨウ化銅(I)(61.8mg)、炭酸カリウム(135mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(57.2mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(3mL)の混合物をアルゴン雰囲気下で62°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~80：20)で精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物に酢酸エチルを加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(60mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.68–8.77 (m, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H), 7.60–7.67 (m, 2H), 7.42–7.47 (m, 1H), 7.33–7.38 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 452 [M+H]⁺

(実施例118)7-アセチル-4-((²H₃)メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0684] [化314]



[0685] 参考例183で得た化合物(200mg)の1,2-ジクロロエタン溶液(7mL)に室温でトリエチルアミン(258 μL)とHBTU(324mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に参考例127で得た化合物(134mg)を加え、40°Cで12時間攪拌した。反

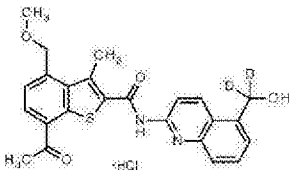
応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン(1:1)混液:メタノール=100:0~90:10)で精製し、標題化合物(140mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.09 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.45 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 452 [M+H]⁺

(実施例119)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシ($^2\text{H}_2$)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0686] [化315]



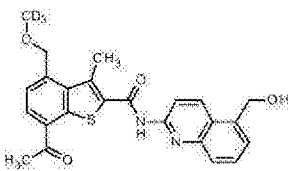
[0687] 実施例71における原料である参考例130で得た化合物の代わりに参考例187で得た化合物を用い、実施例71と同様の操作を行うことで標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400MHz): δ (ppm) 11.38 (br. s., 1H), 8.67 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 437 [M+H]⁺

(実施例120)7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(($^2\text{H}_3$)メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0688] [化316]



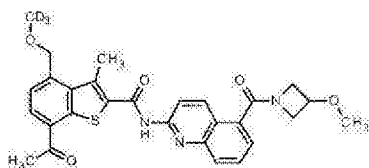
[0689] 参考例188で得た化合物(200mg)、参考例111で得た化合物(138mg)、ヨウ化銅(I)(136mg)、炭酸カリウム(296mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(126 mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(3mL)の混合物をアルゴン雰囲気下で162℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~80：20)で精製し、粗精製物を得た。得られた粗精製物に酢酸エチルを加えて加熱した後、室温に冷却した。析出した固体をろ取り、標題化合物(19mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.76 (br. s., 1H), 8.56 (s, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.11-5.18 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 438 [M+H]⁺

(実施例121)7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-((²H₃)メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0690] [化317]



[0691] 参考例183で得た化合物(38mg)のクロロホルム(3mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(59μL)とHBTU(61mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例162で得た化合物(35mg)を加え、40℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99：1~96：4)で精製し、標題化合物(54mg)を得た。

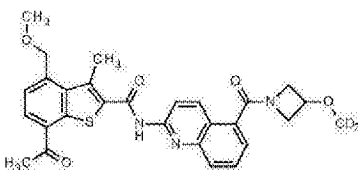
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.49-7.54 (

m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45–4.51 (m, 1H), 4.23–4.29 (m, 1H), 4.15–4.21 (m, 1H), 4.03–4.10 (m, 1H), 3.85–3.90 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 521 [M+H]⁺

(実施例122)7-アセチル-N-(5-((3-(²H₃)メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0692] [化318]



[0693] 参考例74で得た化合物(42.8mg)のクロロホルム(4mL)溶液に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(67 μ L)とHBTU(70mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例193で得た化合物(40mg)を加え、60 $^{\circ}$ Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99.5:0.5~96:4)で精製し、標題化合物(73mg)を得た。

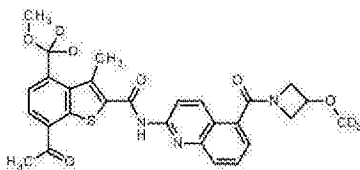
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62–7.70 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.44–4.52 (m, 1H), 4.22–4.29 (m, 1H), 4.14–4.20 (m, 1H), 4.03–4.10 (m, 1H), 3.84–3.91 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z: 521 [M+H]⁺

(実施例123)7-アセチル-N-(5-((3-(²H₃)メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ(²H₂)メチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0694]

[化319]



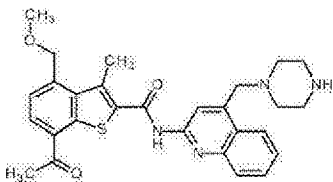
[0695] 参考例174で得た化合物(43mg)のクロロホルム(4mL)溶液に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(67 μ L)とHBTU(70mg)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に参考例193で得た化合物(40mg)を加え、60 $^{\circ}$ Cで15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=99.5：0.5~96：4)で精製し、標題化合物(69mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.52 (dd, $J=7.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)

MS (ESI $^+$) m/z : 523 [M+H] $^+$

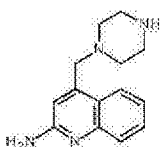
(実施例124)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0696] [化320]



[0697] (1)4-(ピペラジン-1-イルメチル)キノリン-2-アミン

[0698] [化321]



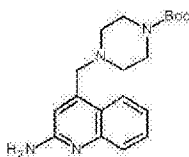
[0699] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(1.28g)とトリエチルアミン(836 μ L)のアセトニトリル(10mL)溶液にtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(931mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(3.27mL)を加え、アルゴン雰囲気下で100°Cで20時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.62mL)とメタンスルホン酸(1.62mL)を加え、80°Cで20時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(530mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.29-3.32 (m, 4H), 2.82-2.87 (m, 4H), 2.52 (br. s., 4H)

MS (ESI⁺) m/z: 243 [M+H]⁺

(2) tert-ブチル4-((2-アミノキノリン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[0700] [化322]



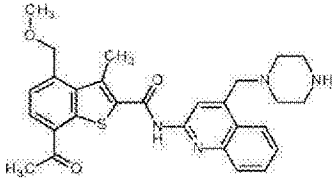
[0701] 前記(1)で得た化合物(145mg)とトリエチルアミン(88 μ L)のジクロロメタン(3mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(229mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物(253mg)を得た。

MS (ESI⁺) m/z: 343 [M+H]⁺

(3) 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-(ピペラジン-1-イル)メチル)

ル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0702] [化323]



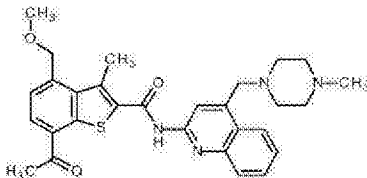
[0703] 参考例74で得た化合物(167mg)、前記(2)で得た化合物(253mg)およびPyBOP(375mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(209 μ L)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物にTFA(1.5mL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、0.5N塩酸で抽出した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン-ヘキサン(1:1)混液で洗浄し、標題化合物(113mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.48 (br. s., 1H), 8.26 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61–7.70 (m, 2H), 7.46–7.51 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.56 (br. s., 4H)

MS (ESI $^+$) m/z : 503 [M+H] $^+$

(実施例125)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

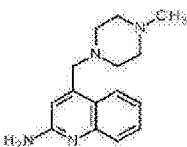
[0704] [化324]



[0705] (1)4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)キノリン-2-アミン

[0706]

[化325]



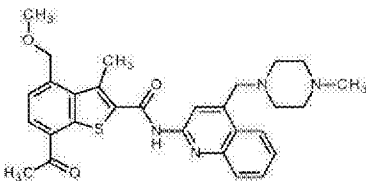
[0707] 4-(ブromoメチル)-2-クロロキノリン(1.28g)とトリエチルアミン(836 μ L)のアセトニトリル(10mL)溶液に1-メチルピペラジン(555 μ L)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣に4-メトキシベンジルアミン(3.27mL)を加え、アルゴン雰囲気下で100°Cで20時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに溶解し、ドライアイスを加えた。析出した固体をろ取り、ろ液を濃縮した。残渣にトルエン(1.62mL)とメタンスルホン酸(1.62mL)を加え、80°Cで20時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(356mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ (ppm) 8.01 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 2.34-2.75 (m, 8H), 2.28 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 257 [M+H]⁺

(2)7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

[0708] [化326]



[0709] 参考例74で得た化合物(139mg)、前記(1)で得た化合物(128mg)およびPyBOP(312mg)のジクロロメタン(2.5mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(174 μ L)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希

釈し、0.5N塩酸で抽出した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：0~90：10)で精製し、標題化合物(133mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 8.68 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61–7.70 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.63 (br. s, 4H), 2.49 (br. s., 4H), 2.30 (s, 3H)

MS (ESI⁺) m/z : 517 [M+H]⁺

(製剤例)

実施例で得られた化合物5g、乳糖90g、トウモロコシデンプン34g、結晶セルロース20gおよびステアリン酸マグネシウム1gをブレンダーで混合した後、打錠機で打錠することにより、錠剤が得られる。

(試験例1)PDE10A阻害活性の測定1

20mM Tris-HCl(pH 7.5)、1mM MgCl_2 、100 μM EDTA、330 $\mu\text{g/ml}$ のウシ血清アルブミン、50kU/ml 5' -nucleotidase、0.1 μCi ^3H -cAMP(64nM cAMP)およびPDE10A(H-PDE10A2、Human Phosphodiesterase 10A2、Scottish Biomedical社)を含有する溶液に被検化合物を添加して25°Cで2時間反応させた。反応液に10 mM HEPES-Na(pH 7.0)に懸濁したQAE-Sephadex(17-0190-01、GE Healthcare)(以下、「QAE-Sephadex懸濁液」という場合がある。)を加え1分間振蕩、5分間静置した後、上清を得た。上清にさらにQAE-Sephadex懸濁液を加え1分間振蕩、5分間静置した後、得られた上清をルマプレート(PerkinElmer)に移し、放射線カウンター(TopCount NXT、PerkinElmer)によって測定した。

[0710] 被検化合物およびPDE10Aの両方を添加せずに反応させたケースの値を0%、被検化合物を添加せず、PDE10Aを添加して反応させたケースの値を100%とした。IC₅₀はPDE10Aの代謝活性を50%阻害する被検化合物濃度である。その結果を表1に示す。本発明の化合物はPDE10A阻害活性を有することがわかる。

[0711] [表1]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
3	5.9	79	1.4
4	5.8	80	1.1
5	11	81	1.9
6	5.1	82	0.87
27	1.6	88	0.99
28	2.0	102	0.70
38	0.42	103	0.31
39	0.41	104	2.2
40	0.65	105	2.1
41	1.3	107	0.73
67	1.8	109	0.61
68	1.9	110	1.4
77	3.1	111	1.1
78	1.7	112	0.84

(試験例2)PDE10A阻害活性の測定2

ヒト急性リンパ芽球様リンパ腫T細胞株であるMOLT-4(ATCCから、ATCC番号CRL-1582として購入できる。)を、10%ウシ胎児血清を含むRPMI1640培地で培養し、 5×10^8 個のMOLT-4を得た。遠心分離により細胞を回収し、10mlの緩衝液A(25mM Tris-HCl、5mM 2-メルカプトエタノール、2mMベンズアミジン、2mM EDTAおよび0.1mM 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホニルヒドロクロリド、pH 7.5)に懸濁した。ポリトロンホモジナイザーにより細胞をホモジナイズし、遠心分離(4°C、25,000g、10分間)後の上清をさらに超遠心分離(4°C、100,000g、60分間)して得られた上清を0.2 μ mフィルターで濾過することにより可溶性画分を得た。

[0712] 緩衝液Aで平衡化されたHiTrap Q HPカラム(5ml \times 2、GE Healthcare)に、得られた可溶性画分を充填した。0~0.8M NaClの線形勾配液を含有する緩衝液A 300mlを用いてホスホジエステラーゼを溶離し、5ml画分60本を回収した。各画分をcAMP代謝ホスホジエステラーゼ活性について検査した。各画分中cAMP代謝活性を有し、かつ10 μ M ロリプラム(PDE4選択的阻害薬)および10 μ M ミルリノン(PDE3選択的阻害薬)により、代謝活性を消失しない画分のうち、250

mM NaCl付近を中心とする活性ピークとして溶出される画分を集めた。

[0713] MOLT-4細胞にPDE10A mRNAが発現しているかどうか確認するために、定法に従いMOLT-4細胞よりtotal RNAを調製し、PDE10A遺伝子特異的なプライマー（PDE10Aセンスプライマー：5'-TGCTCCATGGTGGGAAAGTGGA-3'（配列番号1）およびPDE10Aアンチセンスプライマー：5'-CAACTGGAAGCATGCGGTCA-3'（配列番号2））を用いてRT-PCRによって分析を行った。その結果、MOLT-4細胞のtotal RNAからPDE10A mRNAが検出された。一方、ヒトT細胞の一種であるJurkat細胞からtotal RNAを調製し同様にRT-PCRを行うと、PDE10A mRNAはほとんど検出されなかった。Jurkat細胞を前記と同様に処理して得られた画分では250mM NaCl付近を中心とする活性ピークは認められなかった。さらに、Eur J Biochem, 1999 266(3)1118-2においてラット線条体及び精巢のPDE10Aが250mM NaCl付近を中心とする活性ピークとして溶出されることが報告されている。従って、MOLT-4はPDE10Aを発現しており、MOLT-4から調製した250mM NaCl付近を中心とする活性ピークとして溶出される画分はPDE10AによるcAMP代謝ホスホジエステラーゼ活性を有していることがわかる。

[0714] 以上のことから、本画分をPDE10A阻害活性を評価するための溶液として使用した。得られた溶液を用いて、上記試験と同様に被検化合物の阻害活性(IC₅₀)を算出した。その結果を表2に示す。本発明の化合物はPDE10A阻害活性を有することがわかる。

[0715]

[表2]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)	実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	1.6	33	0.90	61	1.3	94	1.2
2	2.6	34	0.94	62	1.8	95	0.48
7	5.0	35	0.29	63	1.1	96	0.31
8	12	36	0.35	64	0.76	97	0.26
9	7.8	37	0.50	65	0.39	98	0.21
10	20	38	0.23	66	1.2	99	0.11
11	2.2	39	0.35	68	0.93	100	0.42
12	4.4	42	0.92	69	0.38	101	0.11
13	2.0	43	6.2	70	1.6	102	0.30
14	0.89	44	2.1	71	0.75	106	0.50
15	2.3	45	0.50	72	0.54	108	1.6
16	4.8	46	0.44	73	2.0	110	0.23
17	2.6	47	0.49	74	3.0	113	0.12
18	0.47	48	0.85	75	0.91	114	2.1
19	0.92	49	1.1	76	0.53	115	0.89
20	10	50	2.6	77	0.82	116	0.15
21	0.67	51	1.5	83	0.86	117	0.61
22	1.0	52	1.2	84	7.1	118	0.76
23	10	53	18	85	1.1	119	0.34
24	25	54	0.054	86	1.1	120	0.64
25	4.0	55	0.45	87	0.60	121	0.57
26	1.8	56	1.1	89	0.37	122	0.29
29	3.0	57	1.6	90	1.0	123	0.22
30	11	58	0.085	91	0.74	124	2.9
31	16	59	0.31	92	12	125	0.80
32	9.1	60	1.2	93	0.11		

本発明の化合物のいくつかを用いてPDE10A以外のアイソザイムに対する阻害活性を調べたところ、ほとんど阻害活性を示さないことがわかった。このことから、本試験において使用した画分のcAMP代謝ホスホジエステラーゼ活性はPDE10Aによるものであることがわかる。

(試験例3) フェンシクリジン誘発マウスの自発運動量亢進に対する抑制試験

実験には雄性C57BL/6 Cr系マウス(日本エスエルシー株式会社)(8週齢)を用いた。被検化合物を0.5%ヒドロキシプロピルセルロース溶液に1mg/mLとなるように懸濁して投与用の懸濁液を調製した。被検化合物の懸濁液又は溶媒(0.5%ヒドロキシプロピルセルロース溶液)を10mL/kgでマウスに経口投与した。投与後、速やかに自発運動量測定装置(室町機械株式会社、自発運動量測定システム・スーパーメックス)にマウスを入れた。約1時間後にマウスにフェンシクリジン(5mg/10mL/kg)または溶媒(生理食塩水10mL/kg)を皮下投与し、皮下投与直後から1時間の自発運動量を測定した。

[0716] 表3において、溶媒(0.5%ヒドロキシプロピルセルロース溶液)経口投与+溶媒(生理食塩水)皮下投与群(溶媒投与コントロール群)の運動量を0%

、溶媒（0.5%ヒドロキシプロピルセルロース溶液）経口投与+フェンシクリジン皮下投与群（フェンシクリジン投与コントロール群）の運動量を100%とした場合に、被検化合物(10mg/kg)の投与によりフェンシクリジン投与コントロール群と比較してどの程度運動量が抑制されるかを示した。例えば、30% inhibitionとは、フェンシクリジン投与コントロール群の運動量を100とした場合に、被検化合物を投与された群の運動量が70であったことをいう。100を超える% inhibitionとは、フェンシクリジン投与コントロール群の運動量を100とした場合に、被検化合物を投与された群の運動量が溶媒投与コントロール群の運動量よりも減少したことを示す。

[0717] [表3]

実施例番号	%inhibition	実施例番号	%inhibition
26	84	72	83
36	69	76	102
38	88	77	96
39	103	81	122
42	85	84	92
44	104	85	85
45	97	86	88
47	73	87	92
49	104	96	65
54	68	97	50
55	127	101	35
57	86	102	120
59	67	106	87
60	107	110	76
61	122	112	57
63	84	116	180
64	109	117	57
65	37	118	77
66	91	120	52
68	121	121	59
69	81	125	86
71	89		

さらにED₅₀を表4に示す。ED₅₀は溶媒投与コントロール群の運動量を0%、フェンシクリジン投与コントロール群の運動量を100%とし直線回帰法により算出した。

[0718] [表4]

実施例番号	ED ₅₀ (mg/kg)
38	7.0
39	3.1
61	5.7
64	7.2
68	3.6
69	3.0
81	3.3
106	2.2

試験例3で使用したフェンシクリジン誘発マウスは統合失調症の動物モデルであるので、本発明の化合物は、統合失調症の治療に有用である。

(試験例4) ハンチントン病のモデル動物を用いた試験

例えば、Neurobiology of Disease 34 (2009) 450-456 (前述の非特許文献2) などに記載の方法を参照して試験を行うにより、被検化合物がハンチントン病の治療に有用であるかどうかを確認することができる。

配列表フリーテキスト

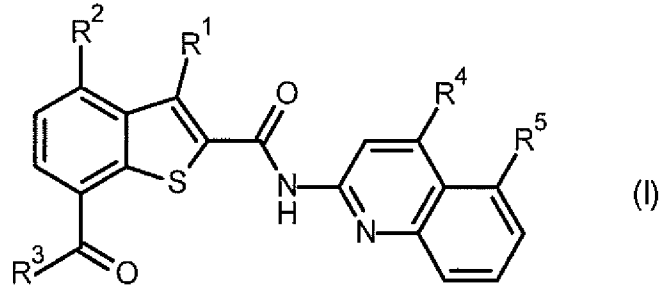
[0719] 配列番号 1 : PDE10AのPCRセンスプライマー

配列番号 2 : PDE10AのPCRアンチセンスプライマー

請求の範囲

[請求項1] 一般式(I) :

[化1]



(式中、

R¹は、水素原子またはC1～C3アルキル基であり、

R²は、水素原子、C1～C3アルキルカルボニル基、ヒドロキシC1～C3アルキル基またはC1～C3アルコキシC1～C3アルキル基であり、

R³は、C1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキル基であり、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群αから選択される1個の置換基で置換されていてもよいC1～C6アルキル基、または、置換基群αから選択される1個の置換基で置換されていてもよい(アゼチジン-1-イル)カルボニル基であり、

置換基群αは、ヒドロキシ基、C1～C6アルコキシ基、メチルスルホニル基、ヒドロキシピロリジン基およびヒドロキシピペリジン基からなる群であり、

ただし、R⁴およびR⁵の少なくとも一つは水素原子である)

で表される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項2] R¹が、水素原子、メチル基またはエチル基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項3] R²が、水素原子、アセチル基、プロピオニル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-メトキシエチル基、メトキシメチル基

、エトキシメチル基、プロポキシメチル基またはイソプロポキシメチル基である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項4] R³が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、1-エチルプロピル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基である、請求項1～3いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項5] R³がメチル基である、請求項1～3いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項6] R⁴が水素原子であり、R⁵が、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メチルスルホニルメチル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基または(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル基である、請求項1～5いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項7] R⁵が水素原子であり、R⁴が、メチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル基、(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基または(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル基である、請求項1～5いずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項8] 以下：

7-アセチル-N-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-

カルボキサミド；

(S)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

(R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンサルホン酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水素酸塩；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩

7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンサルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキ

シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタン
スルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水
素酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トル
エンスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半エタ
ン-1,2-ジスルホン酸塩；

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミド；

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミド 塩酸塩；および

7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミド 臭化水素酸塩；

からなる群より選択される化合物。

[請求項9] 7-アセチル-N-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)キノ
リン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-
カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項10] 7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノ
リン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-
カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項11] (S)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)

キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項12] (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項13] (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩。

[請求項14] (R)-7-アセチル-N-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩。

[請求項15] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項16] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩。

[請求項17] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項18] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩。

[請求項19] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩。

[請求項20] 7-アセチル-N-(5-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-

2-カルボキサミド 臭化水素酸塩。

- [請求項21] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。
- [請求項22] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド塩酸塩。
- [請求項23] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドメタンスルホン酸塩。
- [請求項24] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-3-メチル-N-(5-((メチルスルホニル)メチル)キノリン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド臭化水素酸塩。
- [請求項25] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。
- [請求項26] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩。
- [請求項27] 7-アセチル-4-(メトキシメチル)-N-(5-(メトキシメチル)キノリン-2-イル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタンスルホン酸塩。
- [請求項28] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩。
- [請求項29] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 塩酸塩。
- [請求項30] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキ

シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド メタン
スルホン酸塩。

[請求項31] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 臭化水
素酸塩。

[請求項32] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド p-トル
エンスルホン酸塩。

[請求項33] 7-アセチル-N-(5-(ヒドロキシメチル)キノリン-2-イル)-4-(メトキシ
シメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 半エタ
ン-1,2-ジスルホン酸塩。

[請求項34] 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミドまたはその薬学的に許容され得る塩。

[請求項35] 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミド 塩酸塩。

[請求項36] 7-アセチル-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-2-イル
)-4-(メトキシメチル)-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサ
ミド 臭化水素酸塩。

[請求項37] 請求項1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、15、21、25、28また
は34に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいは、
請求項8、13、14、16、17、18、19、20、22、23、24、26、27、29、3
0、31、32、33、35または36に記載の化合物を有効成分として含有す
る医薬組成物。

[請求項38] 統合失調症を治療するための、請求項37に記載の医薬組成物。

[請求項39] ハンチントン病を治療するための、請求項37に記載の医薬組成物。

[請求項40] 医薬組成物を製造するための、請求項1、2、3、4、5、6、7、9、10

、11、12、15、21、25、28または34に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいは、請求項8、13、14、16、17、18、19、20、22、23、24、26、27、29、30、31、32、33、35または36に記載の化合物の使用。

[請求項41] 請求項1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、15、21、25、28または34に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、あるいは、請求項8、13、14、16、17、18、19、20、22、23、24、26、27、29、30、31、32、33、35または36に記載の化合物の治療有効量を哺乳動物に投与することを含む、疾病を治療する方法。

[請求項42] 哺乳動物がヒトである請求項41に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/056978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D409/12, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/675, A61P3/04, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, C07D409/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-535394 A (Pfizer Products Inc.), 01 October 2009 (01.10.2009), entire text; particularly, claims & WO 2007/129183 A2 & US 2009/0176829 A1 & CA 2650976 A	1-40
A	WO 2004/002484 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 08 January 2004 (08.01.2004), entire text; particularly, claims & US 2006/0111368 A1 & EP 1541149 A1 & CA 2493854 A & AU 2003244080 A	1-40

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 May, 2014 (02.05.14)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2014 (20.05.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/056978

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/034512 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP.), 30 March 2006 (30.03.2006), entire text; particularly, claims; paragraph [0013]; example 131 & WO 2006/034491 A2	1-40
A	JP 2009-527560 A (Amgen Inc.), 30 July 2009 (30.07.2009), entire text; particularly, claims; compound 121 & WO 2007/098169 A1 & US 2007/0265256 A1 & EP 1991530 A1 & CA 2643963 A & AU 2007217750 A & MX 2008010668 A	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/056978

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 41, 42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 41 and 42 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/056978

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*C07D409/12(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i,
A61P25/36(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照										
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D409/12, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/675, A61P3/04, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, C07D409/14										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2014年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2014年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2014年	日本国実用新案登録公報	1996-2014年	日本国登録実用新案公報	1994-2014年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2014年									
日本国実用新案登録公報	1996-2014年									
日本国登録実用新案公報	1994-2014年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
A	JP 2009-535394 A（ファイザー・プロダクツ・インク）2009.10.01, 全文、特に、特許請求の範囲 & WO 2007/129183 A2 & US 2009/0176829 A1 & CA 2650976 A	1-40								
A	WO 2004/002484 A1（協和醗酵工業株式会社）2004.01.08, 全文、特に、特許請求の範囲 & US 2006/0111368 A1 & EP 1541149 A1 & CA 2493854 A & AU 2003244080 A	1-40								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 02.05.2014	国際調査報告の発送日 20.05.2014									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 新留 素子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 2939								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/034512 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION) 2006.03.30, 全文、特に、特許請求の範囲、段落[013]、実施例 131 & WO 2006/034491 A2	1 - 40
A	JP 2009-527560 A (アムゲン インコーポレイティッド) 2009.07.30, 全文、特に、特許請求の範囲、化合物 121 & WO 2007/098169 A1 & US 2007/0265256 A1 & EP 1991530 A1 & CA 2643963 A & AU 2007217750 A & MX 2008010668 A	1 - 40

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 41, 42 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項41, 42は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D409/12(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i,
A61P25/32(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i