明　細　書

発明の名称 ：

新規なオクタヒドロチエノキノリン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途

技術分野

[0001] 本発明は、ドパミンＤ$_2$受容体アゴニスト作用を有する新規なオクタヒドロチエノキノリン誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途に関する。

[0002] パーキンソン病は中高年齢者に好発する進行性の神経変性疾患であり、高齢化社会の進展とともにその患者数が増加している。パーキンソン病は、安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの協調性運動機能障害を主症状とする疾患であり、その病因は中脳黒質ドパミン性神経細胞の変性による線条体ドパミンの欠乏に起因すると考えられている。このようなことから、パーキンソン病の治療薬として、Ｌ－ドパ、ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストなどが使用されている。

[0003] Ｌ－ドパは、ドパミンの前駆物質であり、脳内でドパミンに代謝されて効果を示す薬剤であるが、血中半減期が非常に短い欠点を有する。そのため、Ｌ－ドパは、通常Ｌ－ドパの代謝酵素阻害剤である、末梢性芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤および／またはカテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤とともに使用されている。

[0004] ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストは、線条体におけるドパミンＤ$_2$受容体を直接刺激することにより抗パーキンソン作用を発揮する。またドパミンＤ$_2$受容体アゴニストは、レストレスレッグス症候群、高プロラクチン血症等の治療に有用であることが知られている（例えば、非特許文献１及び２参照）。

[0005] ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストとして種々の麦角系及び非麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストが知られている（例えば、麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストについては特許文献１～３、非麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストに

ついては特許文献４～６を参照）。

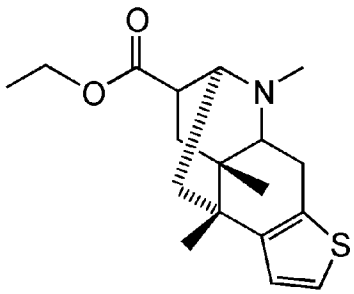
[0006] 非麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストは、麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストに比べて短い血中半減期を有し、作用持続時間が短い欠点を有する（例えば、非特許文献３参照）。さらに非麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストは、前兆のない突発性睡眠や傾眠等の副作用が認められ問題となっている。

[0007] 麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストは、非麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストに比べて持続的な有効性を示す。しかしながら最近、代表的な麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストであるペルゴリドを高用量、長期間服用すると心臓弁膜症の発現リスクが高まることが報告されたことから、麦角系ドパミンＤ$_2$受容体アゴニストの投与に際しては、定期的な心エコー検査等の監視下での投与が必要とされている。心臓弁膜症の発症原因として５－ＨＴ$_{2B}$受容体刺激作用による心臓弁膜細胞の増殖刺激によって心臓弁膜症が引き起こされるとの報告がされ、心臓弁膜症と５－ＨＴ$_{2B}$受容体刺激作用との関連性が強く示唆されている（例えば、非特許文献４参照）。

このようなことから強力かつ持続的なドパミンＤ$_2$受容体アゴニスト作用を有し、５－ＨＴ$_{2B}$受容体刺激作用の少ない新規なドパミンＤ$_2$受容体アゴニストが望まれている。

[0008] 4,4a,5,6,7,8,8a,9-オクタヒドロチエノ[3,2g]キノリン誘導体として、式：

[化1]



で表される化合物が知られている（非特許文献５参照）。しかしながら非特許文献５には当該化合物の薬理作用について何ら記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：米国特許第４，１６６，１８２号明細書

特許文献2：米国特許第３，７５２，８１４号明細書

特許文献3：米国特許第４，５２６，８９２号明細書

特許文献4：米国特許第４，４５２，８０８号明細書

特許文献5：米国特許第３，８０４，８４９号明細書

特許文献6：米国特許第４，８８６，８１２号明細書

非特許文献

[0010] 非特許文献1：S. Happeら，「CNS Drugs」，2004年，18(1)巻，p.27-36

非特許文献2：P. G. Crosignani，「Eur. J. Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology」，2006年，125巻，p.152-164

非特許文献3：A. Prikhojanら，「J. Neural Transm.」，2000年，107巻，p.1159-1164

非特許文献4：V. Setolaら，「Mol. Pharmacol.」，2003年，63巻，p.1223-1229

非特許文献5：J. Boschら，「J. Heterocyclic Chem.」，1980年，17巻，p.745-747

発明の概要

発明が解決しようとする課題

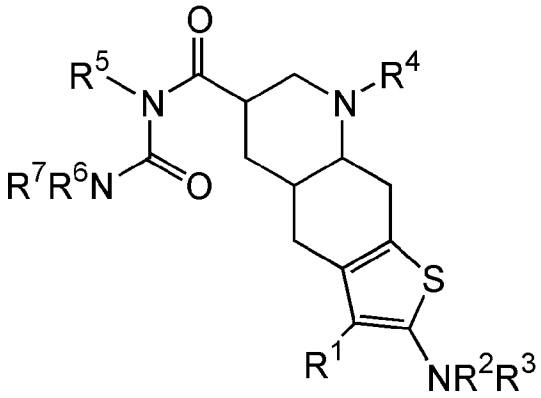
[0011] 本発明の目的は、ドパミンD_2受容体に対して強力な刺激作用を有し、好ましくは５－HT_{2B}受容体刺激作用の軽減された、新規な化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一般式（Ｉ）で表される化合物が、驚くべきことに５－HT_{2B}受容体刺激作用に比べて極めて強力なドパミンD_2受容体刺激作用を有することを見出し、当該知見に基づき本発明を完成するに至った。

[0013] すなわち、本発明は、一般式（Ｉ）：

[化2]



(I)

〔式中、

R^1は、以下のａ）～ｄ）：

ａ）シアノ基、

ｂ）カルバモイル基、

ｃ）C_{2-7}アルコキシカルボニル基、又は

ｄ）カルボキシ基であり；

R^2及びR^3は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-7}アシル基、又はC_{2-7}アルコキシカルボニル基であり；

R^4は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はハロC_{1-6}アルキル基であり；

R^5は、以下のａ）～ｊ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）シクロアルキル基、

ｄ）ベンゾ縮合シクロアルキル基、

ｅ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｆ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｇ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキ

ル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｈ）C_{2-6}アルケニル基、

ｉ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｊ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、以下のａ）～ｋ）：

ａ）水素原子、

ｂ）C_{1-6}アルキル基、

ｃ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｄ）ヘテロシクロアルキル基、

ｅ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｆ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｇ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｈ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｊ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｋ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基であり；

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はヒドロキシC_{1-6}アルキル基を表すか、或いはR^{10}及びR^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成し；

R^{12}及びR^{13}は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、又はアリール基を表すか、或いはR^{12}及びR^{13}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２

個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成する〕

で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩に関する。

[0014] また、本発明は、一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

[0015] また、本発明は、一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有するパーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症の治療又は予防剤に関する。

[0016] また、本発明は、一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有するドパミンD_2受容体アゴニストに関する。

[0017] また、本発明は、一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、Ｌ－ドパ、ドパミンD_2受容体アゴニスト、抗コリン剤、アデノシンA_{2A}受容体拮抗剤、ＮＭＤＡ受容体拮抗剤、モノアミンオキシダーゼＢ阻害剤、ＣＯＭＴ阻害剤、芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤、ドロキシドパ、メレボドパ、スレオドプス、ゾニサミド及び塩酸アマンタジンから選択される少なくとも１種の抗パーキンソン病薬とを組み合わせてなる医薬に関する。

発明の効果

[0018] 本発明の化合物はドパミンD_2受容体に対して強力な刺激作用を有する。また本発明の化合物は５－HT_{2B}受容体に対して軽微な刺激作用しか有さず、高い安全性を有する。従って本発明の化合物はパーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症の治療又は予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0019] 一般式（Ｉ）で表される化合物において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

[0020] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。

[0021] 「C_{1-6}アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキル

基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tertーペンチル基、１ーメチルブチル基、２ーメチルブチル基、１，２ージメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。R^4においては、C_{1-3}アルキル基が好適であり、メチル基がさらに好適である。R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{13}においては、C_{1-3}アルキル基が好適であり、メチル基又はエチル基がさらに好適である。

[0022] 「ハロC_{1-6}アルキル基」とは、１～３個の同種または異種のハロゲン原子で置換された、炭素数１～６のアルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル基、２ーフルオロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２，２，２ートリフルオロエチル基、３，３，３ートリフルオロプロピル基、４，４，４ートリフルオロブチル基などが挙げられる。

[0023] 「ヒドロキシC_{1-6}アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された炭素数１～６のアルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、１ーヒドロキシエチル基、１ーヒドロキシー１，１ージメチルメチル基、２ーヒドロキシエチル基、２ーヒドロキシー２ーメチルプロピル基、３ーヒドロキシプロピル基などが挙げられる。

[0024] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数１～６のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、secーブトキシ基、tertーブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

[0025] 「C_{2-7}アルコキシカルボニル基」とは、（C_{1-6}アルコキシ）ーＣ（Ｏ）ーで表される基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、secーブトキシカルボニル基、tertーブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

[0026] 「C_{1-7}アシル基」とは、ホルミル基又は（C_{1-6}アルキル）ーＣ（Ｏ）ー

で表される基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基などが挙げられる。

[0027] 「シクロアルキル基」とは、３～７員の飽和環状炭化水素を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基が挙げられる。

[0028] 「ベンゾ縮合シクロアルキル基」とは、ベンゼン環と縮合したシクロアルキル基を意味し、例えば、インダン－１－イル基、インダン－２－イル基、テトラヒドロナフタリン－１－イル基などが挙げられる。

[0029] 「ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に－ＮＨ－、－Ｏ－または－Ｓ－を含有し、炭素原子を介して結合する４～７員の飽和複素環基を意味し、例えば、アゼチジン－３－イル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジン－２－イル基、ピロリジン－３－イル基、ピペリジン－２－イル基、ピペリジン－３－イル基、ピペリジン－４－イル基などが挙げられる。

当該ヘテロシクロアルキル基は、必要に応じて、１又は２個のC_{1-6}アルキル基で置換されてもよく、このような置換されたヘテロシクロアルキル基としては、例えば、１－メチルアゼチジン－３－イル基、１－メチルピロリジン－３－イル基、１－メチルピペリジン－４－イル基、１－メチルピペリジン－３－イル基などが挙げられる。

[0030] 「シクロアルキルC_{1-6}アルキル基」としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられ、好ましくは、シクロプロピルメチル基である。

[0031] 「ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基」としては、例えば、１－メチルアゼチジン－３－イルメチル基、１－メチルピペリジン－４－イルメチル基などが挙げられる。

[0032] 「アリール基」とは、C_{6-10}芳香族炭化水素を意味し、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基が挙げられ、好適にはフェニル基である。

[0033] 「ヘテロアリール基」とは、１～５個の炭素原子ならびにＯ、ＮおよびＳ原子からなる群から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有する５～６員の単環式芳香族複素環、あるいは１～９個の炭素原子ならびにＯ、ＮおよびＳ原子からなる群から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有する８～１０員の二環式芳香族複素環を意味し、但し、これらの環は、隣接する酸素原子および／または硫黄原子を含まない。単環式芳香族複素環としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジルおよびピリダジニルなどが挙げられ、好適にはチエニル、イミダゾリル、チアゾリル又はピリジルである。二環式芳香族複素環としては、例えば、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルなどが挙げられる。これらの複素環の全ての位置異性体が考えられる（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジルなど）。

[0034] 「アラルキル基」とは、アリールC_{1-6}アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、１－フェニルエチル基、３－フェニルプロピル基、４－フェニルブチル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。R^5、R^6及びR^7においては、フェニルC_{1-6}アルキル基が好適であり、ベンジル基又はフェネチル基がさらに好適である。

[0035] 「ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基」としては、例えば、２－ピリジルメチル基、３－ピリジルメチル基、４－ピリジルメチル基、２－ピリジルエチル基、３－ピリジルエチル基、４－ピリジルエチル基、２－チエニルメチル基、イミダゾール－１－イルメチル基、２－イミダゾール－３－イルメチル基、２－イミダゾール－１－イルエチル基、３－イミダゾール－１－イルプロピル基、２－チアゾリルメチル基などが挙げられる。

[0036] 「C_{2-6}アルケニル基」とは、少なくとも１個の二重結合を有する直鎖また

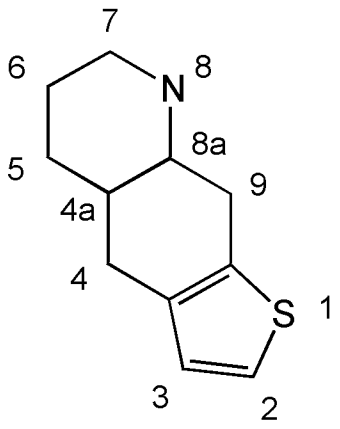
は分岐鎖状の炭素数２～６の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、CH_2＝$CHCH_2$－、CH_2＝$CHCH_2CH_2$－、CH_3CH＝$CHCH_2$－などが挙げられる。

[0037] 「C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基」としては、例えば、２－メトキシエチル基、３－メトキシプロピル基、２－エトキシエチル基、３－エトキシプロピル基などが挙げられる。

[0038] 「環状アミノ基」としては、環内に－ＮＨ－、－Ｏ－または－Ｓ－を含んでもよい、５～７員の飽和環状アミンを意味し、例えば、１－ピロリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、［１，４］ジアゼパン－１－イル基などが挙げられる。

[0039] 一般式（Ｉ）で表される化合物における環原子の位置番号は以下のように付される。

[化3]



[0040] 本明細書の化学名において、「＊」印は不斉炭素原子の相対配置を表す。例えば、１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]尿素（化合物１－２４)は、４ａ、６及び８ａ位の不斉炭素原子が相対配置であることを示す。

[0041] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において１つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がＲ配置の化合物

、Ｓ配置の化合物、およびそれらの任意の組み合せの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、ラセミ固溶体、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物が本発明の範囲に含まれる。本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において幾何学異性が存在する場合、本発明はその幾何学異性体のいずれも包含する。本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物においてアトロプ異性体が存在する場合、本発明はそのアトロプ異性体のいずれも包含する。さらに本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0042] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、塩の形態で存在することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0043] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物のひとつの実施態様において、

R^1は、好ましくはシアノ基であり；

R^2及びR^3は、好ましくは水素原子であり；

R^4は、好ましくは水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、さらに好ましくはメチル基であり；

R^5は、好ましくは以下のａ）～ｈ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハ

ロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{2-6}アルケニル基、

ｇ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｈ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

さらに好ましくは、R^5は、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｅ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｆ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

なおさらに好ましくは、R^5は、以下のａ）～ｄ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｃ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｄ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり；

R^6は、好ましくは水素原子であり；

R^7は、好ましくは以下のａ）～ｉ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｇ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｈ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基であり、

さらに好ましくは、R^{7}は、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｅ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｆ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

なおさらに好ましくは、R^{7}は、以下のａ）～ｄ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキ

ル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、又は

ｄ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

特に好ましくは、R^7は、以下のａ）～ｂ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、又は

ｂ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基であり；

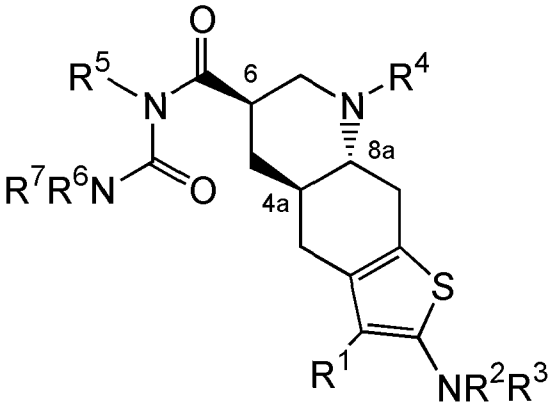
R^{10}及びR^{11}は、好ましくは、それぞれ独立してC_{1-6}アルキル基を表すか、またはR^{10}及びR^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成し；あるいは

R^{12}及びR^{13}は、好ましくは、それぞれ独立してC_{1-6}アルキル基を表すか、またはR^{12}及びR^{13}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成する。

[0044] 一般式（Ｉ）で表される化合物のひとつの実施態様において、

一般式（Ｉ）で表される化合物は、好ましくは一般式(II)：

[化4]

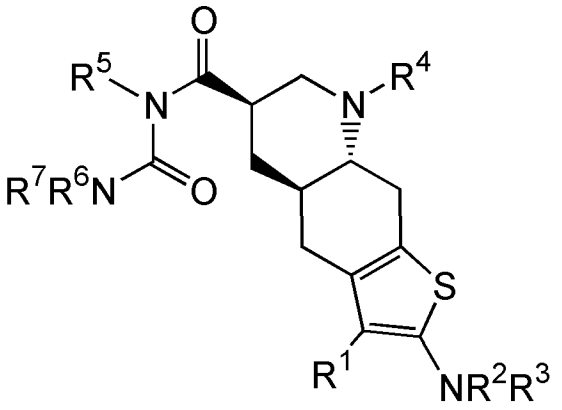


(II)

〔式中、４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン環の４ａ位、６位及び８ａ位の立体配置が相対配置で表される〕で表される化合物であり、

さらに好ましくは、一般式（Ｉ）で表される化合物は、一般式(III)：

[化5]



(III)

〔式中、４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン環の４ａ位、６位及び８ａ位の立体配置が絶対配置で表される〕で表される化合物である。

[0045] 本発明の好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基である。

[0046] 本発明のさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子である。

[0047] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基である。

[0048] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^6は、水素原子であり、

R^7は、以下のａ）～ｉ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｇ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｈ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基である。

[0049] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^5は、以下のａ）～ｈ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{2-6}アルケニル基、

ｇ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｈ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

R^6は、水素原子であり、

R^7は、以下のａ）～ｉ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｇ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｈ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基である。

[0050] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^5は、以下のａ）～ｈ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置

換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{2-6}アルケニル基、

ｇ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｈ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

R^6は、水素原子であり、

R^7は、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｅ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｆ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基である。

[0051] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、メチル基であり、

R^5は、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置

換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

e）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

f）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

R^6は、水素原子であり、

R^7は、以下のa）～d）：

a）C_{1-6}アルキル基、

b）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

c）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、又は

d）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基である。

[0052] 本発明のなおさらに好ましい実施態様では、

R^1は、シアノ基であり、

R^2及びR^3は、水素原子であり、

R^4は、メチル基であり、

R^5は、以下のa）～d）：

a）C_{1-6}アルキル基、

b）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

c）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

d）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

R^6は、水素原子であり、

R^7は、以下のa）～b）：

a）C_{1-6}アルキル基、又は

b）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基である。

[0053] 本発明の好ましい実施態様の具体例は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬理学的に許容される塩である：

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素(化合物１－１)；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]尿素(化合物１－３)；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[３－(ジメチルアミノ)－２，２－ジメチルプロピル]－１－エチル尿素(化合物１－４)；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－エチル－１－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]尿素(化合物１－６)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]尿素(化合物１－２４)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(２－フェニルエチル)尿素(化合物１－３０)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(３－メチルブチル)尿素(化合物１－４３)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ピペリジン－１－イル)エチル]尿素(化合物１－４６)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(２，２－ジメチルプロピル)尿素(化合物１－５６)；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素(化合物１－５７)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－メチルプロピル]－１－プロピル尿素(化合物１－８２)；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－エチルブチル]－１－エチル尿素(化合物１－８４)；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－(シクロプロピルメチル)－３－[３－(ジメチルアミノ)－２，２－ジメチルプロピル]尿素（化合物１－１０４）；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]－１

ーエチル尿素（化合物１－１０５）；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[１－(ジメチルアミノ)－２－メチルプロパン－２－イル]－１－エチル尿素（化合物１－１０６）；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－エチルブチル]－１－エチル尿素（化合物１－１０７）；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－エチル尿素（化合物１－１０８）；及び

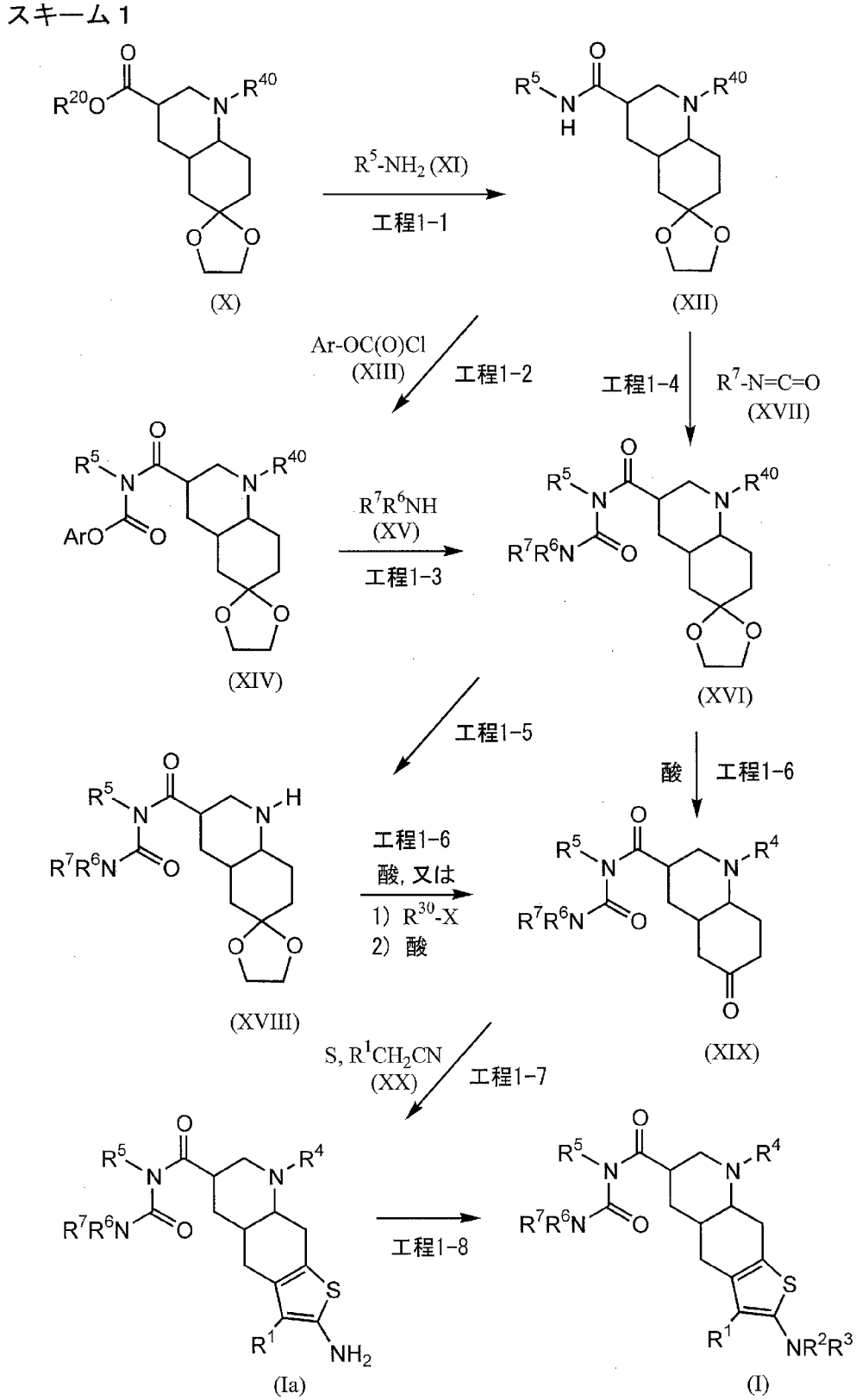
１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－(シクロプロピルメチル)－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]尿素（化合物１－１０９）。

[0054] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、スキーム１～２に示す方法により製造することができる。

[0055]

[化6]

スキーム1



（式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7は前記と同義であり、R20は

C_{1-6}アルキルであり、R^{30}はハロC_{1-6}アルキルであり、Ｘはヨウ素、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基を表し、R^{40}はC_{1-6}アルキル又はベンジルであり、Ａｒはフェニル、２－クロロフェニル、４－ニトロフェニルなどのアリールを表す。）

[0056] 工程１－１

エステル誘導体（X）を適切な溶媒中、アルカリ加水分解することにより、カルボン酸誘導体が得られる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などが挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１０分～２４時間である。

カルボン酸誘導体を、不活性溶媒中、縮合剤の存在下にアミン（XI）と縮合させることにより、アミド誘導体（XII）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩、アジ化ジフェニルホスホリル、４－(４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル)－４－メチルモルホリニウム塩酸塩などが挙げられる。その反応温度は通常、－２０℃～１００℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１０分～２４時間である。

また、アミド誘導体（XII）は、カルボン酸を常法に従ってその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、ベンゾトリアゾール－１－イルエステル、４－ニトロフェニルエステル、２，５－ジオキサピロリジンエステルなど）に変換後、適切な溶媒中、塩基の存在下または非存在下にアミン（XI）またはその塩と縮合させることによっても得ることができる。この縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、Ｎ，

Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリンなどが挙げられる。その反応温度は通常、－２０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１時間～２４時間である。

また、アミド誘導体（XII）は、エステル誘導体（X）とアミン（XI）とを、適切な溶媒中、マイクロ波を照射させることによっても得ることができる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば、エタノール、２－プロパノール、およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。その反応温度は通常、１００℃～２５０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１時間～２４時間である。

[0057] 工程１－２

アミド誘導体（XII）とクロロギ酸アリール（XIII）とを、不活性溶媒中、塩基の存在下に反応させることにより、アリールカルバメート誘導体（XIV）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどが挙げられる。塩基としては、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどが挙げられる。その反応温度は通常、－７８℃～５０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１５分～２４時間である。

[0058] 工程１－３

アリールカルバメート誘導体（XIV）を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下にアミン（XV）またはその塩と反応させることにより、アシルウレア誘導体（XVI）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、２－プロパノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、１，４－ジオキサンおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン

、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリンなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～１５０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１５分～２４時間である。

[0059] 工程１－４

アミド誘導体（XII）を、不活性溶媒中、金属触媒および配位子の存在下または非存在下にイソシアネート（XVII）と反応させることにより、アシルウレア誘導体（XVI）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよびそれらの混合溶媒等が挙げられる。金属触媒としては、例えば、塩化第一銅、塩化第二銅、臭化第一銅、ヨウ化第一銅などが挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリパラトリルホスフィンなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～１２０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１５分～２４時間である。

[0060] 工程１－５

R^{40}がベンジル基であるアシルウレア誘導体（XVI）のベンジル基を、適切な溶媒中、水素雰囲気下、金属触媒の存在下に除去することにより、オクタヒドロ－１Ｈ－キノリン誘導体（XVIII）が得られる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが挙げられる。金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、酸化白金などが挙げられる。その反応温度は通常、室温～８０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、３０分～１２時間である。

[0061] 工程１－６

R^4がC_{1-6}アルキルである６－オキソデカキノリン誘導体（XIX）及びR^4が水素である６－オキソデカキノリン誘導体（XIX）は、それぞれR^{40}がC_{1-6}アルキルであるケタール誘導体（XVI）及び（XVIII）を適切な溶媒中、酸加水分解することにより得られる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば

、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられる。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、リン酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。その反応温度は通常、－５０℃～１００℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１０分～２４時間である。

又、R^4がハロC_{1-6}アルキルである６－オキソデカキノリン誘導体（XIX）は、ケタール誘導体（XVIII）を不活性溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤（R^{30}-X）と反応させ、続いて上記と同様にケタール環を酸加水分解することにより得られる。アルキル化反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、塩化メチレンなどが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１時間～２４時間である。

[0062] 工程１－７

６－オキソデカキノリン誘導体（XIX）と化合物（XX）と硫黄とを、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に反応させることにより、オクタヒドロチエノキノリン誘導体（Ia）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、１，４－ジオキサンなどが挙げられる。塩基としては、モルホリン、ピペリジン、トリエチルアミンなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１５分～２４時間である。

[0063] 工程１－８

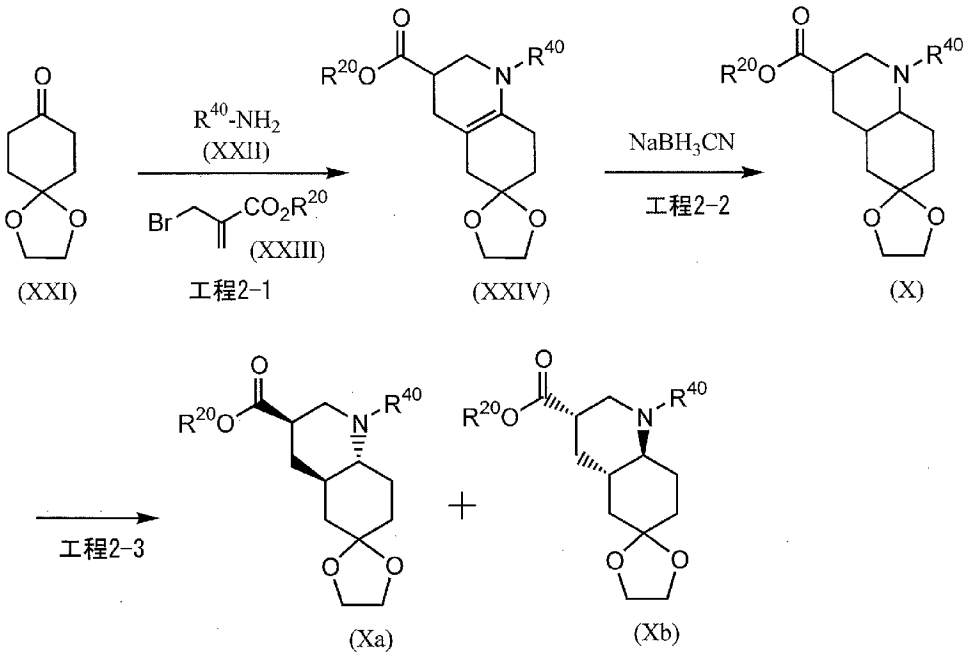
オクタヒドロチエノキノリン誘導体（Ia）を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下にアシル化剤と反応させることにより、アシルアミド誘導

体（I）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、塩化メチレン、ベンゼンなどが挙げられる。アシル化剤としては、例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物などが挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリンなどが挙げられる。その反応温度は通常、０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１５分～２４時間である。

又、R^2が水素であり、R^3がR_{2-7}アルコキシカルボニルであるオクタヒドロチエノキノリン誘導体（I）は、オクタヒドロチエノキノリン誘導体（Ia）を、不活性溶媒中、１，１’－カルボニルジイミダゾールと反応させ、続いてC_{1-6}アルコールと反応させることにより得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレンなどが挙げられる。その反応温度は通常、－２０℃～６０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１時間～４８時間である。

[0064] [化7]

スキーム２



（式中、R^{20}及びR^{40}は前記の通りである。）

[0065] 工程２－１

１，４－シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール（XXI）、アミン（XXII）、および２－（ブロモメチル）アクリル酸エステル（XXIII）を、不活性溶媒中で縮合させることにより化合物（XXIV）が得られる。本反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼンなどが挙げられる。その反応温度は通常、－５０℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１時間～２４時間である。

[0066] 工程２－２

化合物（XXIV）を、適切な溶媒中、酸の存在下にシアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元させることにより、化合物（X）が得られる。本反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、１，４－ジオキサンおよびそれらの混合溶媒などが挙げられる。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、酢酸などが挙げられる。その反応温度は通常、－５０℃～５０℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常、１０分～１２時間である。

[0067] 工程２－３

化合物（X）を、結晶化による光学分割法（例えば、優先晶出法、ジアステレオマー塩法、包接錯体法および優先富化など）、酵素反応法またはキラルカラムクロマトグラフィーを用いた直接光学分割法を実施することにより、光学活性化合物（Xa）および(Xb)が得られる。

キラルカラムクロマトグラフィーを用いた直接光学分割法に用いられるキラルカラムとしては、例えば、キラルパック（登録商標）ＡＹ－Ｈカラム、ＡＤ－Ｈカラム、ＩＡカラム（ダイセル化学工業）などが挙げられる。溶出溶媒としては、ヘキサン、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ジエチルアミンおよびそれらの混合溶媒などが挙げられ、その溶出速度は０．５ｍＬ／ｍｉｎ～１０ｍＬ／ｍｉｎである。溶出温度は通常、１０℃～６０℃であり、検出波長は２００ｎｍ～２７０ｎｍである。

[0068] 上記に示したスキームは、本発明の化合物またはその製造中間体を製造するための方法のいくつかの例示であり、当業者には容易に理解され得るようにこれらのスキームの様々な改変が可能である。

[0069] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物、および当該化合物を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

[0070] このようにして製造される本発明の化合物は、優れたドパミンD_2受容体刺激作用を有するのでドパミンD_2受容体が介在する種々の疾患の治療または予防薬として有用である。例えば、本発明の化合物は、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群、高プロラクチン血症等の治療または予防薬として有用であり、特にパーキンソン病の治療または予防薬として有用である。

[0071] また、本発明の化合物は、必要に応じて、他の抗パーキンソン病薬と組み合わせて使用してもよい。このような他の抗パーキンソン病薬としては、例えば、Ｌ－ドパ；ドパミンD_2受容体アゴニスト（カベルゴリン、メシル酸ブロモクリプチン、テルグリド、塩酸タリペキソール、塩酸ロピニロール、メシル酸ペルゴリド、塩酸プラミペキソール、ロチゴチン、アポモルフィンなど）；抗コリン剤（例えば、プロフェナミン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸マザチコール、ピペリデン、塩酸ピロヘプチン、塩酸メチキセンなど）；アデノシンA_{2A}受容体拮抗剤（例えば、イストラデフィリンなど）；ＮＭＤＡ受容体拮抗剤（例えば、ブジピンなど）；モノアミンオキシダーゼＢ阻害剤（例えば、塩酸セレギリン、メシル酸ラサギリン、メシル酸サフィナミドなど）；ＣＯＭＴ阻害剤（エンタカポンなど）；芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害剤（カルビドパ、ベンセラジドなど）；ドロキシドパ、メレボドパ、スレオドプス；ゾニサミド；塩酸アマンタジンなどが挙げられる。

[0072] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される

塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

[0073] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩及び少なくとも１つの医薬品添加物を用いて調製される。これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調製することができる。

[0074] 一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合、成人１日当たり、約０．１ｍｇ～約３００ｍｇの範囲、好ましくは約０．５ｍｇ～約３０ｍｇの範囲で、非経口投与の場合は、成人１日当たり約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇの範囲、好ましくは約０．０５ｍｇ～約１０ｍｇの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

[0075] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、他の抗パーキンソン病薬とを組み合わせてなる医薬は、これらの有効成分を一緒に含有する製剤、またはこれらの有効成分の各々を別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々にまたは同時に投与することができる。また、別々に製剤化した場合、それらの製剤を使用時に希釈剤などを用いて混合し、同時に投与することができる。

[0076] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、他の抗パーキンソン病薬とを組み合わせてなる医薬は、好ましくはパーキンソン病、レストレスレッグス症候群、高プロラクチン血症等の治療ま

たは予防薬として、特にパーキンソン病の治療または予防薬として使用される。

[0077] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、他の抗パーキンソン病薬とを組み合わせてなる医薬において、薬剤の配合比は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

[0078] 本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

実施例

[0079] 参考例１－１

１’－メチル－２’，３’，４’，５’，７’，８’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル

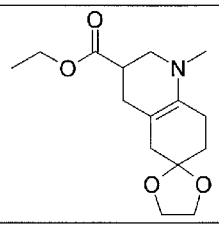
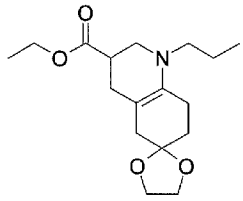
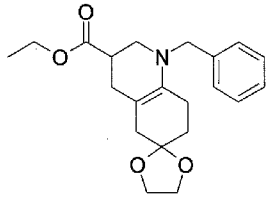
２－（ブロモメチル）アクリル酸エチル(20.42g)およびトルエン(320mL)の混合物に、氷冷撹拌下にて４０％メチルアミン－メタノール溶液（24.1mL）およびトルエン（80mL）の混合物を滴下して、３分間撹拌した。この混合物に、同条件下にて１，４－シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール（14.00g）およびトルエン（100mL）の混合物を加え、ディーン・スターク装置で４．５時間加熱還流した。室温に冷却し、混合物をセライト（登録商標）層を通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－４０％酢酸エチル／ヘキサン，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(22.92g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm： 1.20-1.35(4H, m), 1.70-1.85(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.15-2.35(4H, m), 2.60(3H, s), 2.75-3.00(2H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.85-4.05(4H, m), 4.15(2H, q, J=7.1Hz)

[0080] メチルアミンの代わりに対応するアミンを用い参考例１－１と同様の方法により、参考例１－２～参考例１－３を合成した。これらを表１に示した。

[0081]

[表1]

参考例	構造式	参考例	構造式
1-1		1-3	
1-2			

[0082] 参考例１－２～参考例１－３の物性値を以下に示した。

[0083] 参考例１－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.35(4H, m), 1.80-1.90(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.15-2.50(5H, m), 2.65-2.80(1H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.90-4.20(7H, m), 7.20-7.40(5H, m)

[0084] 参考例１－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.35-1.60(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.10-2.40(5H, m), 2.65-2.90(3H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.25(1H, m), 3.90-4.05(4H, m), 4.14(2H, q, J=7.1Hz)

[0085] 参考例２－１

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*）－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル

１’－メチル－２’，３’，４’，５’，７’，８’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例１－１）（22.92g)、テトラヒドロフラン（260mL）およびメタノール(65mL)の混合物に、氷冷撹拌下にて4mol/L塩化水素－ジオキサン溶液（21.4mL）、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（6.14g）を加え、１０分間撹拌

した。混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分取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た後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－２２％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(8.33g)を得た。構造式を表２に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.30(4H, m), 1.30-1.75(6H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.17(1H, t, J=11.6Hz), 2.30(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.93(4H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz)

[0086] １’－メチル－２’，３’，４’，５’，７’，８’－ヘキサヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチルの代わりに対応するエナミンを用い参考例２－１と同様の方法により、参考例２－２～参考例２－３を合成した。これらの構造式を表２に示した。

[0087] 参考例２－２～参考例２－３の物性値を以下に示した。

[0088] 参考例２－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.30(4H, m), 1.35-1.95(8H, m), 2.05-2.25(2H, m), 2.50-2.65(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.25(1H, d, J=13.9Hz), 3.95(4H, s), 4.00-4.15(3H, m), 7.15-7.40(5H, m)

[0089] 参考例２－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(1H, dd, J=24.9, 12.5Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.70(7H, m), 1.75-1.85(2H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.31(1H, t, J=11.4Hz), 2.40-2.55(1H, m), 2.55-2.70(2H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.93(4H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz)

[0090] 参考例２－４

(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－エチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル

(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－ベンジルオクタヒドロ－１’Ｈ－ス

ピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例２－２）(200mg)およびエタノール(4.0mL)の混合物に、１０％パラジウムカーボン粉末（86mg）を加え、水素雰囲気下室温にて１２時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）層を通して濾過し、濾液を減圧下濃縮して(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル(154mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.25-1.55(4H, m), 1.55-1.70(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.73(1H, t, J=12.0Hz), 3.25-3.35(1H, m), 3.94(4H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz)

[0091] （３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル(154mg)およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(2.8mL)の混合物に、炭酸カリウム(184mg)次いでヨードエタン(0.053mL)を加え、室温にて１８時間撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、表題化合物(157mg)を得た。構造式を表２に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.17(1H, dd, J=24.9, 12.4Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.50(2H, m), 1.50-1.75(3H, m), 1.75-1.95(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.32(1H, t, J=11.6Hz), 2.55-2.75(2H, m), 2.75-2.90(1H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.93(4H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz)

[0092]

[表2]

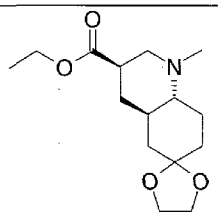
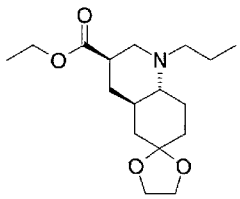
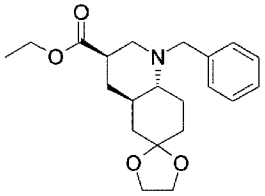
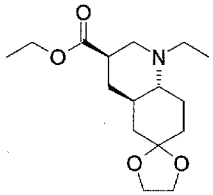
参考例	構造式	参考例	構造式
2-1		2-3	
2-2		2-4	

表２における参考例2-1～2-4の構造式は相対配置を示す。

[0093] 参考例３

（３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ）－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*）－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例２－１）（14.4g）をキラルパック（登録商標）ＡＹ－Ｈ（ダイセル化学工業）カラム（２５０ｍｍ×２０ｍｍＩ．Ｄ．）を用い、以下の条件：

溶媒系；ヘキサン：エタノール：ジエチルアミン＝５０：５０：０．１（Ｖ／Ｖ）

検出波長；２２０ｎｍ

流速；５．０ｍＬ／ｍｉｎ

カラムオーブン温度；４０℃

にてクロマトを繰り返し、第２溶出成分のピークを集め、濃縮することによって表題化合物(6.9g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm： 1.10-1.30(4H, m), 1.30-1.75(6H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.17(1H, t, J=11.6Hz), 2.30(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.93(4H, s), 4.12(2H,

q, J=7.1Hz)

$[\alpha]_D^{29}$＝-11.50° (c=1.06, MeOH)

[0094] 参考例４－１

(３'Ｒ, ４'ａＲ, ８'ａＲ)－１'－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－カルボキサミド

(３'Ｒ, ４'ａＲ, ８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－カルボン酸エチル（参考例３）(1.995g)およびエタノール(35mL)の混合物に、室温撹拌下、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(7.06mL)を加え、８０℃に昇温して１．５時間撹拌した。氷冷後、6mol/L塩酸(5.88mL)を加えて中和した。混合物を減圧下濃縮して(３'Ｒ, ４'ａＲ, ８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－カルボン酸を得た。

(３'Ｒ, ４'ａＲ, ８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－カルボン酸、１－プロピルアミン(0.638mL)、トリエチルアミン (2.16mL)および塩化メチレン(54mL)の混合物に、室温撹拌下、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.19g)、次いで１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(1.49g)を加え、１１時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）層に通し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル, グラジエント溶出）で精製して表題化合物(1.812g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.25-1.70(9H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.30-5.50(1H, m)

$[\alpha]_D^{28}$＝-8.00° (c=0.30, MeOH)

[0095] 参考例４－４

(３'Ｒ, ４'ａＲ, ８'ａＲ)－Ｎ－[(１Ｓ)－２, ３－ジヒドロ－１Ｈ－イン

デン－１－イル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド

（３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例３）(100mg)およびエタノール(35mL)の混合物に、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.42mL)を加え、室温にて２時間撹拌した。反応混合物に1mol/L塩酸(0.42mL)を加えて中和した。混合物を減圧下濃縮して(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸を得た。

（３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸、（１Ｓ)－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－アミン(64mg)および塩化メチレン(1mL)の混合物に、室温撹拌下、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg)、次いで１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(85mg)を加え、１２時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）層に通し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－７％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(105mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.50 (3H, m), 1.50-1.85 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-3.05 (3H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m)

$[\alpha]_D^{29}$＝-75.00° (c=0.21, MeOH)

[0096] （３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－Ｎ－[(１Ｓ)－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例４－４）(3mg)およびアセトニトリル(1.2mL)の混合物を、50℃に昇温して加熱溶解した後、室温にて6日間静置して単結晶を得た。得られた単結晶のＸ線結晶解析に

より、参考例４－４の絶対配置を決定した。

[0097] （３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－Ｎ－[(１Ｓ)－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例４－４）の絶対配置が確定したことから、その出発物質である(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例３）も同じ立体配置を有することが明らかになった。

[0098] 参考例４－５

(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例２－１）(16.67g)およびエタノール(39mL)の混合物に水浴下、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(58.8mL)を加え、同温度にて１時間撹拌した。氷塩浴で冷却後、6mol/L塩酸(49mL)を加えて中和した。混合物を減圧下濃縮して(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸を得た。

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸、１－プロピルアミン(5.32mL)、トリエチルアミン（9.01mL)および塩化メチレン(131mL)の混合物に、室温撹拌下、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール(9.9g)、次いで１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩(12.4g)を加え、１４時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）層に通し、濾液を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエ

ント溶出）で精製して表題化合物(16.18g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.90(11H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.35-5.50(1H, m)

[0099] （３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチルおよび１－プロピルアミンの代わりに対応するデカヒドロキノリン－３－カルボン酸エステルおよびアミンを用い参考例４－１または参考例４－５と同様の方法により、参考例４－２～参考例４－３、参考例４－６～参考例４－３３を合成した。これらを表３に示した。

[0100]

[表3]

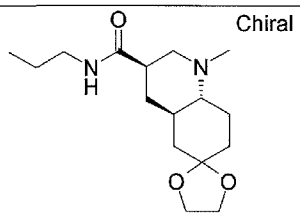
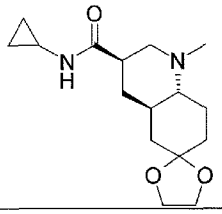
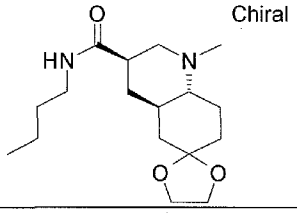
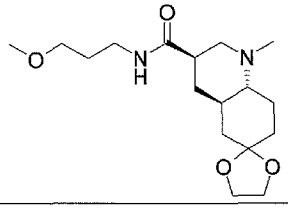
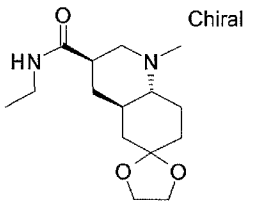
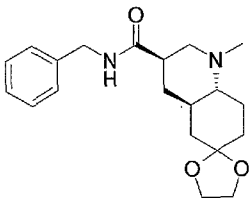
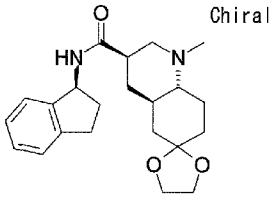
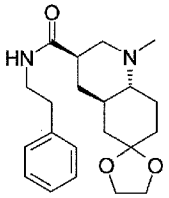
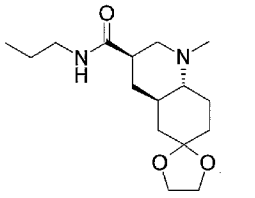
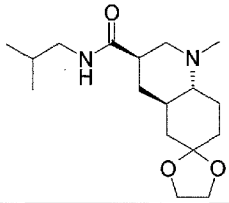
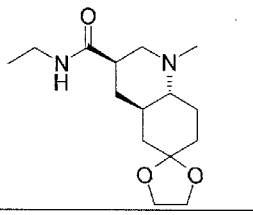
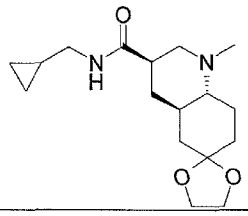
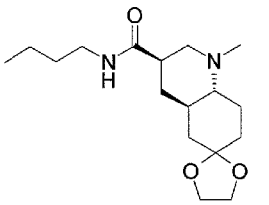
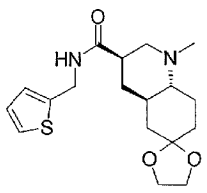
参考例	構造式	参考例	構造式
4-1		4-8	
4-2		4-9	
4-3		4-10	
4-4		4-11	
4-5		4-12	
4-6		4-13	
4-7		4-14	

表３（続き）

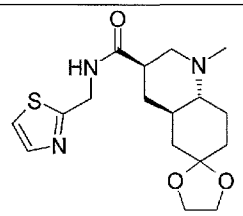
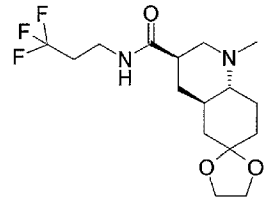
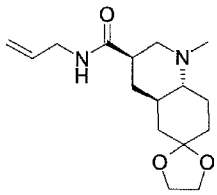
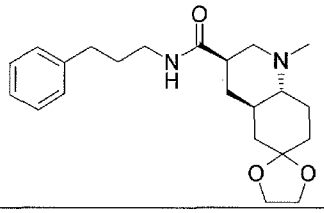
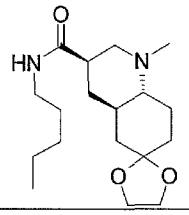
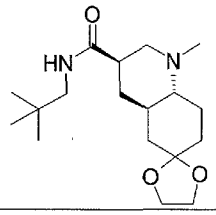
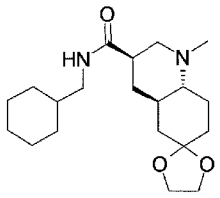
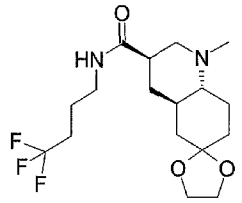
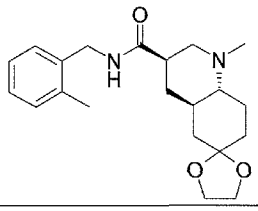
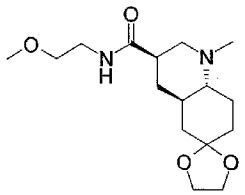
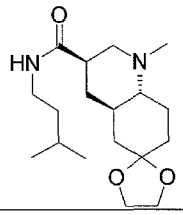
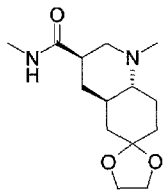
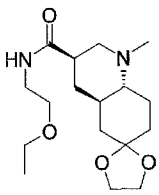
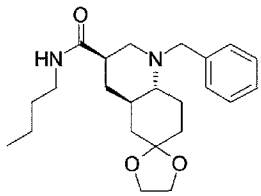
参考例	構造式	参考例	構造式
4-15		4-22	
4-16		4-23	
4-17		4-24	
4-18		4-25	
4-19		4-26	
4-20		4-27	
4-21		4-28	

表３（続き）

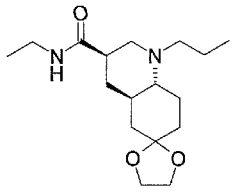
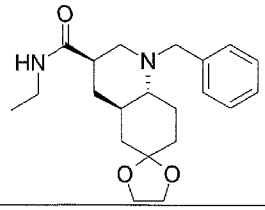
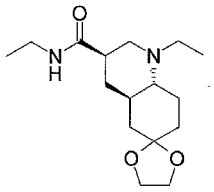
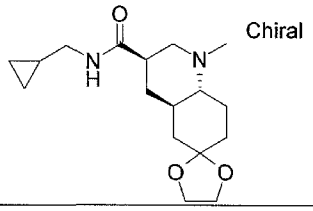
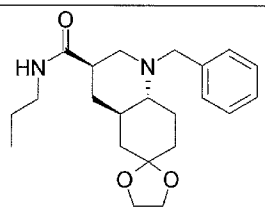
参考例	構造式	参考例	構造式
4-29		4-32	
4-30		4-33	
4-31			

表３における参考例4-1～4-4及び4-33の構造式は絶対配置を示し、参考例4-5～4-32の構造式は相対配置を示す。

[0101] 参考例４－２～参考例４－３、参考例４－６～参考例４－３３の物性値を以下に示した。

[0102] 参考例４－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=8Hz), 1.20-1.90(11H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.50(6H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.30-5.50(1H, m)

[0103] 参考例４－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.13(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.90(9H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.35-2.50(1H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.39(1H, brs)

$[\alpha]_D^{27}$＝-20.25° (c=0.32, MeOH)

[0104] 参考例４－６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.08-1.17(3H, m), 1.20-1.90(9H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.38-2.50(1H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.20-3.4

1(2H, m), 3.93(4H, s), 5.38(1H, brs)

[0105] 参考例４－７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=8Hz), 1.20-1.90(11H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.50(6H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.30-5.50(1H, m)

[0106] 参考例４－８

MS(ESI, m/z):295(M+H)+

[0107] 参考例４－９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.21-1.87(11H, m), 2.01-2.10(1H, m), 2.19-2.33(4H, m), 2.39-2.51(1H, m), 2.92-3.04(1H, m), 3.28-3.40(5H, m), 3.44-3.51(2H, m), 3.93(4H, s), 6.14(1H, brs)

[0108] 参考例４－１０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.90(8H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.25-2.40(4H, m), 2.40-2.60(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.10-3.30(1H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.30-4.55(2H, m), 5.65-5.80(1H, m), 7.20-7.40(5H, m)

[0109] 参考例４－１１

MS(ESI, m/z):359(M+H)+

[0110] 参考例４－１２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.25-1.46(3H, m), 1.48-1.85(7H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.54(1H, m), 2.90-3.03(1H, m), 3.03-3.12(2H, m), 3.90-3.98(4H, m), 5.35-5.55(1H, m)

[0111] 参考例４－１３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.10-0.25(2H, m), 0.40-0.60(2H, m), 0.85-1.00(1H, m), 1.20-1.90(9H, m), 1.95-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.80-4.00(4H, m), 5.40-5.60(1H, m)

[0112] 参考例４－１４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25-1.45(3H, m), 1.45-1.70(4H, m), 1.70-1.85(2

H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.25-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.50-4.70(2H, m), 5.75-5.90(1H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.20-7.25(1H, m)

[0113] 参考例４－１５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.25-2.35(4H, m), 2.50-2.65(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.75(2H, ddd, J=18.4, 16.3, 5.6Hz), 6.25-6.35(1H, m), 7.30(1H, d, J=3.3Hz), 7.71(1H, d, J=3.3Hz)

[0114] 参考例４－１６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.80-4.00 (6H, m), 5.00-5.30 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, brs), 5.70-6.00 (1H, m)

[0115] 参考例４－１７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.89(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.70(12H, m), 1.70-1.85(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.35-5.50(1H, m)

[0116] 参考例４－１８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.80(2H, m), 1.05-1.90(18H ,m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.35-5.55(1H, m)

[0117] 参考例４－１９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20-2.40 (7H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.80-4.00 (4H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m)

[0118] 参考例４－２０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.70(10H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.30-5.45(1H, m)

[0119] 参考例４－２１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20(3H, t, J=7.0Hz), 1.25-1.90(9H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.35-3.55(6H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.75-5.95(1H, m)

[0120] 参考例４－２２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.46(3H, m), 1.46-1.90(6H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.15-2.55(7H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.50(2H, q, J=6.4Hz), 3.85-4.00(4H, m), 5.65-5.80(1H, m)

[0121] 参考例４－２３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.90(11H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.22(1H, t, J=11.2Hz), 2.28(3H, s), 2.33-2.46(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.00(1H, m), 3.28(2H, q, J=6.8Hz), 3.85-4.05(4H, m), 5.30-5.50(1H, m), 7.14-7.24(3H, m), 7.24-7.34(2H, m)

[0122] 参考例４－２４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.89(9H, s), 1.25-1.85(9H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.05(2H, d, J=6.3Hz), 3.94(4H, s), 5.35-5.50(1H, m)

[0123] 参考例４－２５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25-1.47(3H, m), 1.47-1.70(4H, m), 1.70-1.90(4H, m), 2.00-2.20(3H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.50-5.75(1H, m)

[0124] 参考例４－２６

MS(ESI, m/z):313(M+H)+

[0125] 参考例４－２７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25-1.70(7H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.80(3H, d, J=4.8Hz), 2.90-3.05(1H, m), 3.90-4.00(4H, m), 5.35-5.50(1H, m)

[0126] 参考例４－２８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.77(11H, m), 1.78-1.93(2H, m), 2.13-2.24(2H, m), 2.27-2.39(1H, m), 2.87-2.97(1H, m), 3.06-3.25(3H, m), 3.88-4.01(4H, m), 4.04-4.13(1H, m), 5.20-5.36(1H, m), 7.17-7.36(5H, m)

[0127] 参考例４－２９

MS(ESI, m/z):311(M+H)+

[0128] 参考例４－３０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90-1.05(3H, m), 1.05-1.20(3H, m), 1.25-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.30-2.50(2H, m), 2.60-2.90(2H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 5.41(1H, brs)

[0129] 参考例４－３１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.95(11H, m), 2.10-2.25(2H, m), 2.25-2.40(1H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.05-3.25(3H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.10(1H, d, J=13.8Hz), 5.25-5.40(1H, m), 7.15-7.35(5H, m)

[0130] 参考例４－３２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.07(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.78(7H, m), 1.79-1.93(2H, m), 2.13-2.25(2H, m), 2.27-2.39(1H, m), 2.88-2.99(1H, m), 3.10-3.31(3H, m), 3.87-4.00(4H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.17-5.39(1H, m), 7.16-7.36(5H, m)

[0131] 参考例４－３３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.10-0.25(2H, m), 0.40-0.60(2H, m), 0.80-1.00(1H, m), 1.20-1.48(3H, m), 1.48-1.70(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.35(4H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.05-3.14(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 5.49(1H, brs)

$[\alpha]_D^{27}$＝-18.52° (c=0.30, MeOH)

[0132] 参考例５－１

(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチル－Ｎ－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド

（３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例３）(100mg)および１－(２－アミノエチル)ピロリジン(0.22mL)の混合物を撹拌しながらマイクロ波を照射し、２１０℃で１２時間加熱した。混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１０％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(73mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.24-1.46(3H, m), 1.48-1.70(4H, m), 1.70-1.86(6H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.23-2.33(1H, m), 2.29(3H, s), 2.43-2.53(5H, m), 2.53-2.60(2H, m), 2.94-3.01(1H, m), 3.28-3.37(2H, m), 3.90-3.97(4H, m), 6.05-6.18(1H, m)

[0133] 参考例５－２

(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボン酸エチル（参考例２－１）(2.053g)および(３－アミノプロピル)ジメチルアミン(4.44mL)の混合物を撹拌しながらマイクロ波を照射し、２１０℃で１０時間加熱した。混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１０％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(2.557g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.90(11H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.15-2.55(13H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 7.35-7.50(1H, m)

[0134] （3’R*，4’aR*，8’aR*)－1’－メチルオクタヒドロ－1’H－スピロ[1，3－ジオキソラン－2，6’－キノリン]－3’－カルボン酸エチル（参考例２－１）および(３－アミノプロピル)ジメチルアミンの代わりに対応するデカヒドロキノリン－３－カルボン酸エステルおよびアミンを用い参考例５－２と同様の方法により、参考例５－３～参考例５－８を合成した。これらを表４に示した。

[0135] [表4]

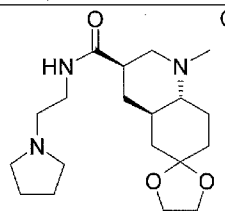
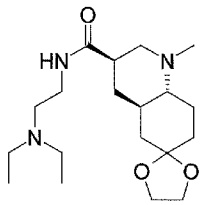
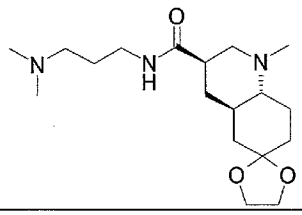
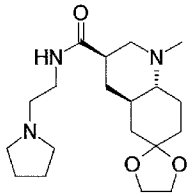
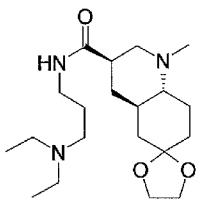
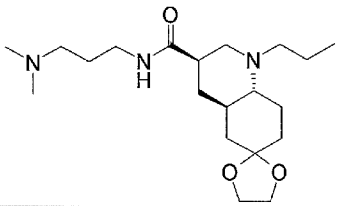
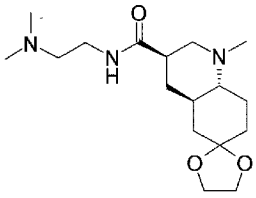
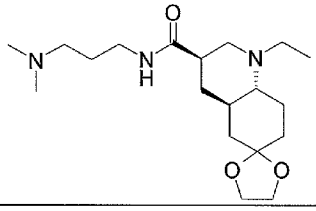
参考例	構造式	参考例	構造式
5-1		5-5	
5-2		5-6	
5-3		5-7	
5-4		5-8	

表４における参考例5-1の構造式は絶対配置を示し、参考例5-2～5-8の構造式は相対配置を示す。

[0136] 参考例５－３～参考例５－８の物性値を以下に示した。

[0137] 参考例５－３

MS(ESI, m/z):368(M+H)+

[0138] 参考例５－４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.90(8H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.35(11H, m), 2.38(2H, t, J=6.4Hz), 2.42-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 6.00-6.15(1H, m)

[0139] 参考例５－５

MS(ESI, m/z):354(M+H)+

[0140] 参考例５－６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.24-1.87(13H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.22-2.35(1H, m), 2.29(3H, s), 2.41-2.62(7H, m), 2.94-3.02(1H, m), 3.27-3.37(2H, m), 3.89-3.98(4H, m), 6.05-6.18(1H, m)

[0141] 参考例５－７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.70(9H, m), 1.70-1.90(3H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.20-2.25(7H, m), 2.30-2.55(5H, m), 2.55-2.70(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 7.35-7.45(1H, m)

[0142] 参考例５－８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.98(3H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.50(3H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.70-1.90(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.50(4H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.75-2.90(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 7.30-7.45(1H, m)

[0143] 参考例６－１

Ｎ－{[(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸フェニル

（３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例４－１）(1.816g)およびテトラヒドロフラン(31mL)の混合物に、－４２℃にて1mol/Lナトリウムヘキサメチルジシラジド－テトラヒドロ

フラン溶液（7.97mL)を加えた。同温度にて２０分撹拌した後、混合物にクロロギ酸フェニル(0.999mL)を加えて１．５時間撹拌した。室温に昇温した後、水および酢酸エチルを加えた。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(2.402g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.15-1.50(3H, m), 1.50-1.85(7H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.3Hz), 2.95-3.05(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.80-3.95(6H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.50(2H, m)

[0144] 参考例６－５

Ｎ－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸フェニル

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例４－５）(539mg)およびテトラヒドロフラン(3.6mL)の混合物に、－２０℃にて1mol/Lナトリウムヘキサメチルジシラジド－テトラヒドロフラン溶液（2.4mL）を加えた。同温度にて２０分撹拌した後、混合物にクロロギ酸フェニル(0.298mL)を加えて１時間撹拌した。室温に昇温した後、水および酢酸エチルを加えた。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－９％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(622mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.6Hz), 1.10-1.50(3H, m), 1.50-1.85(7H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.28(3H, s), 2.38(1H, t, J=10.8Hz), 2.90-3.10(1H, m), 3.65-4.00(7H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.20-7.35(1H, m), 7.35-7.50(2H, m)

[0145] （３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ）－１’－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミドおよびクロロギ酸フェニルの代わりに対応するアミドおよびクロロギ酸アリールを用い参考例６－１または参考例６－５と同様の方法により、参考例６－２～参考例６－４、参考例６－６～参考例６－４０を合成した。これらを表５に示した。

[0146]

[表5]

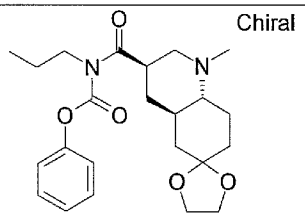
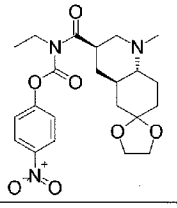
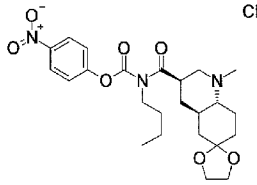
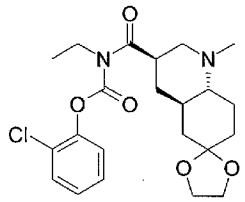
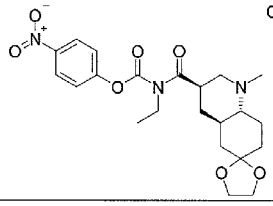
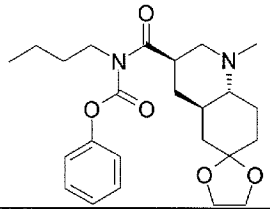
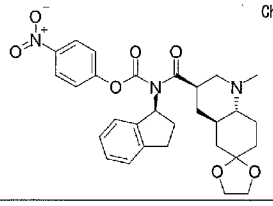
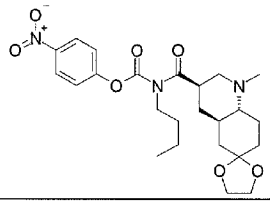
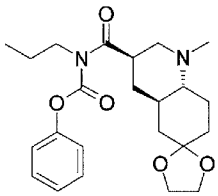
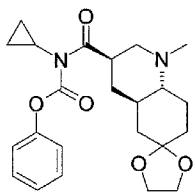
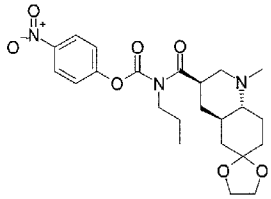
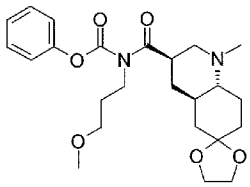
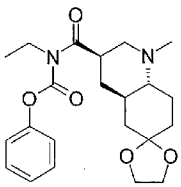
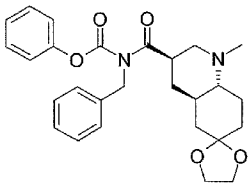
参考例	構造式	参考例	構造式
6-1		6-8	
6-2		6-9	
6-3		6-10	
6-4		6-11	
6-5		6-12	
6-6		6-13	
6-7		6-14	

表５（続き）

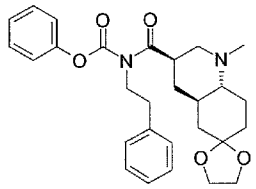
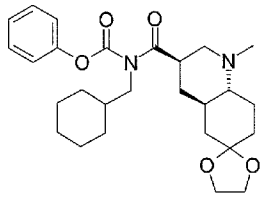
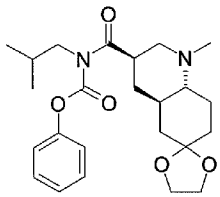
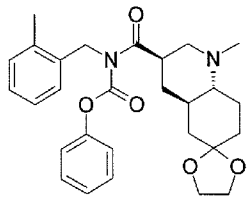
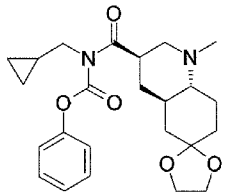
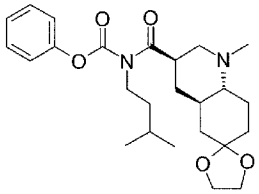
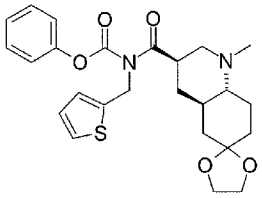
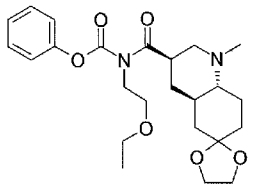
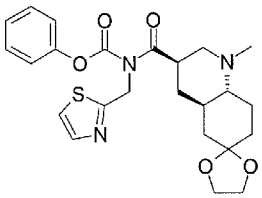
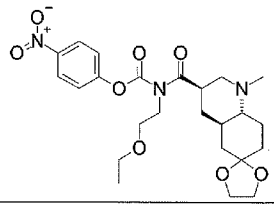
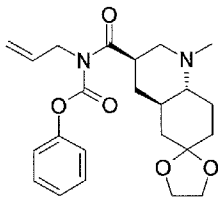
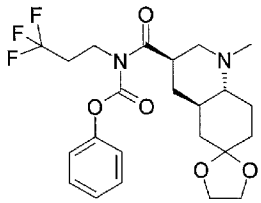
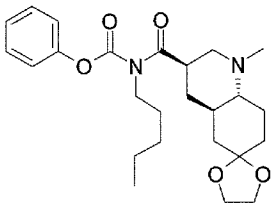
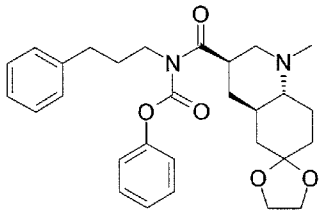
参考例	構造式	参考例	構造式
6-15		6-22	
6-16		6-23	
6-17		6-24	
6-18		6-25	
6-19		6-26	
6-20		6-27	
6-21		6-28	

表５（続き）

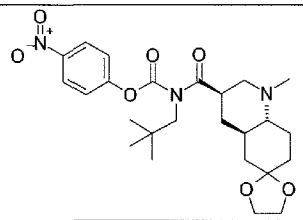
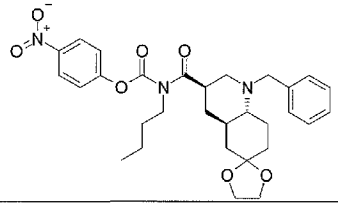
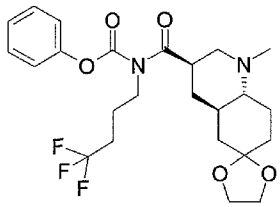
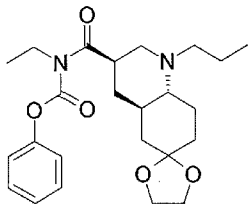
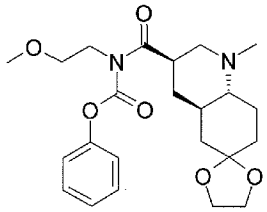
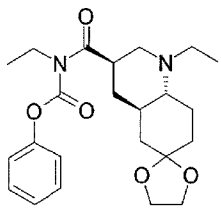
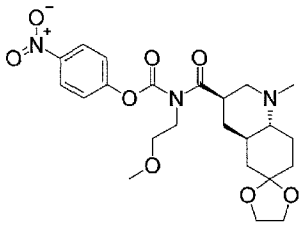
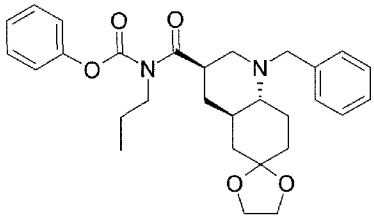
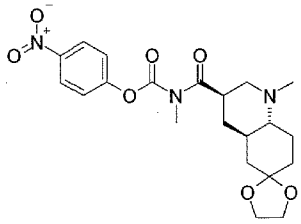
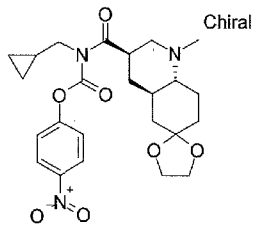
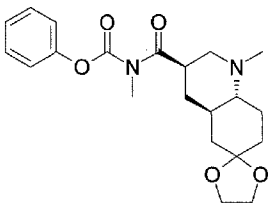
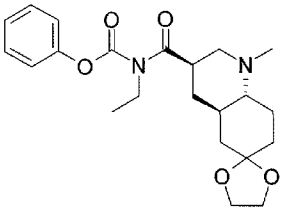
参考例	構造式	参考例	構造式
6-29		6-35	
6-30		6-36	
6-31		6-37	
6-32		6-38	
6-33		6-39	 Chiral
6-34		6-40	 Chiral

表５における参考例6-1～6-4及び6-39～6-40の構造式は絶対配置を示し、参考例6-5～6-38の構造式は相対配置を示す。

[0147] 参考例６－２～参考例６－４、参考例６－６～参考例６－４０の物性値を

以下に示した。

[0148] 参考例６－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.90(11H, m), 2.00-2.15(2H, m), 2.20-2.40(4H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.80-4.00(6H, m), 7.30-7.40(2H,m), 8.25-8.35(2H,m)

[0149] 参考例６－３

MS(ESI, m/z):448(M+H)+

[0150] 参考例６－４

MS(ESI, m/z):536(M+H)+

[0151] 参考例６－６

MS(ESI, m/z):462(M+H)+

[0152] 参考例６－７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.50(6H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.2Hz), 2.90-3.05(1H, m), 3.65-3.85(1H, m), 3.85-4.00(6H, m), 7.12-7.20(2H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.38-7.46(2H, m)

[0153] 参考例６－８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.75(10H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.30(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.05(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.85-4.00(6H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0154] 参考例６－９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.50(6H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.3Hz), 2.85-3.10(1H, m), 3.70-3.85(1H, m), 3.85-3.95(4H, m), 3.97(2H, q, J=7.1Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.40(1H, m), 7,45-7.50(1H, m)

[0155] 参考例６－１０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.15-1.50(6H, m), 1.50-1.

88(6H, m), 1.88-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.05(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.80-4.00(6H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.26-7.32(1H, m), 7.38-7.46(2H, m)

[0156] 参考例６－１１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.50(6H, m), 1.50-1.75(5H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.30(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.10(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.80-3.95(6H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0157] 参考例６－１２

MS(ESI, m/z):415(M+H)+

[0158] 参考例６－１３

MS(ESI, m/z):447(M+H)+

[0159] 参考例６－１４

MS(ESI, m/z):465(M+H)+

[0160] 参考例６－１５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.50(4H, m), 1.50-1.70(2H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.20-2.40(4H, m), 2.80-3.20(6H, m), 3.75-4.00(6H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.15-7.35(6H, m), 7.35-7.45(2H, m)

[0161] 参考例６－１６

MS(ESI, m/z):431(M+H)+

[0162] 参考例６－１７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.40(2H, m), 0.45-0.60(2H, m), 1.15-1.50(4H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.10(1H, m), 3.70-3.85(3H, m), 3.85-3.95(4H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.50(2H, m)

[0163] 参考例６－１８

MS(ESI, m/z):471(M+H)+

[0164] 参考例６－１９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.50(3H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 2.42(1H, t, J=11.2Hz), 3.00-3.15(1H, m), 3.80-4.00(5H, m), 5.41(2H, dd, J=17.3, 16.0Hz), 7.05-7.10(2H, m), 7.20-7.30(1H, m), 7.31(1H, d, J=3.3Hz), 7.35-7.45(2H, m), 7.75(1H, d, J=3.3Hz)

[0165] 参考例６－２０

MS(ESI, m/z):415(M+H)+

[0166] 参考例６－２１

MS(ESI, m/z):445(M+H)+

[0167] 参考例６－２２

MS(ESI, m/z):471(M+H)+

[0168] 参考例６－２３

MS(ESI, m/z):479(M+H)+

[0169] 参考例６－２４

MS(ESI, m/z):445(M+H)+

[0170] 参考例６－２５

MS(ESI, m/z):447(M+H)+

[0171] 参考例６－２６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.50(3H, m), 1.50-1.75(4H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.2Hz), 3.00-3.10(1H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.55-3.75(3H, m), 3.85-3.95(4H, m), 4.05-4.15(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0172] 参考例６－２７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.50(3H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.29(3H, s), 2.33-2.42(1H, m), 2.42-2.55(2H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.70-3.85(1H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.10-4.25(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.40-7.50(2H, m)

[0173] 参考例６－２８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.50(3H, m), 1.50-1.85(5H, m), 1.85-2.10(4

H, m), 2.28(3H, s), 2.37(1H, t, J=9.2Hz), 2.68(2H, t, J=6.4Hz), 2.95-3.05(1H, m), 3.70-3.80(1H, m), 3.85-3.95(6H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.14-7.22(3H, m), 7.24-7.32(3H, m), 7.38-7.46(2H, m)

[0174] 参考例６－２９

MS(ESI, m/z):490(M+H)+

[0175] 参考例６－３０

MS(ESI, m/z):485(M+H)+

[0176] 参考例６－３１

MS(ESI, m/z):433(M+H)+

[0177] 参考例６－３２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.50(3H, m), 1.50-1.75(4H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.3Hz), 3.00-3.10(1H, m), 3.35(3H, s), 3.58(2H, t, J=5.4Hz), 3.60-3.75(1H, m), 3.85-3.95(4H, m), 4.05-4.15(2H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0178] 参考例６－３３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.75(7H, m), 1.75-1.85(1H, m), 1.85-2.10(2H, m), 2.30(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.10(1H, m), 3.37(3H, s), 3.70-3.85(1H, m), 3.85-3.95(4H, m), 7.30-7.40(2H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0179] 参考例６－３４

MS(ESI, m/z):389(M+H)+

[0180] 参考例６－３５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-2.00(13H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.24(1H, t, J=11.2Hz), 2.95-3.05(1H, m), 3.18(1H, d, J=13.8Hz), 3.55-3.70(1H, m), 3.70-3.85(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.05-4.20(1H, m), 7.15-7.35(7H, m), 8.25-8.35(2H, m)

[0181] 参考例６－３６

MS(ESI, m/z):431(M+H)+

[0182] 参考例６－３７

MS(ESI, m/z):417(M+H)+

[0183] 参考例６－３８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.35(1H, m), 1.37(1H, t, J=12.8Hz), 1.40-1.85(7H, m), 1.85-2.00(2H, m), 2.05-2.20(1H, m), 2.28(1H, t, J=11.1Hz), 2.90-3.05(1H, m), 3.21(1H, d, J=13.9Hz), 3.65-3.80(3H, m), 3.85-3.95(4H, m), 4.08(1H, d, J=13.9Hz), 7.00-7.10(2H, m), 7.15-7.35(6H, m), 7.35-7.45(2H, m)

[0184] 参考例６－３９

MS(ESI, m/z):474(M+H)+

[0185] 参考例６－４０

MS(ESI, m/z):403(M+H)+

[0186] 参考例７－１

１－{[(３'Ｒ，４'ａＲ，８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－３－エチル－１－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]尿素

(３'Ｒ，４'ａＲ，８'ａＲ)－１'－メチル－Ｎ－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]オクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－カルボキサミド（参考例５－１）(73mg)および１，２－ジクロロエタン(1mL)の混合物に、室温撹拌下、塩化第一銅(21mg)およびエチルイソシアネート(0.049mL)を加えて２．５時間撹拌した。混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(46mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.48(3H, m), 1.51-1.73(4H, m), 1.74-1.91(6H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.29(3H, s), 2.30-2.39(1H, m), 2.52-2.75(6H, m), 2.90-3.01(1H, m), 3.14-3.33(3H, m), 3.55-4.00(6H, m), 9.28-9.65(1H, m)

[0187] 参考例７－２

１－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－エチル尿素

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例５－２）(2.512g)および１，２－ジクロロエタン(25mL)の混合物に、室温撹拌下、塩化第一銅(732mg)およびエチルイソシアネート(1.75mL)を加えて１時間撹拌した。混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：２％メタノール／酢酸エチル）で精製して表題化合物(2.309g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.15-2.40(12H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.05-3.35(3H, m), 3.55-3.90(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.37(1H, br)

[0188] （３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチル－Ｎ－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミドおよびエチルイソシアネートの代わりに対応するアミドおよびイソシアネートを用い参考例７－２と同様の方法により、参考例７－３～参考例７－９を合成した。これらを表６に示した。

[0189]

[表6]

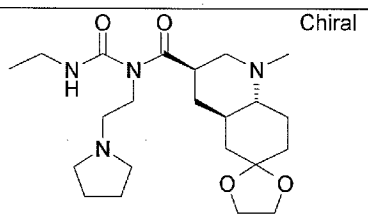
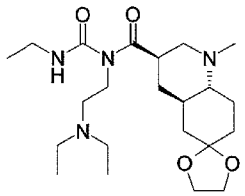
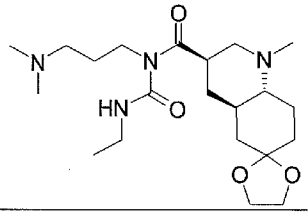
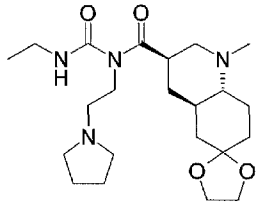
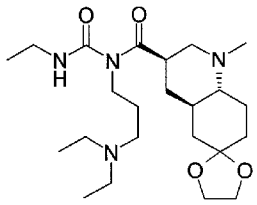
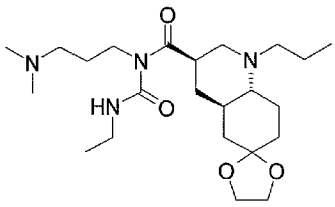
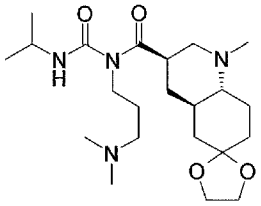
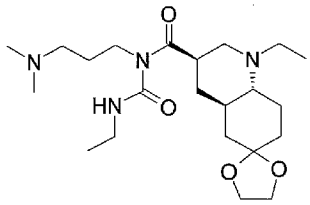
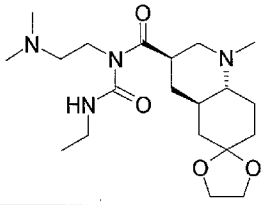
参考例	構造式	参考例	構造式
7-1		7-6	
7-2		7-7	
7-3		7-8	
7-4		7-9	
7-5			

表６における参考例7-1の構造式は絶対配置を示し、参考例7-2～7-9の構造式は相対配置を示す。

[0190] 参考例７－３～参考例７－９の物性値を以下に示した。

[0191] 参考例７－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.01(6H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.30(6H, m), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(5H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.29(3H, s), 2.34(1H, t, J=11.2Hz), 2.40-2.65(5H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.10-3.35(4H, m), 3.65-3.85(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.33(1H, brs)

[0192] 参考例７－４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.25(7H, m), 1.25-1.50(3H, m), 1.50-1.90(7H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.40(12H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.05-3.25(1H, m), 3.50-4.05(7H, m), 9.33(1H, brs)

[0193] 参考例７－５

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0194] 参考例７－６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.23-1.49(3H, m), 1.50-1.74(4H, m), 1.75-1.95(2H, m), 1.99-2.09(1H, m), 2.29(3H, s), 2.31-2.41(1H, m), 2.44-2.65(6H, m), 2.88-3.00(1H, m), 3.16-3.39(3H, m), 3.42-3.66(1H, m), 3.68-3.84(1H, m), 3.87-4.00(4H, m), 9.47-9.96(1H, m)

[0195] 参考例７－７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.49(3H, m), 1.51-1.91(10H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.29(3H, s), 2.29-2.40(1H, m), 2.50-2.78(6H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.11-3.34(3H, m), 3.56-4.02(6H, m), 9.33-9.64(1H, m)

[0196] 参考例７－８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.85(12H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.22(6H, s), 2.25-2.40(2H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.60-3.90(2H, m), 3.94(4H, s), 9.36(1H, brs)

[0197] 参考例７－９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.98(3H, t, J=7.1Hz), 1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.50(3H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.70-1.85(4H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.22(6H, s), 2.25-2.40(2H, m), 2.49(1H, t, J=11.2Hz), 2.65-2.85(2H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.20-3.35(2H

, m), 3.60-3.90(2H, m), 3.94(4H, s), 9.37(1H, brs)

[0198] 参考例８－１

１－{[(３'Ｒ，４'ａＲ，８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素

Ｎ－{[(３'Ｒ，４'ａＲ，８'ａＲ)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸フェニル（参考例６－１）(2.401g)および２－プロパノール(30mL)の混合物に、室温撹拌下、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン(1.26mL)を加え、５３℃に昇温して１３時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１００％酢酸エチル／ヘキサン，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(2.383g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.26(6H, s), 2.31(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.2Hz), 2.46(2H, t, J=6.4Hz), 2.85-3.10(2H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.60-3.70(1H, m), 3.70-3.80(1H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.33(1H, br)

$[\alpha]_D^{28}$=-6.62° (c=0.31, MeOH)

[0199] 参考例８－６

１－{[(３'Ｒ*，４'ａＲ*，８'ａＲ*)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素

Ｎ－{[(３'Ｒ*，４'ａＲ*，８'ａＲ*)－１'－メチルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸フェニル（参考例６－５）(2.025g)および２－プロパノール(26mL)の混合物に、室温撹拌下、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン(1.06mL)を加え、５０℃に昇温して１２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－７５％酢酸エチル／ヘキサン，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(1.984g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.80-1.00(3H, m), 1.30-1.90(11H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.25(6H, s), 2.31(3H, s), 2.32-2.50(3H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.32(1H, brs)

[0200] Ｎ－{[(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸フェニルおよびＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンの代わりに対応するフェニルカルバメートおよびアミンを用い参考例８－１または参考例８－６と同様の方法により、参考例８－２～参考例８－５、参考例８－７～参考例８－８３、参考例８－８５～参考例８－８９、参考例８－９１～参考例８－９６を合成した。これらを表７に示した。

[0201] 参考例８－８４

１－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－(２－フルオロエチル)尿素

(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例５－２）(300mg)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、－４０℃にて1mol/Lナトリウムヘキサメチルジシラジドーテトラヒドロフラン溶液（1.2mL)を加えた。同温度にて３５分撹拌した後、混合物にクロロギ酸４－ニトロフェニル(232mg)およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物を加えて１．５時間撹拌した。室温に昇温して２０分間撹拌した後、反応混合物に、２－フルオロエチルアミン塩酸塩(176mg)およびトリエチルアミン(0.246mL)を加え、同温度にて４時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１０％メタノール／酢

酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(195mg)を得た。構造式を表７に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.90(11H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.16-2.39(3H, m), 2.22(6H, s), 2.30(3H, s), 2.88-2.99(1H, m), 3.12-3.32(1H, m), 3.44-3.86(4H, m), 3.88-3.97(4H, m), 4.46(1H, t, J=4.8Hz), 4.58(1H, t, J=4.8Hz), 9.88-10.09(1H, m)

[0202] （３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミドおよび２－フルオロエチルアミン塩酸塩の代わりに対応するニトロフェニルカルバメートおよびアミンを用い参考例８－８４と同様の方法により、参考例８－９０を合成した。これを表７に示した。

[0203] 参考例８－９７

１－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－(２－フルオロエチル)オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素

１－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（参考例９－４）(111mg)およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(1.0mL)の混合物に、炭酸カリウム(85mg)、次いで１－フルオロ－２－ヨードエタン(124mg)を加え、室温にて１８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。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：１０％－１００％酢酸エチル／ヘキサン，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(23mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.90(10H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.25(6H, s), 2.45(2H, t, J=6.4Hz), 2.66(1H, t, J=10.8Hz),

2.75-3.15(4H, m), 3.3-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 3.85-4.00(4H, m), 4.40-4.53(1H, m), 4.53-4.65(1H, m), 9.28(1H, brs)

[0204] １－{[(３’Ｒ*, ４’ａＲ*, ８’ａＲ*)オクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素および１－フルオロ－２－ヨードエタンの代わりに対応するデカヒドロキノリンおよびアルキルハライド、またはアルキルトリフラートを用い参考例８－９７と同様の方法により、参考例８－９８～参考例８－１００を合成した。これらを表７に示した。

[0205]

[表7]

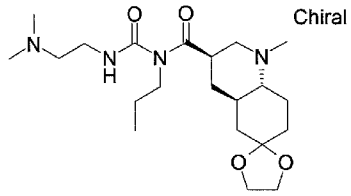
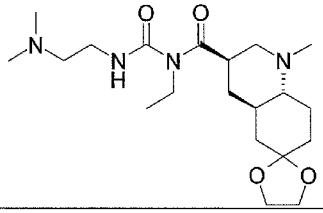
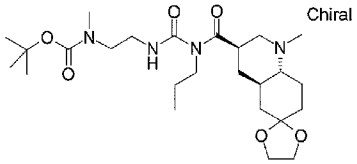
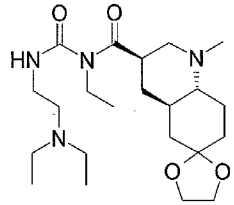
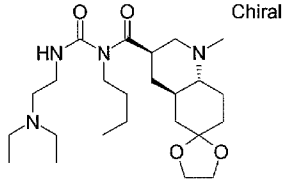
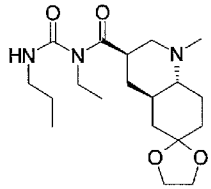
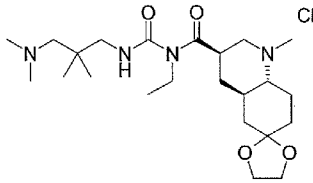
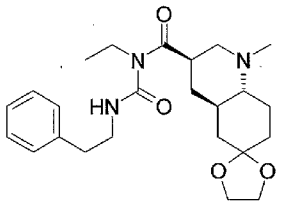
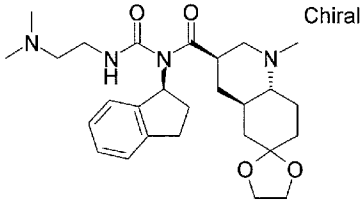
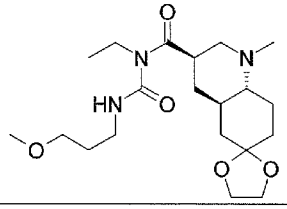
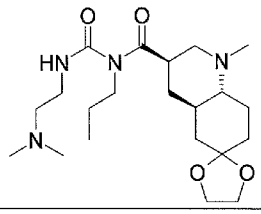
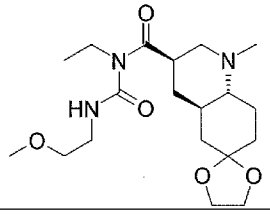
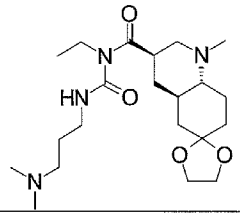
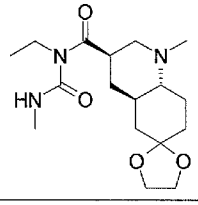
参考例	構造式	参考例	構造式
8-1		8-8	
8-2		8-9	
8-3		8-10	
8-4		8-11	
8-5		8-12	
8-6		8-13	
8-7		8-14	

表７（続き）

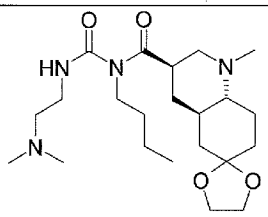
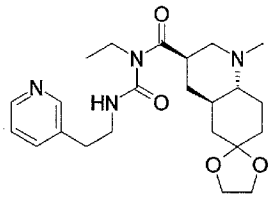
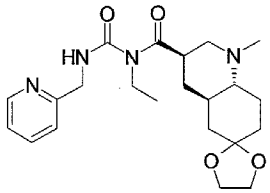
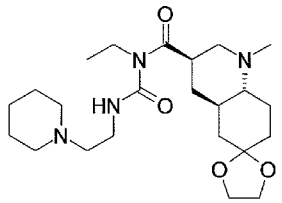
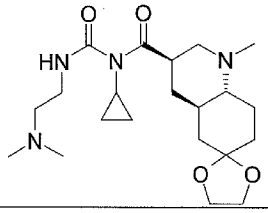
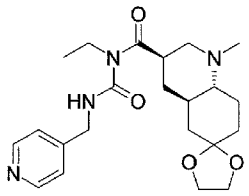
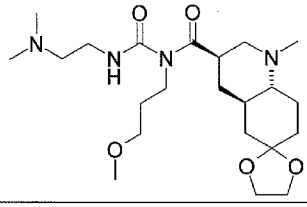
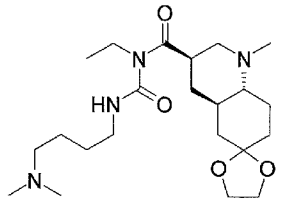
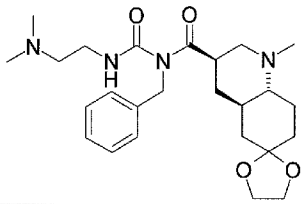
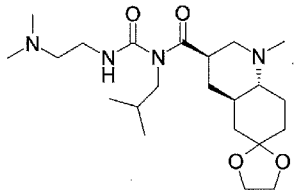
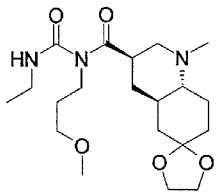
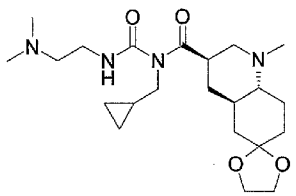
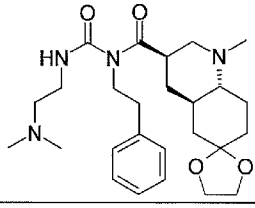
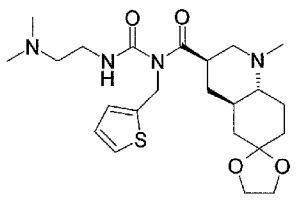
参考例	構造式	参考例	構造式
8-15		8-22	
8-16		8-23	
8-17		8-24	
8-18		8-25	
8-19		8-26	
8-20		8-27	
8-21		8-28	

表７（続き）

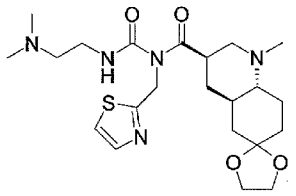
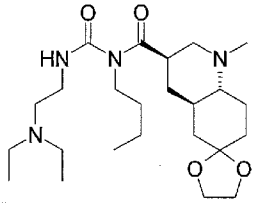
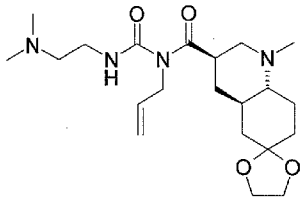
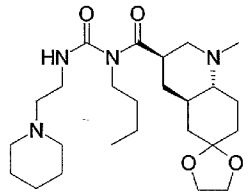
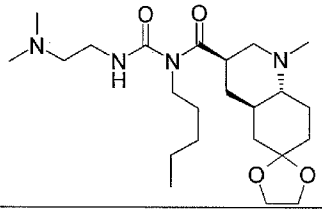
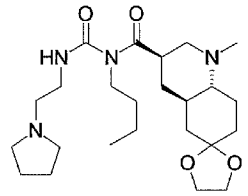
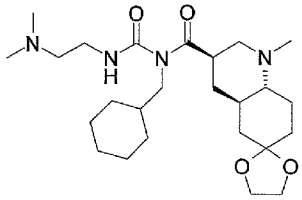
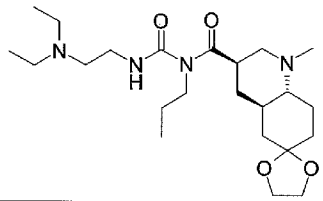
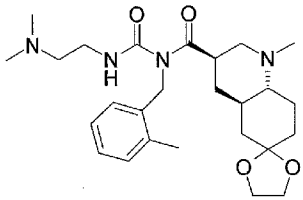
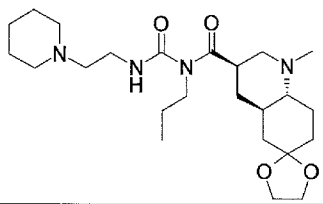
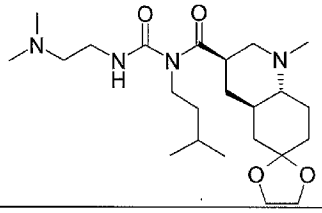
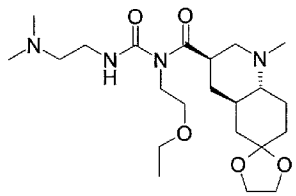
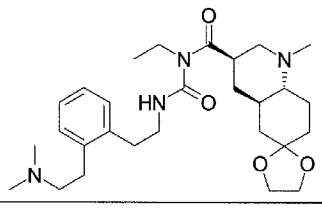
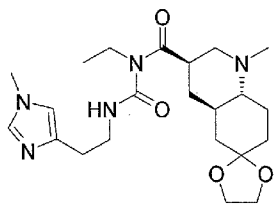
参考例	構造式	参考例	構造式
8-29		8-36	
8-30		8-37	
8-31		8-38	
8-32		8-39	
8-33		8-40	
8-34		8-41	
8-35		8-42	

表７（続き）

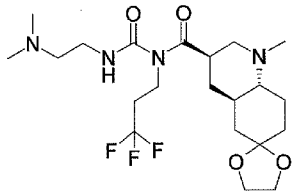
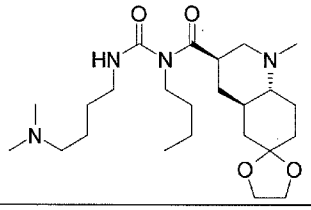
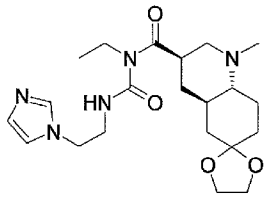
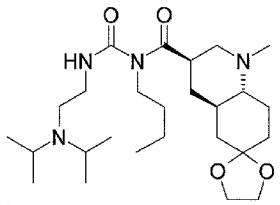
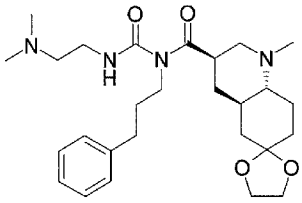
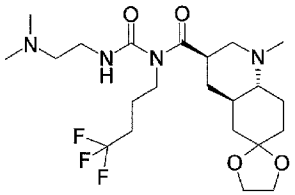
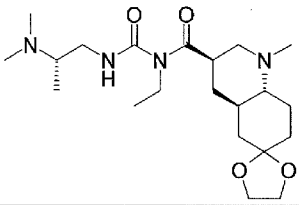
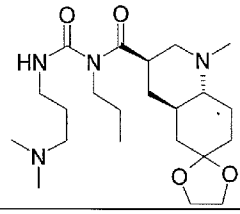
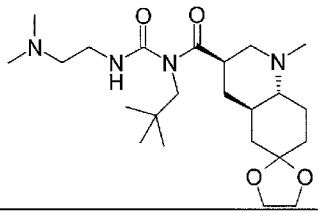
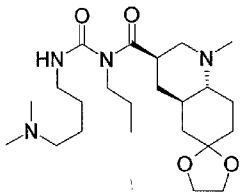
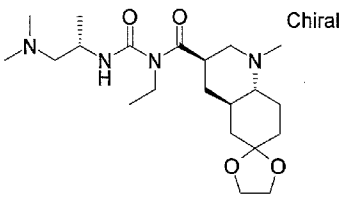
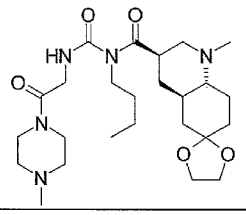
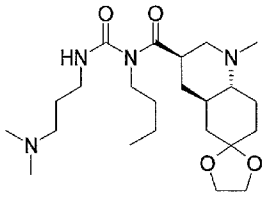
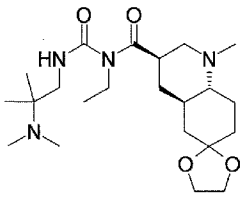
参考例	構造式	参考例	構造式
8-43		8-50	
8-44		8-51	
8-45		8-52	
8-46		8-53	
8-47		8-54	
8-48		8-55	
8-49		8-56	

表７（続き）

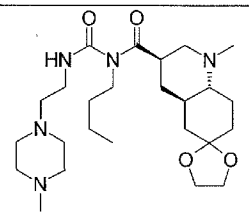
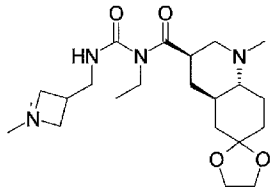
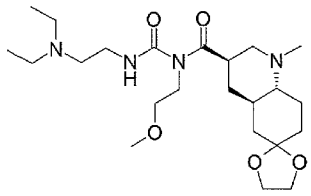
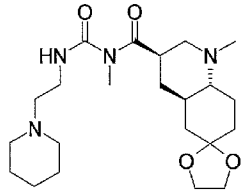
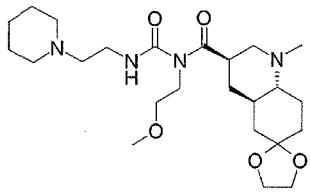
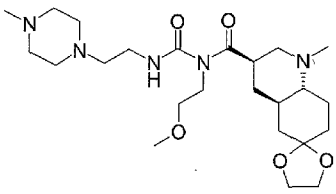
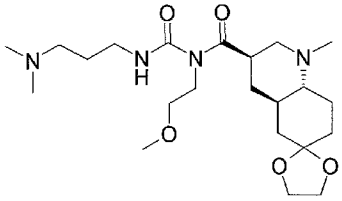
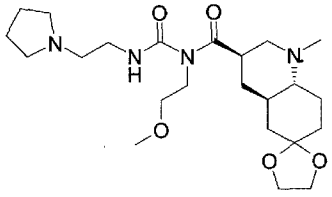
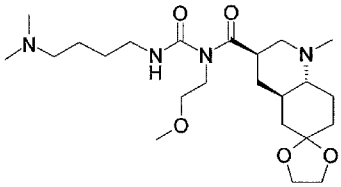
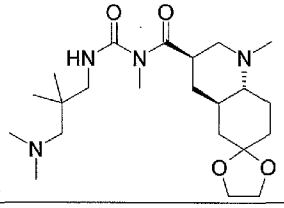
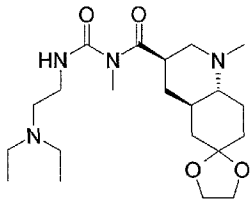
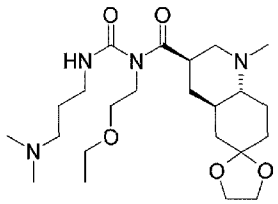
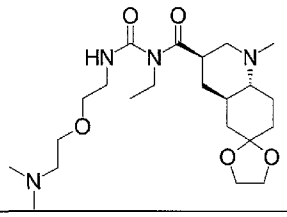
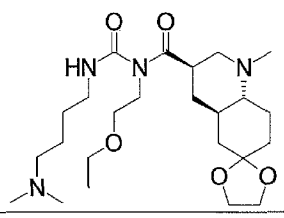
参考例	構造式	参考例	構造式
8-57		8-64	
8-58		8-65	
8-59		8-66	
8-60		8-67	
8-61		8-68	
8-62		8-69	
8-63		8-70	

表７（続き）

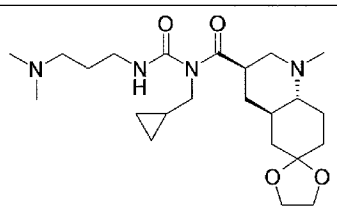
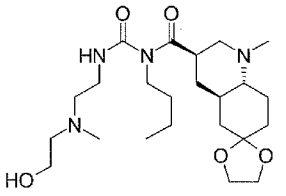
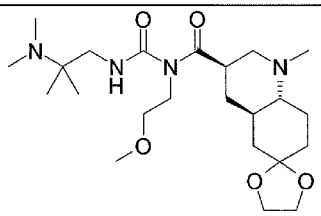
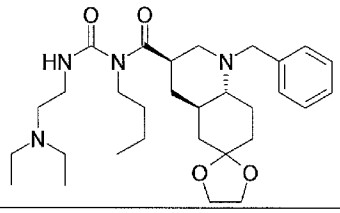
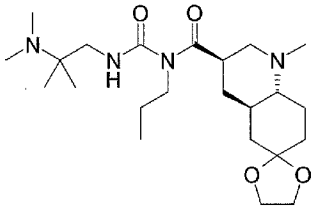
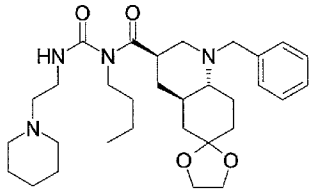
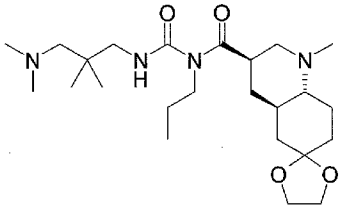
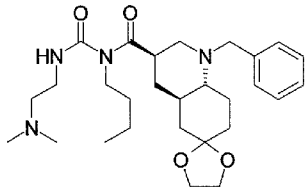
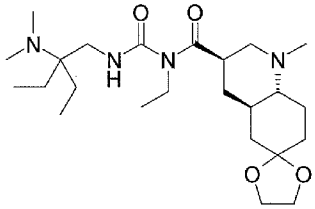
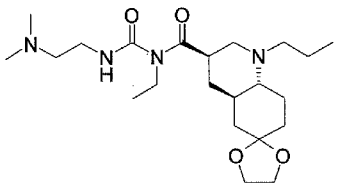
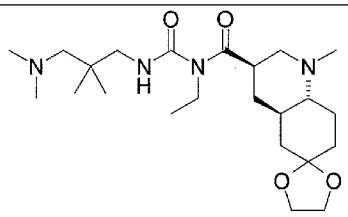
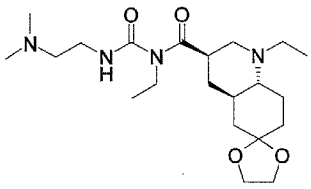
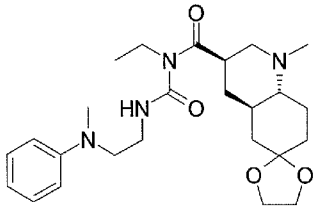
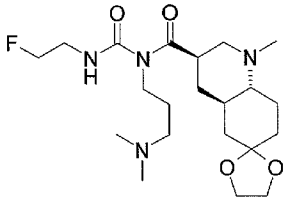
参考例	構造式	参考例	構造式
8-71		8-78	
8-72		8-79	
8-73		8-80	
8-74		8-81	
8-75		8-82	
8-76		8-83	
8-77		8-84	

表７（続き）

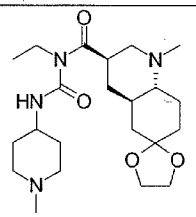
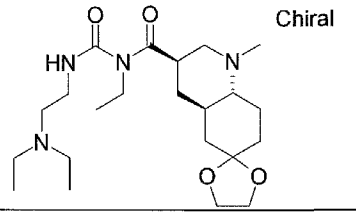
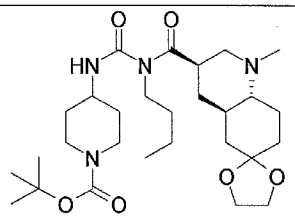
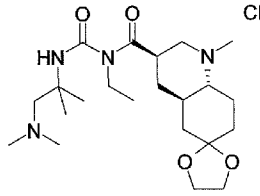
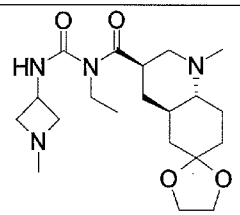
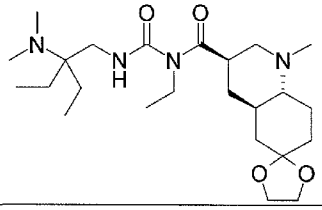
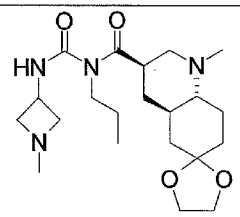
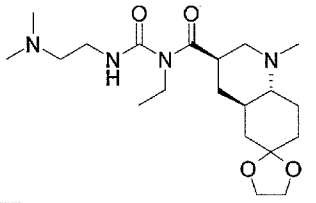
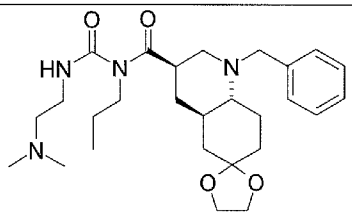
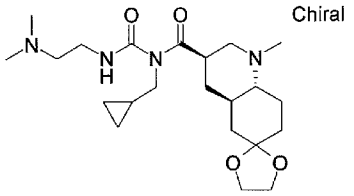
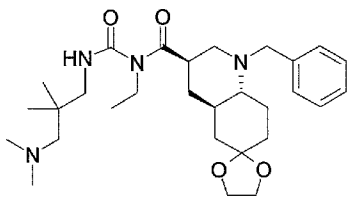
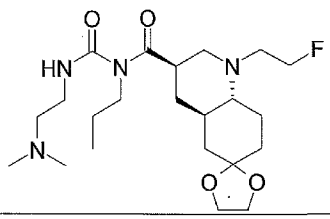
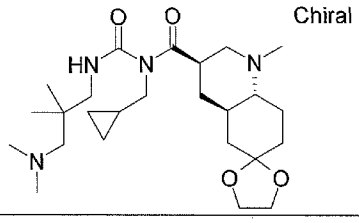
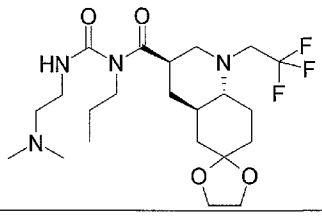
参考例	構造式	参考例	構造式
8-85		8-92	
8-86		8-93	
8-87		8-94	
8-88		8-95	
8-89		8-96	
8-90		8-97	
8-91		8-98	

表７（続き）

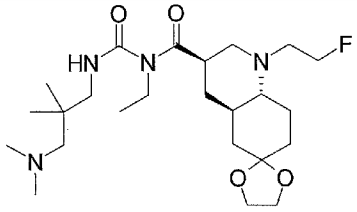
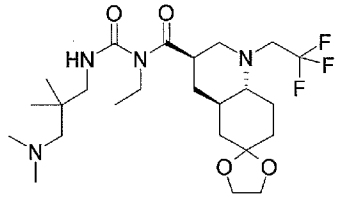
参考例	構造式	参考例	構造式
8-99		8-100	

表７における参考例8-1～8-5、8-48及び8-91～8-96の構造式は絶対配置を示し、参考例8-6～8-47、8-49～8-90及び8-97～8-100の構造式は相対配置を示す。

[0206] 参考例８－２～参考例８－５、参考例８－７～参考例８－８３、参考例８－８５～参考例８－９６、参考例８－９８～参考例８－１００の物性値を以下に示した。

[0207] 参考例８－２

MS(ESI, m/z):497(M+H)+

[0208] 参考例８－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.48(5H, m), 1.51-1.88(8H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.31(3H, s), 2.33-2.41(1H, m), 2.49-2.60(6H, m), 2.87-3.07(2H, m), 3.30-3.39(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 9.15-9.38(1H, m)

[0209] 参考例８－４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, s), 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 2.00-2.20(3H, m), 2.25-2.45(10H, m), 2.90-3.15(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.75-4.00(6H, m), 9.30-9.50(1H, m)

[0210] 参考例８－５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.75(7H, m), 1.75-1.85(1H, m), 2.00-2.10(7H, m), 2.10-2.25(3H, m), 2.29 (3H, s), 2.30-2.45(1H, m), 2.45-2.60(1H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.00-3.20(5H, m), 3.90-3.95(4H, m), 6.05-6.20 (1H, m) 7.10-7.25 (4H, m)

[0211] 参考例８－７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17-1.27(3H, m), 1.34-1.49(3H, m), 1.51-1.87(8H, m), 2.03-2.13(1H, m), 2.21(6H, s), 2.27-2.41(6H, m), 2.89-3.10(2H, m), 3.27-3.36(2H, m), 3.76-3.90(2H, m), 3.91-4.00(4H, m), 9.28(1H, brs)

[0212] 参考例８－８

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0213] 参考例８－９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.32(3H, s), 2.37(1H, t, J=11.3Hz), 2.50-2.65(6H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.70-4.00(6H, m), 9.29(1H, brs)

[0214] 参考例８－１０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.15-1.30(4H, m), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(7H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.32(3H, s), 2.36(1H, t, J=11.3Hz), 2.90-3.10(2H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.75-4.00(6H, m), 9.15-9.35(1H, m)

[0215] 参考例８－１１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=6.9Hz), 1.32-1.49(3H, m), 1.51-1.88(6H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.27-2.40(1H, m), 2.32(3H, s), 2.79-3.09(4H, m), 3.46-3.58(2H, m), 3.75-3.90(2H, m), 3.92-3.98(4H, m), 7.16-7.35(5H, m), 9.24-9.39(1H, m)

[0216] 参考例８－１２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.25-2.45(4H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.40(5H, m), 3.44(2H, t, J=6.2Hz), 3.75-4.00(6H, m), 9.32(1H, brs)

[0217] 参考例８－１３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.88(9H, m), 2.01-2.

13(1H, m), 2.32(3H, s), 2.33-2.43(1H, m), 2.87-3.10(2H, m), 3.37(3H, s), 3.43-3.54(4H, m), 3.75-4.00(6H, m), 9.33-9.48(1H, m)

[0218] 参考例８－１４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.88(9H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.28-2.41(1H, m), 2.32(3H, s), 2.85(3H, d, J=4.8Hz), 2.88-3.11(2H, m), 3.74-4.02(6H, m), 9.06-9.26(1H, m)

[0219] 参考例８－１５

MS(ESI, m/z):425(M+H)+

[0220] 参考例８－１６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.35-1.90(9H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.32(3H, s), 2.41(1H, t, J=11.4Hz), 2.90-3.00(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.80-4.00(6H, m), 4.63(2H, d, J=5.0Hz), 7.15-7.25(1H, m), 7.25-7.30(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.55-8.65(1H, m), 9.98(1H, brs)

[0221] 参考例８－１７

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0222] 参考例８－１８

MS(ESI, m/z):441(M+H)+

[0223] 参考例８－１９

MS(ESI, m/z):459(M+H)+

[0224] 参考例８－２０

MS(ESI, m/z):398(M+H)+

[0225] 参考例８－２１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.65(8H, m), 1.75-1.85(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(10H, m), 2.46(2H, t, J=6.5Hz), 2.75-2.85(1H, m), 2.85-3.00(3H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.85-4.05(6H, m), 7.20-7.40(5H, m), 9.31(1H, br)

[0226] 参考例８－２２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.48(3H, m), 1.51-1.88(6H, m), 2.02-2.14(1H, m), 2.28-2.39(1H, m), 2.31(3H, s), 2.81-3.07(4H, m), 3.47-3.58(2H, m), 3.74-4.01(6H, m), 7.19-7.29(1H, m), 7.51-7.58(1H, m), 8.43-8.52(2H, m), 9.34-9.44(1H, m)

[0227] 参考例８－２３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.48(5H, m), 1.50-1.87(10H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.28-2.52(7H, m), 2.32(3H, s), 2.88-3.09(2H, m), 3.33-3.45(2H, m), 3.73-4.00(6H, m), 9.16-9.40(1H, m)

[0228] 参考例８－２４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.35-1.49(3H, m), 1.50-1.91(6H, m), 2.00-2.14(1H, m), 2.29-2.42(1H, m), 2.32(3H, s), 2.90-3.13(2H, m), 3.78-4.05(6H, m), 4.48(2H, d, J=5.8Hz), 7.10-7.32(2H, m), 8.48-8.64(2H, m), 9.69-9.88(1H, m)

[0229] 参考例８－２５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.89(13H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.20(6H, s), 2.23-2.29(2H, m), 2.29-2.39(1H, m), 2.32(3H, s), 2.88-3.08(2H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.75-4.01(6H, m), 9.19-9.35(1H, m)

[0230] 参考例８－２６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90(6H, d, J=6.4Hz), 1.30-1.95(10nH, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.40(10H, m), 2.40-2.55(2H, m), 2.85-2.95(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.55-3.75(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.32(1H, brs)

[0231] 参考例８－２７

MS(ESI, m/z):423(M+H)+

[0232] 参考例８－２８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.65(5H, m), 1.75-1.90(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.25(6H, s), 2.27(3H, s), 2.35(1H, t, J=11.3

Hz), 2.45(2H, t, J=6.3Hz), 2.80-2.95(1H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 5.19(2H, dd, J=34.2, 16.4Hz), 6.90-7.05(2H, m), 7.15-7.25(1H, m), 9.24(1H, br)

[0233] 参考例８－２９

MS(ESI, m/z):466(M+H)+

[0234] 参考例８－３０

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0235] 参考例８－３１

MS(ESI, m/z):439(M+H)+

[0236] 参考例８－３２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.85-1.30(5H, m), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(12H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.25(6H, s), 2.25-2.40(4H, m), 2.44(2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.30-.3.45(2H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.90-4.05(4H, m), 9.30(1H, br)

[0237] 参考例８－３３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.70(6H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.10-2.55(16H, m), 2.75-2.95(2H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.80-4.00(4H, m), 5.01(2H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.10-7.25(3H, m)

[0238] 参考例８－３４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(6H, d, J=6.6Hz), 1.30-1.90(12H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.26(6H, s), 2.31(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.3Hz), 2.47(2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.95(1H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.60-3.75(1H, m), 3.75-3.85(1H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.33(1H, brs)

[0239] 参考例８－３５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.49(3H, m), 1.52-1.88(6H, m), 2.01-2.14(1H, m), 2.25-2.39(1H, m), 2.32(6H, s), 2.32(3H, s), 2.43-2.52(2H, m), 2.77-3.09(6H, m), 3.43-3.54(2H, m), 3.77-3.99(6H, m), 7.10-7.22(4H, m), 9.28-9.42(1H, m)

[0240] 参考例８－３６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.48(5H, m), 1.51-1.88(8H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.31(3H, s), 2.33-2.41(1H, m), 2.49-2.60(6H, m), 2.87-3.07(2H, m), 3.30-3.39(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 9.15-9.38(1H, m)

[0241] 参考例８－３７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.48(7H, m), 1.50-1.88(12H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.28-2.51(7H, m), 2.31(3H, s), 2.87-3.09(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.89-4.02(4H, m), 9.13-9.37(1H, m)

[0242] 参考例８－３８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.48(5H, m), 1.50-1.88(12H, m), 2.01-2.12(1H, m), 2.31(3H, s), 2.31-2.42(1H, m), 2.47-2.58(4H, m), 2.58-2.67(2H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.36-3.47(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.17-9.42(1H, m)

[0243] 参考例８－３９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.31(3H, s), 2.33-2.41(1H, m), 2.45-2.65(6H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.55-3.85(2H, m), 3.88-4.02(4H, m), 9.27(1H, brs)

[0244] 参考例８－４０

MS(ESI, m/z):451(M+H)+

[0245] 参考例８－４１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.0Hz), 1.25-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.40(10H, m), 2.45(2H, t, J=6.5Hz), 2.90-3.00(1H, m), 3.30-3.60(7H, m), 3.80-4.05(6H, m), 9.14(1H, br)

[0246] 参考例８－４２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.34-1.48(3H, m), 1.51-1.

87(6H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.28-2.42(1H, m), 2.31(3H, s), 2.75-2.83(2H, m), 2.89-3.07(2H, m), 3.51-3.59(2H, m), 3.63(3H, s), 3.75-3.99(6H, m), 6.65-6.70(1H, m), 7.30-7.35(1H, m), 9.17-9.41(1H, m)

[0247] 参考例８－４３

MS(ESI, m/z):465(M+H)+

[0248] 参考例８－４４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.48(3H, m), 1.51-1.88(6H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.27-2.39(1H, m), 2.31(3H, s), 2.88-3.07(2H, m), 3.55-3.64(2H, m), 3.74-4.01(6H, m), 4.08-4.17(2H, m), 6.91-6.96(1H, m), 7.04-7.11(1H, m), 7.40-7.50(1H, m), 9.38-9.50(1H, m)

[0249] 参考例８－４５

MS(ESI, m/z):487(M+H)+

[0250] 参考例８－４６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, d, J=6.8Hz), 1.23(3H, t, J=6.9Hz), 1.33-1.90(9H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.25(6H, s), 2.26-2.43(1H, m), 2.31(3H, s), 2.62-2.75(1H, m), 2.87-3.08(2H, m), 3.14-3.24(1H, m), 3.27-3.39(1H, m), 3.74-4.02(6H, m), 9.18-9.43(1H, m)

[0251] 参考例８－４７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(9H, s), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.20-2.35(10H, m), 2.44(2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.95(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.78(2H, brs), 3.90-4.00(4H, m), 8.89(1H, br)

[0252] 参考例８－４８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.19(3H, d, J=6.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.49(3H, m), 1.51-1.94(6H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.13-2.20(1H, m), 2.24(6H, s), 2.29-2.43(2H, m), 2.31(3H, s), 2.89-3.08(2H, m), 3.67-4.03(7H, m), 9.13-9.27(1H, m)

[0253] 参考例８－４９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.49(5H, m), 1.49-1.88(10H, m), 2.01-2.12(1H, m), 2.21(6H, s), 2.25-2.41(3H, m), 2.31(3H, s), 2.87-3.09(2H, m), 3.25-3.36(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 3.89-4.01(4H, m), 9.20-9.38(1H, m)

[0254] 参考例８－５０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.90(17H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.20(6H, s), 2.22-2.39(3H, m), 2.31(3H, s), 2.87-3.07(2H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 9.21-9.36(1H, m)

[0255] 参考例８－５１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.00(12H, d, J=6.5Hz), 1.24-1.88(13H, m), 2.02-2.14(1H, m), 2.30-2.42(1H, m), 2.31(3H, s), 2.50-2.61(2H, m), 2.86-3.08(4H, m), 3.21-3.31(2H, m), 3.61-3.86(2H, m), 3.88-4.00(4H, m), 9.11-9.37(1H, m)

[0256] 参考例８－５２

MS(ESI, m/z):479(M+H)+

[0257] 参考例８－５３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.90(10H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.21(6H, s), 2.25-2.40(6H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.25-3.35(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.30(1H, s)

[0258] 参考例８－５４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.30-1.90(15H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.15-2.40(12H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 9.20-9.35(1H, m)

[0259] 参考例８－５５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.88(13H, m), 2.01-2.12(1H, m), 2.30(6H, s), 2.34-2.47(5H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.35-3.4

7(2H, m), 3.59-3.86(4H, m), 3.89-4.00(4H, m), 4.07-4.15(2H, m), 9.73-10.02(1H, m)

[0260] 参考例８－５６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, s), 1.24(3H, t, J=6.9Hz), 1.35-1.89(9H, m), 2.01-2.12(1H, m), 2.22(6H, s), 2.31(3H, s), 2.35-2.46(1H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.26(2H, d, J=4.8Hz), 3.75-4.01(6H, m), 9.16-9.46(1H, m)

[0261] 参考例８－５７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.89(14H, m), 2.00-2.12(1H, m), 2.22-2.74(10H, m), 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 2.85-3.10(2H, m), 3.33-3.46(2H, m), 3.60-3.87(2H, m), 3.88-4.02(4H, m), 9.13-9.42(1H, m)

[0262] 参考例８－５８

MS(ESI, m/z):455(M+H)+

[0263] 参考例８－５９

MS(ESI, m/z):467(M+H)+

[0264] 参考例８－６０

MS(ESI, m/z):441(M+H)+

[0265] 参考例８－６１

MS(ESI, m/z):455(M+H)+

[0266] 参考例８－６２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.29-1.48(3H, m), 1.51-1.87(6H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.26-2.38(1H, m), 2.31(3H, s), 2.49-2.63(6H, m), 2.89-2.98(1H, m), 3.03-3.16(1H, m), 3.31-3.40(2H, m), 3.34(3H, s), 3.86-4.02(4H, m), 9.16-9.36(1H, m)

[0267] 参考例８－６３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=6.9Hz), 1.35-1.49(3H, m), 1.51-1.88(6H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.26(6H, s), 2.30-2.41(1H, m), 2.31(3H,

s), 2.48-2.55(2H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.44-3.51(2H, m), 3.52-3.61(4H, m), 3.75-4.02(6H, m), 9.30-9.45(1H, m)

[0268] 参考例８－６４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=6.9Hz), 1.33-1.49(3H, m), 1.49-1.88(6H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.28(3H, s), 2.29-2.40(1H, m), 2.31(3H, s), 2.56-2.68(1H, m), 2.84-3.09(4H, m), 3.30-3.38(2H, m), 3.41-3.49(2H, m), 3.75-4.01(6H, m), 9.27-9.38(1H, m)

[0269] 参考例８－６５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.87(15H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.28-2.52(7H, m), 2.31(3H, s), 2.89-2.99(1H, m), 3.04-3.16(1H, m), 3.34(3H, s), 3.36-3.45(2H, m), 3.88-4.00(4H, m), 9.18-9.33(1H, m)

[0270] 参考例８－６６

MS(ESI, m/z):482(M+H)+

[0271] 参考例８－６７

MS(ESI, m/z):453(M+H)+

[0272] 参考例８－６８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, s), 1.29-1.89(8H, m), 2.03-2.12(1H, m), 2.15(2H, s), 2.24-2.40(2H, m), 2.28(6H, s), 2.32(3H, s), 2.91-3.01(1H, m), 3.07-3.20(1H, m), 3.19(2H, d, J=5.5Hz), 3.33(3H, s), 3.88-4.00(4H, m), 9.39-9.51(1H, m)

[0273] 参考例８－６９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17(3H, t, J=7.0Hz), 1.23-1.88(11H, m), 1.99-2.11(1H, m), 2.22(6H, s), 2.25-2.36(3H, m), 2.29(3H, s), 2.91-3.01(1H, m), 3.23-3.62(7H, m), 3.77-4.06(6H, m), 8.28-9.94(1H, m)

[0274] 参考例８－７０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17(3H, t, J=7.0Hz), 1.25-1.88(13H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.21(6H, s), 2.23-2.38(3H, m), 2.29(3H, s), 2.89-3.00(1H, m), 3.20-3.62(7H, m), 3.75-4.10(6H, m), 8.55-9.77(1H, m)

[0275] 参考例８－７１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.55(4H, m), 0.90-1.05(1H, m), 1.35-1.90(11H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.24(6H, s), 2.30-2.45(6H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.25-3.35(2H, m), 3.75(2H, d, J=6.7Hz), 3.90-4.00(4H, m), 9.32(1H, brs)

[0276] 参考例８－７２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, s), 1.29-1.49(3H, m), 1.50-1.88(6H, m), 1.98-2.10(1H, m), 2.22(6H, s), 2.28-2.40(1H, m), 2.30(3H, s), 2.91-3.02(1H, m), 3.16-3.39(3H, m), 3.33(3H, s), 3.46-3.58(2H, m), 3.76-4.07(6H, m), 8.26-9.55(1H, m)

[0277] 参考例８－７３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.02(6H, s), 1.33-1.87(11H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.23(6H, s), 2.31(3H, s), 2.35-2.45(1H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.25(2H, d, J=4.8Hz), 3.60-3.84(2H, m), 3.88-4.01(4H, m), 9.09-9.47(1H, m)

[0278] 参考例８－７４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.86-0.97(3H, m), 0.91(6H, s), 1.34-1.50(3H, m), 1.51-1.88(8H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.14(2H, s), 2.28(6H, s), 2.31(3H, s), 2.33-2.42(1H, m), 2.88-3.11(2H, m), 3.19(2H, d, J=5.5Hz), 3.59-3.83(2H, m), 3.88-4.02(4H, m), 9.29-9.52(1H, m)

[0279] 参考例８－７５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.87(6H, t, J=7.4Hz), 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.34-1.88(13H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.31(3H, s), 2.32(6H, s), 2.35-2.43(1H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30(2H, d, J=5.0Hz), 3.75-4.01(6H, m), 9.10-9.45(1H, m)

[0280] 参考例８－７６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, s), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.34-1.50(3H, m), 1.51-1.89(6H, m), 2.01-2.12(1H, m), 2.14(2H, s), 2.28(6H, s), 2

.32(3H, s), 2.33-2.42(1H, m), 2.90-3.12(2H, m), 3.19(2H, d, J=5.8Hz), 3.75-4.00(6H, m), 9.33-9.47(1H, m)

[0281] 参考例８－７７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.47(3H, m), 1.51-1.75(5H, m), 1.79-1.88(1H, m), 2.00-2.12(1H, m), 2.24-2.37(1H, m), 2.31(3H, s), 2.85-2.93(1H, m), 2.94-3.05(1H, m), 2.96(3H, s), 3.41-3.56(4H, m), 3.73-4.00(6H, m), 6.63-6.78(3H, m), 7.17-7.25(2H, m), 9.30-9.41(1H, m)

[0282] 参考例８－７８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.89(13H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.27(3H, s), 2.31(3H, s), 2.33-2.43(1H, m), 2.52-2.63(4H, m), 2.86-3.08(2H, m), 3.34-3.45(2H, m), 3.55-3.87(4H, m), 3.89-4.01(4H, m), 9.45-9.69(1H, m)

[0283] 参考例８－７９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.3Hz), 0.99(6H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.36(2H, m), 1.38-2.02(11H, m), 2.12-2.26(2H, m), 2.46-2.59(6H, m), 2.82-2.95(2H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.25-3.34(2H, m), 3.48-3.66(2H, m), 3.91-4.03(4H, m), 4.07-4.19(1H, m), 7.17-7.35(5H, m), 9.10-9.34(1H, m)

[0284] 参考例８－８０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-2.01(19H, m), 2.12-2.26(2H, m), 2.28-2.49(6H, m), 2.81-2.94(2H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.28-3.40(2H, m), 3.47-3.65(2H, m), 3.90-4.03(4H, m), 4.08-4.19(1H, m), 7.16-7.34(5H, m), 9.07-9.34(1H, m)

[0285] 参考例８－８１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.21-1.36(2H, m), 1.39-2.01(11H, m), 2.12-2.26(2H, m), 2.22(6H, s), 2.36-2.44(2H, m), 2.80-2.95(2H, m), 3.13-3.22(1H, m), 3.29-3.38(2H, m), 3.48-3.66(2H, m), 3.90-

4.03(4H, m), 4.08-4.19(1H, m), 7.17-7.35(5H, m), 9.18-9.36(1H, m)

[0286] 参考例８－８２

MS(ESI, m/z):425(M+H)+

[0287] 参考例８－８３

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0288] 参考例８－８５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.87(11H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.03-2.20(3H, m), 2.27(3H, s), 2.31-2.41(1H, m), 2.32(3H, s), 2.60-2.82(2H, m), 2.91-3.10(2H, m), 3.59-4.02(7H, m), 9.16-9.40(1H, m)

[0289] 参考例８－８６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.28-1.49(8H, m), 1.45(9H, s), 1.51-1.96(9H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.27-2.40(1H, m), 2.31(3H, s), 2.86-3.08(4H, m), 3.61-4.05(9H, m), 9.30-9.45(1H, m)

[0290] 参考例８－８７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.30(3H, m), 1.33-1.50(3H, m), 1.50-1.95(6H, m), 2.00-2.13(1H, m), 2.25-2.40(7H, m), 2.80-2.91(2H, m), 2.91-2.98(1H, m), 2.98-3.08(1H, m), 3.65-3.75(2H, m), 3.75-3.90(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.35-4.50(1H, m), 9.59(1H, d, J=6.4Hz)

[0291] 参考例８－８８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.50(3H, m), 1.50-1.95(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.25-2.45(7H, m), 2.80-2.96(3H, m), 2.97-3.10(1H, m), 3.50-3.80(4H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.30-4.50(1H, m), 9.59(1H, d, J=6.4Hz)

[0292] 参考例８－８９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.90(10H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.30(8H, m), 2.44(2H, t, J=6.5Hz), 2.80-2.95(2H, m), 3.21(1H, d, J=13.5Hz), 3.30-3.40(2H, m), 3.45-3.60(2H, m), 3.90-4.05

(4H, m), 4.13(1H, d, J=13.5Hz), 7.15-7.35(5H, m), 9.30(1H, br)

[0293] 参考例８－９０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.85-0.90(6H, m), 1.12(3H, t, J=7.0Hz), 1.35-2.05(10H, m), 2.11(2H, s), 2.15-2.35(7H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.05-3.20(2H, m), 3.21(1H, d, J=13.7Hz), 3.60-3.75(2H, m), 3.90-4.00(4H, m), 4.14(1H, d, J=13.7Hz), 7.15-7.35(5H, m), 9.34(1H, br)

[0294] 参考例８－９１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.35-0.42(2H, m), 0.44-0.52(2H, m), 0.91(6H, s), 0.93-1.05(1H, m), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.73(4H, m), 1.74-1.88(2H, m), 2.00-2.11(1H, m), 2.15(2H, s), 2.20-2.44(10H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.10-3.30(3H, m), 3.76(2H, d, J=6.4Hz), 3.90-4.00(4H, m), 9.42(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-10.39° (c=0.28, MeOH)

[0295] 参考例８－９２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20(6H, t, J=7.2Hz), 1.22(3H, t, J=6.8Hz), 1.34-1.90(8H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.25-2.45(4H, m), 2.45-2.65(7H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.70-3.91(2H, m), 3.91-4.00(4H, m), 9.27(1H, brs)

[0296] 参考例８－９３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.21(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(6H, s), 1.35-1.90(9H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.45(10H, m), 2.49(2H, s), 2.90-3.10(2H, m), 3.70-3.88(2H, m), 3.88-4.00(4H, m), 9.35(1H, brs)

[0297] 参考例８－９４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.87(6H, t, J=7.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.30-1.90(13H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.45(10H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30(2H, d), 3.75-4.00(6H, m), 9.15-9.45(1H, m)

[0298] 参考例８－９５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.24(3H, t), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m)

, 2.00-2.15(1H, m), 2.20-2.50(12H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.75-4.00(6H, m), 9.20-9.40(1H, m)

$[\alpha]_D^{27}$=-12.97° (c=0.33, MeOH)

[0299] 参考例８－９６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.35-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 0.90-1.05(1H, m), 1.30-1.90(9H, m), 2.00-2.15(1H, m), 2.25(6H, s), 2.31(3H, s), 2.38(1H, t, J=11.2Hz), 2.44(2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.00(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.33-3.45(2H, m), 3.76(2H, d, J=6.8Hz), 3.90-4.00(4H, m), 9.29(1H, brs)

[0300] 参考例８－９８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.90(8H, m), 1.90-2.02(1H, m), 2.10-2.22(1H, m), 2.25(6H, s), 2.44(2H, t, J=7.2Hz), 2.70-3.32(6H, m), 3.33-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 3.90-4.00(5H, m), 9.23(1H, brs)

[0301] 参考例８－９９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, s), 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.35-1.50(3H, m), 1.50-1.90(6H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.15(2H, s), 2,28(6H, s), 2.60-2.70(1H, m), 2.75-3.15(3H, m), 3.19(2H, d, J=5.6Hz), 3.70-4.00(6H, m), 4.40-4.65(2H, m), 9.38(1H, brs)

[0302] 参考例８－１００

MS(ESI, m/z):507(M+H)+

[0303] 参考例９－１

１－{[(３'Ｒ*, ４'ａＲ*, ８'ａＲ*)オクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]尿素

１－{[(３'Ｒ*, ４'ａＲ*, ８'ａＲ*)－１'－ベンジルオクタヒドロ－１'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, ６'－キノリン]－３'－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]尿素（参考例８－７

９）(177mg)およびエタノール(6.0mL)の混合物に、１０％パラジウムカーボン粉末（70mg）を加え、水素雰囲気下室温にて２時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）層を通して濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物(142mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.29-1.86(13H, m), 2.18-2.30(1H, m), 2.48-2.62(6H, m), 2.76-2.95(2H, m), 3.13-3.22(1H, m), 3.28-3.38(2H, m), 3.62-3.83(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 9.05-9.40(1H, m)

[0304] １－{[(３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－ベンジルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]尿素の代わりに対応するベンジルアミンを用い参考例９－１と同様の方法により、参考例９－２～参考例９－５を合成した。これらを表８に示した。

[0305] [表8]

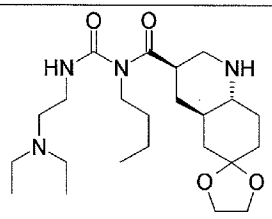
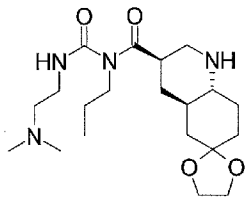
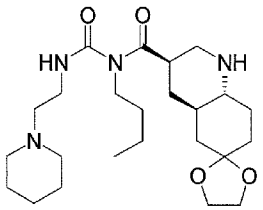
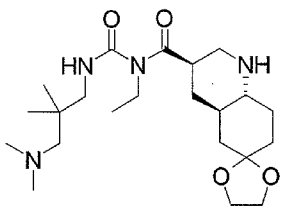
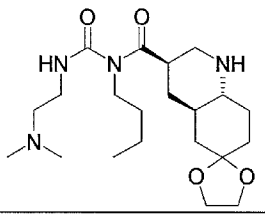
参考例	構造式	参考例	構造式
9-1		9-4	
9-2		9-5	
9-3			

表８における参考例9-1～9-5の構造式は相対配置を示す。

[0306] 参考例９－２～参考例９－５の物性値を以下に示した。

[0307] 参考例９－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.87(19H, m), 2.17-2.53(7H, m), 2.74-2.95(2H, m), 3.12-3.22(1H, m), 3.33-3.44(2H, m), 3.62-3.83(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 8.98-9.47(1H, m)

[0308] 参考例９－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.27-1.87(13H, m), 2.17-2.29(1H, m), 2.25(6H, s), 2.39-2.48(2H, m), 2.73-2.97(2H, m), 3.12-3.23(1H, m), 3.31-3.42(2H, m), 3.63-3.84(2H, m), 3.91-4.02(4H, m), 9.14-9.46(1H, m)

[0309] 参考例９－４

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0310] 参考例９－５

MS(ESI, m/z):425(M+H)+

[0311] 参考例１０－１

１－{[(３Ｒ，４ａＲ，８ａＲ)－１－メチル－６－オキソデカヒドロキノリン－３－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素

１－{[(３’Ｒ，４’ａＲ，８’ａＲ)－１’－メチルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（参考例８－１）(2.366g)に2mol/L塩酸(30mL)を加え、その混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えて洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。混合物を塩化メチレン／メタノール混合溶媒(塩化メチレン：メタノール＝９：１)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、表題化合物(1.605g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.90(6H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.10-2.55(17H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 9.22(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-37.56° (c=0.38, MeOH)

[0312] 参考例１０－７

１－{[(３Ｒ*, ４ａＲ*, ８ａＲ*)－１－メチル－６－オキソデカヒドロキノリン－３－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－エチル尿素

１－{[(3'Ｒ*, 4'ａＲ*, 8'ａＲ*)－1'－メチルオクタヒドロ－1'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, 6'－キノリン]－3'－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－エチル尿素（参考例７－２）(2.305g)に2mol/L塩酸(103mL)を加え、その混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。混合物を塩化メチレン／メタノール混合溶媒(塩化メチレン：メタノール＝９：１)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、表題化合物(2.084g)を得た。

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0313] １－{[(3'Ｒ, 4'ａＲ, 8'ａＲ)－1'－メチルオクタヒドロ－1'Ｈ－スピロ[１, ３－ジオキソラン－２, 6'－キノリン]－3'－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素の代わりに対応するケタールを用い参考例１０－１または参考例１０－７と同様の方法により、参考例１０－２～参考例１０－６、参考例１０－８～参考例１０－１０８を合成した。これらを表９に示した。

[0314]

[表9]

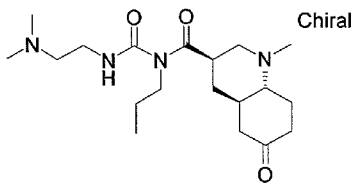
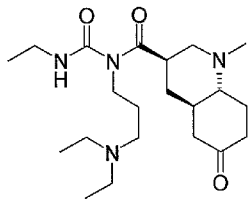
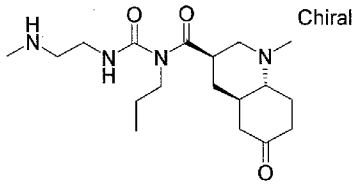
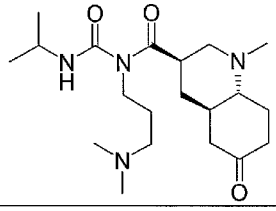
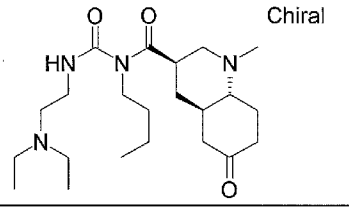
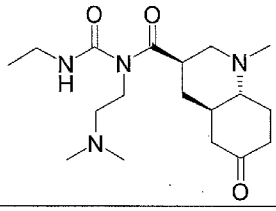
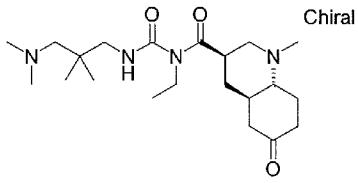
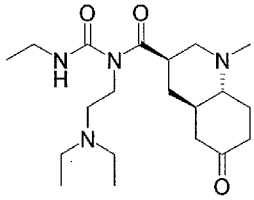
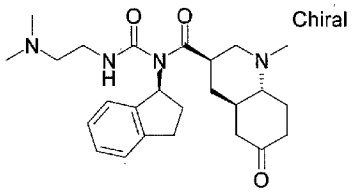
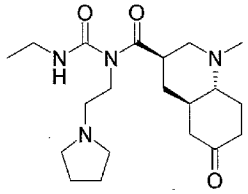
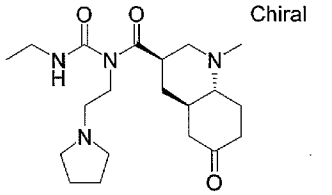
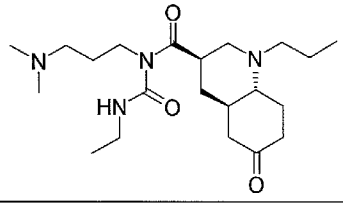
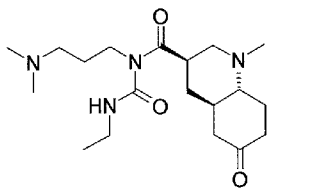
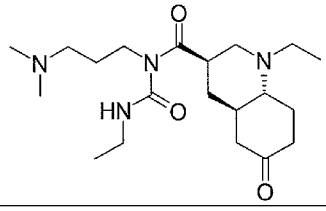
参考例	構造式	参考例	構造式
10-1		10-8	
10-2		10-9	
10-3		10-10	
10-4		10-11	
10-5		10-12	
10-6		10-13	
10-7		10-14	

表９（続き）

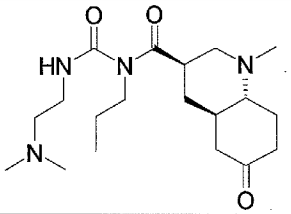
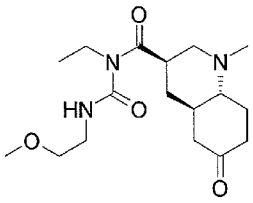
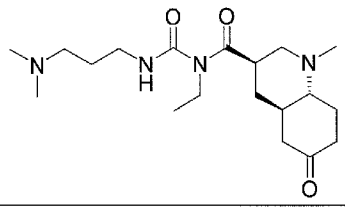
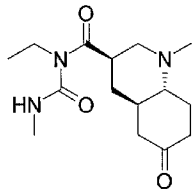
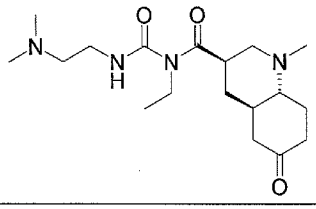
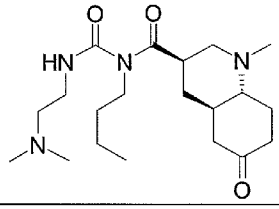
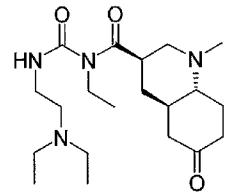
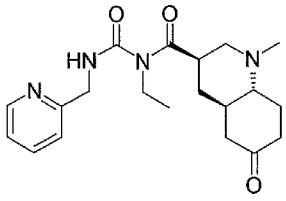
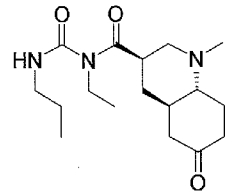
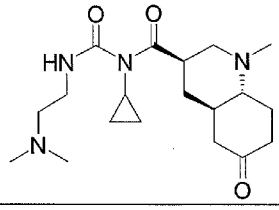
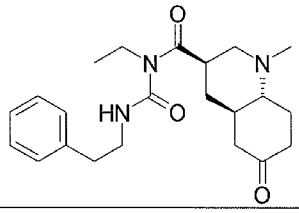
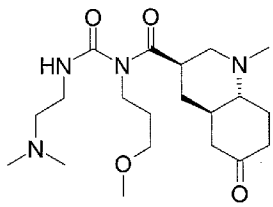
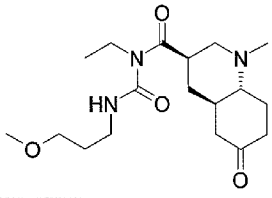
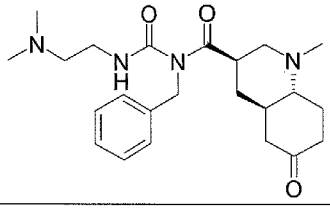
参考例	構造式	参考例	構造式
10-15		10-22	
10-16		10-23	
10-17		10-24	
10-18		10-25	
10-19		10-26	
10-20		10-27	
10-21		10-28	

表９（続き）

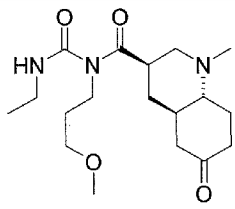
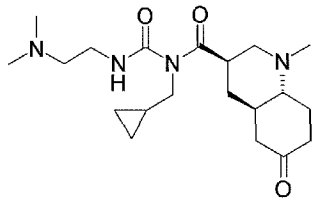
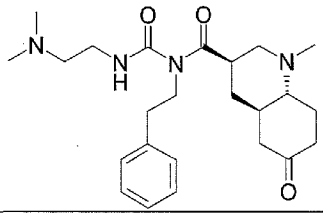
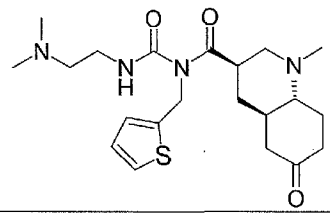
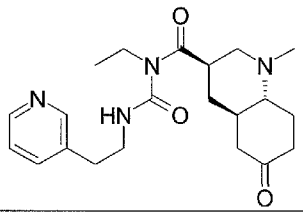
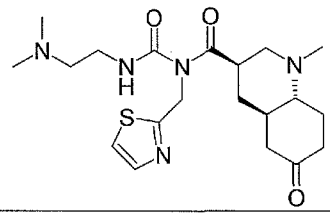
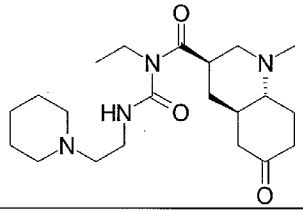
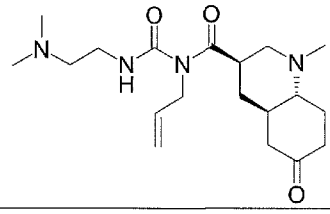
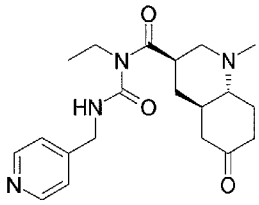
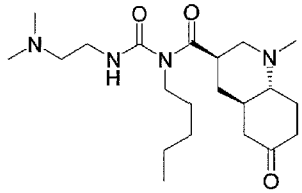
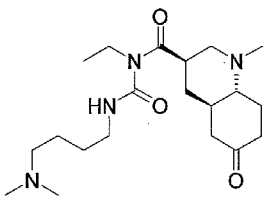
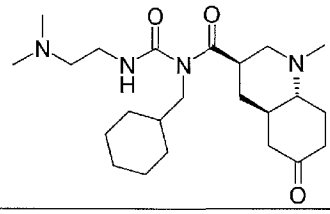
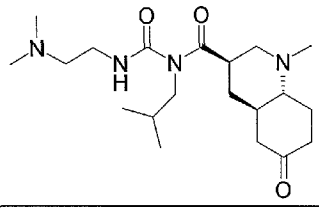
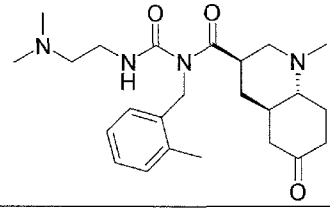
参考例	構造式	参考例	構造式
10-29		10-36	
10-30		10-37	
10-31		10-38	
10-32		10-39	
10-33		10-40	
10-34		10-41	
10-35		10-42	

表９（続き）

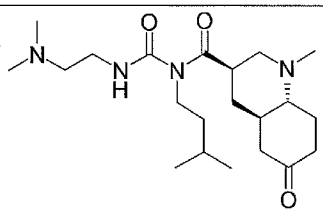
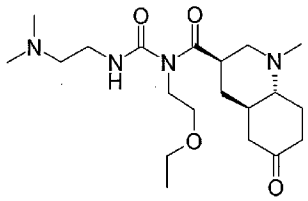
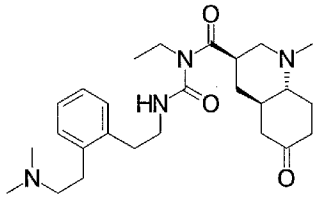
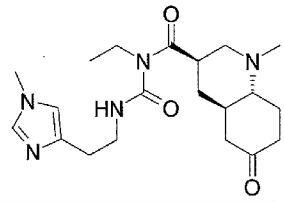
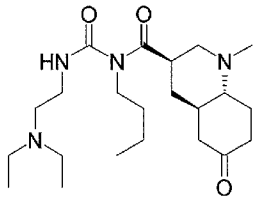
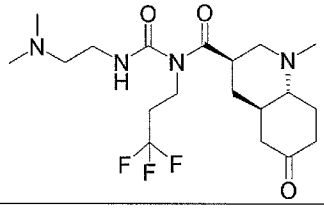
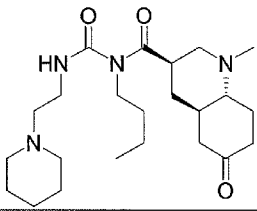
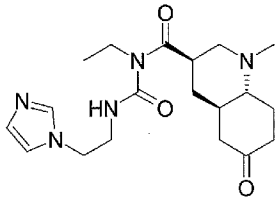
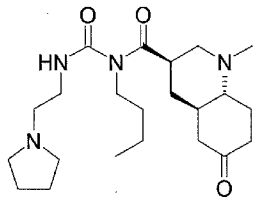
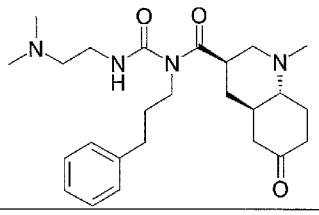
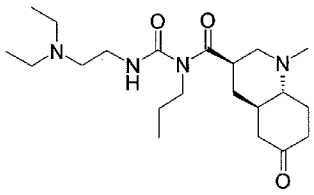
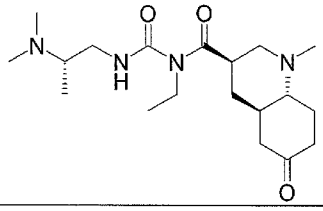
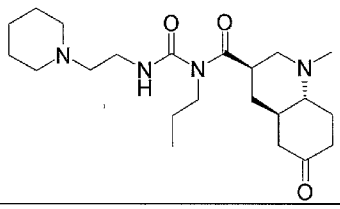
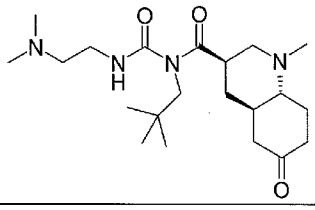
参考例	構造式	参考例	構造式
10-43		10-50	
10-44		10-51	
10-45		10-52	
10-46		10-53	
10-47		10-54	
10-48		10-55	
10-49		10-56	

表９（続き）

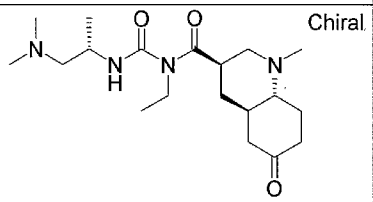
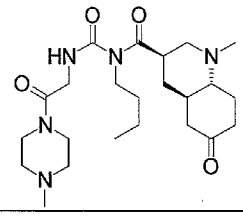
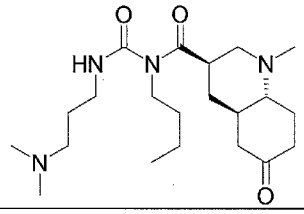
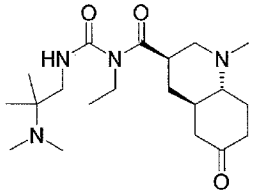
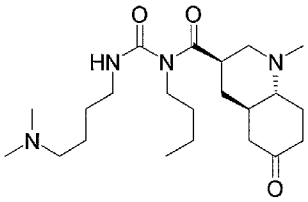
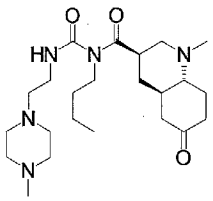
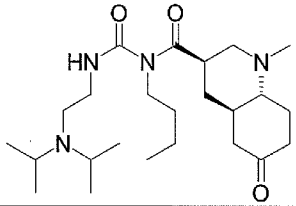
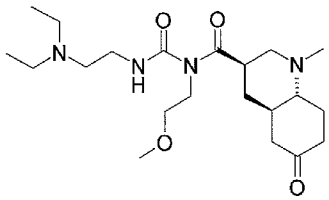
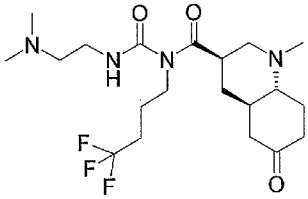
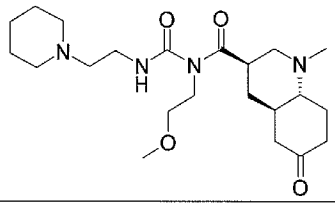
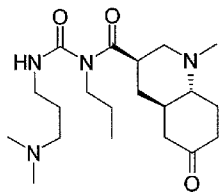
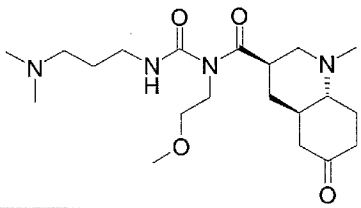
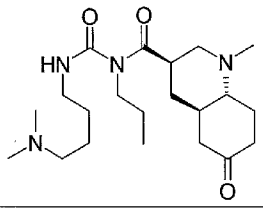
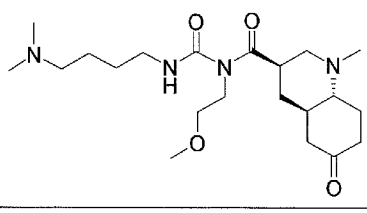
参考例	構造式	参考例	構造式
10-57		10-64	
10-58		10-65	
10-59		10-66	
10-60		10-67	
10-61		10-68	
10-62		10-69	
10-63		10-70	

表９（続き）

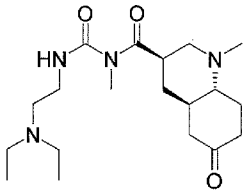
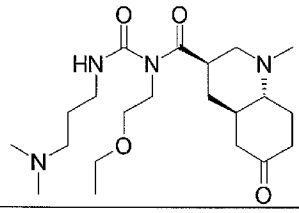
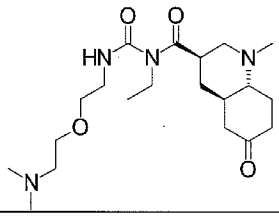
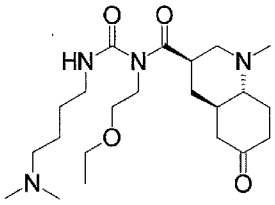
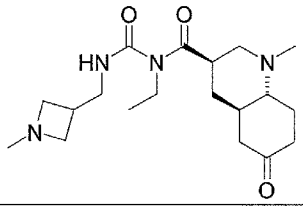
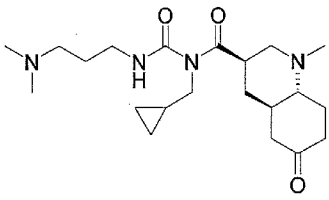
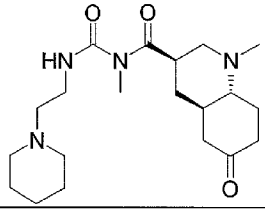
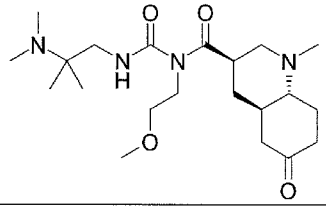
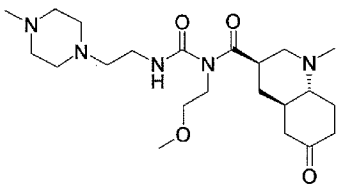
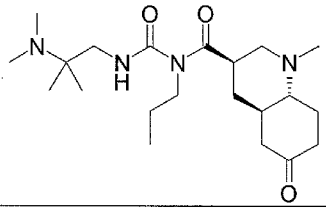
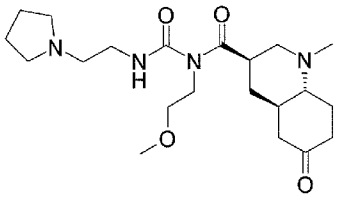
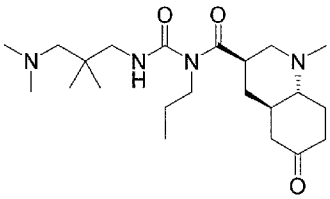
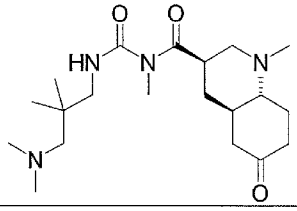
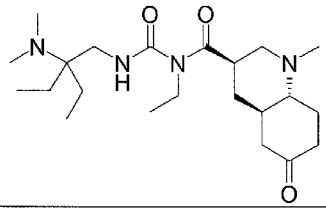
参考例	構造式	参考例	構造式
10-71		10-78	
10-72		10-79	
10-73		10-80	
10-74		10-81	
10-75		10-82	
10-76		10-83	
10-77		10-84	

表９（続き）

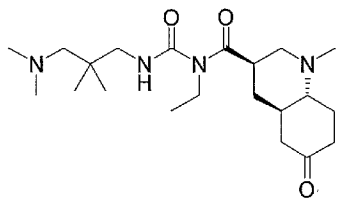
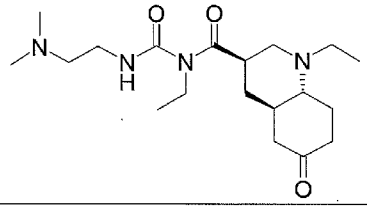
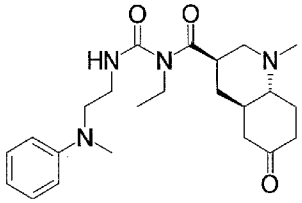
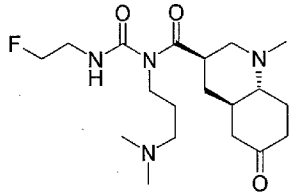
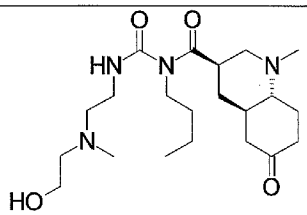
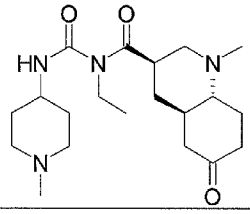
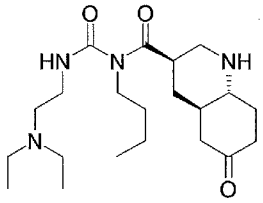
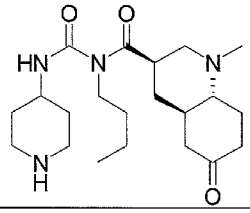
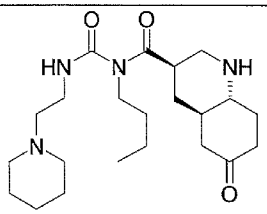
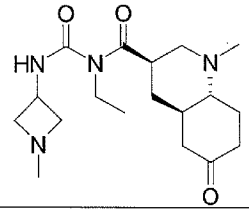
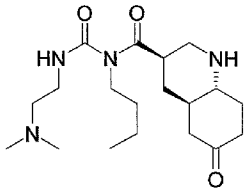
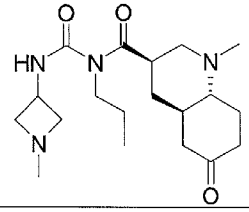
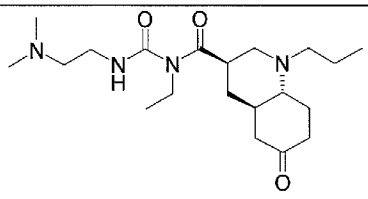
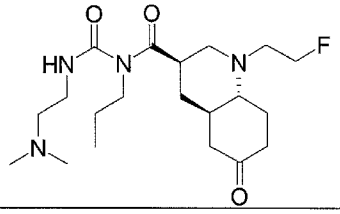
参考例	構造式	参考例	構造式
10-85		10-92	
10-86		10-93	
10-87		10-94	
10-88		10-95	
10-89		10-96	
10-90		10-97	
10-91		10-98	

表９（続き）

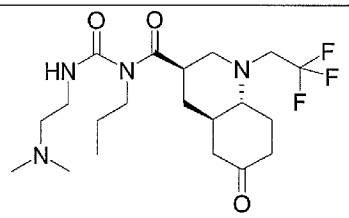
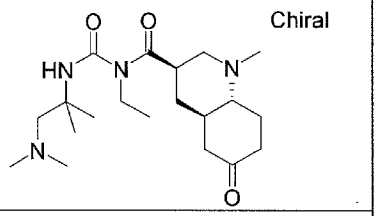
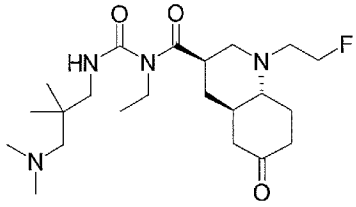
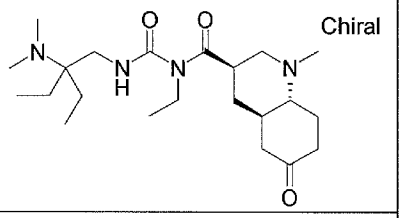
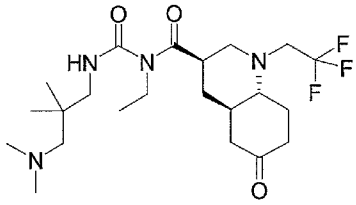
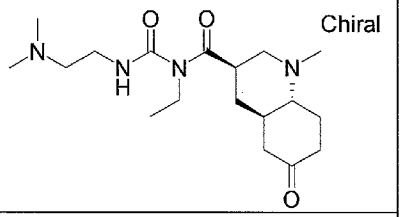
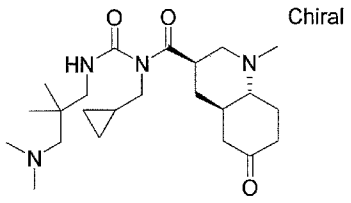
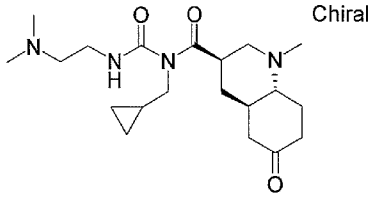
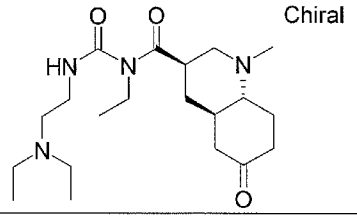
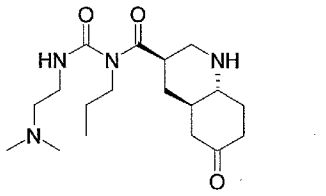
参考例	構造式	参考例	構造式
10-99		10-104	
10-100		10-105	
10-101		10-106	
10-102		10-107	
10-103		10-108	

表９における参考例10-1～10-6、10-57及び10-102～10-107の構造式は絶対配置を示し、参考例10-7～10-56、10-58～10-101及び10-108の構造式は相対配置を示す。

[0315] 参考例１０－２～参考例１０－６、参考例１０－８～参考例１０－１０８の物性値を以下に示した。

[0316] 参考例１０－２

MS(ESI, m/z):353(M+H)+

[0317] 参考例１０－３

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0318] 参考例１０－４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.91(6H, s), 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.65(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.60(17H, m), 2.95-3.15(2H, m), 3.20(2H, d, J=5.6Hz), 3.75-3.90(2H, m), 9.35(1H, brs)

[0319] 参考例１０－５

MS(ESI, m/z):441(M+H)+

[0320] 参考例１０－６

MS(ESI, m/z):379(M+H)+

[0321] 参考例１０－８

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0322] 参考例１０－９

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0323] 参考例１０－１０

MS(ESI, m/z):353(M+H)+

[0324] 参考例１０－１１

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0325] 参考例１０－１２

MS(ESI, m/z):379(M+H)+

[0326] 参考例１０－１３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.16(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.65(4H, m), 1.65-1.95(4H, m), 2.10-2.25(7H, m), 2.25-2.60(9H, m), 2.60-2.75(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.10-3.35(3H, m), 3.60-3.85(2H, m), 9.40(1H, brs)

[0327] 参考例１０－１４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(3H, t, J=7.1Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.65(2H, m), 1.65-1.95(4H, m), 2.10-2.25(7H, m), 2.25-2.50(7H, m), 2.55(1H, t, J=11.1Hz), 2.70-2.90(2H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.10-3.35(3H, m), 3.60-3.85(2H, m), 9.41(1H, brs)

[0328] 参考例１０－１５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.70(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.10(1H, m), 2.10-2.60(17H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 9.22(1H, brs)

[0329] 参考例１０－１６

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0330] 参考例１０－１７

MS(ESI, m/z):353(M+H)+

[0331] 参考例１０－１８

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0332] 参考例１０－１９

MS(ESI, m/z):324(M+H)+

[0333] 参考例１０－２０

MS(ESI, m/z):386(M+H)+

[0334] 参考例１０－２１

MS(ESI, m/z):354(M+H)+

[0335] 参考例１０－２２

MS(ESI, m/z):340(M+H)+

[0336] 参考例１０－２３

MS(ESI, m/z):296(M+H)+

[0337] 参考例１０－２４

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0338] 参考例１０－２５

MS(ESI, m/z):373(M+H)+

[0339] 参考例１０－２６

MS(ESI, m/z):365(M+H)+

[0340] 参考例１０－２７

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0341] 参考例１０－２８

MS(ESI, m/z):415(M+H)+

[0342] 参考例１０－２９

MS(ESI, m/z):354(M+H)+

[0343] 参考例１０－３０

MS(ESI, m/z):429(M+H)+

[0344] 参考例１０－３１

MS(ESI, m/z):387(M+H)+

[0345] 参考例１０－３２

MS(ESI, m/z):393(M+H)+

[0346] 参考例１０－３３

MS(ESI, m/z):373(M+H)+

[0347] 参考例１０－３４

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0348] 参考例１０－３５

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0349] 参考例１０－３６

MS(ESI, m/z):379(M+H)+

[0350] 参考例１０－３７

MS(ESI, m/z):421(M+H)+

[0351] 参考例１０－３８

MS(ESI, m/z):422(M+H)+

[0352] 参考例１０－３９

MS(ESI, m/z):365(M+H)+

[0353] 参考例１０－４０

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0354] 参考例１０－４１

MS(ESI, m/z):421(M+H)+

[0355] 参考例１０－４２

MS(ESI, m/z):429(M+H)+

[0356] 参考例１０－４３

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0357] 参考例１０－４４

MS(ESI, m/z):457(M+H)+

[0358] 参考例１０－４５

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0359] 参考例１０－４６

MS(ESI, m/z):421(M+H)+

[0360] 参考例１０－４７

MS(ESI, m/z):407(M+H)+

[0361] 参考例１０－４８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=6.0Hz), 1.02(6H, t, J=5.6Hz), 1.45-1.90(6H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.30-2.65(14H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 9.17(1H, brs)

[0362] 参考例１０－４９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=6.0Hz), 1.29-1.90(12H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.25-2.55(14H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 9.14(1H, brs)

[0363] 参考例１０－５０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.16(3H, t, J=7.0Hz), 1.40-1.65(2H, m), 1.65-2.05(4H, m), 2.10-2.55(16H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.30-3.65(7H, m), 3.85-4.10(2H, m), 9.09(1H, br)

[0364] 参考例１０－５１

MS(ESI, m/z):390(M+H)+

[0365] 参考例１０－５２

MS(ESI, m/z):421(M+H)+

[0366] 参考例１０－５３

MS(ESI, m/z):376(M+H)+

[0367] 参考例１０－５４

MS(ESI, m/z):443(M+H)+

[0368] 参考例１０－５５

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0369] 参考例１０－５６

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0370] 参考例１０－５７

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

$[\alpha]_D^{28}$=-8.96° (c=0.43, MeOH)

[0371] 参考例１０－５８

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0372] 参考例１０－５９

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0373] 参考例１０－６０

MS(ESI, m/z):437(M+H)+

[0374] 参考例１０－６１

MS(ESI, m/z):435(M+H)+

[0375] 参考例１０－６２

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0376] 参考例１０－６３

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0377] 参考例１０－６４

MS(ESI, m/z):450(M+H)+

[0378] 参考例１０－６５

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0379] 参考例１０－６６

MS(ESI, m/z):436(M+H)+

[0380] 参考例１０－６７

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0381] 参考例１０－６８

MS(ESI, m/z):423(M+H)+

[0382] 参考例１０－６９

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0383] 参考例１０－７０

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0384] 参考例１０－７１

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0385] 参考例１０－７２

MS(ESI, m/z):397(M+H)+

[0386] 参考例１０－７３

MS(ESI, m/z):365(M+H)+

[0387] 参考例１０－７４

MS(ESI, m/z):379(M+H)+

[0388] 参考例１０－７５

MS(ESI, m/z):438(M+H)+

[0389] 参考例１０－７６

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0390] 参考例１０－７７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm： 0.92(6H, s), 1.45-1.65(2H, m), 1.70-1.95(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.55(17H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.10-3.25(3H, m), 3.34(3H, s), 9.30-9.50(1H, m)

[0391] 参考例１０－７８

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0392] 参考例１０－７９

MS(ESI, m/z):425(M+H)+

[0393] 参考例１０－８０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.35-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 0.90-1.05(1H, m), 1.45-1.65(2H, m), 1.65-1.90(4H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.55(10H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.15-3.40(3H, m), 3.65-3.85(2H, m), 9.25(1H, brs)

[0394] 参考例１０－８１

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0395] 参考例１０－８２

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0396] 参考例１０－８３

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0397] 参考例１０－８４

MS(ESI, m/z):409(M+H)+

[0398] 参考例１０－８５

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0399] 参考例１０－８６

MS(ESI, m/z):415(M+H)+

[0400] 参考例１０－８７

MS(ESI, m/z):411(M+H)+

[0401] 参考例１０－８８

MS(ESI, m/z):395(M+H)+

[0402] 参考例１０－８９

MS(ESI, m/z):407(M+H)+

[0403] 参考例１０－９０

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0404] 参考例１０－９１

MS(ESI, m/z):381(M+H)+

[0405] 参考例１０－９２

MS(ESI, m/z):367(M+H)+

[0406] 参考例１０－９３

MS(ESI, m/z):385(M+H)+

[0407] 参考例１０－９４

MS(ESI, m/z):379(M+H)+

[0408] 参考例１０－９５

MS(ESI, m/z):393(M+H)+

[0409] 参考例１０－９６

MS(ESI, m/z):351(M+H)+

[0410] 参考例１０－９７

MS(ESI, m/z):365(M+H)+

[0411] 参考例１０－９８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.90(6H, m), 2.10-2.60(14H, m), 2.60-2.80(1H, m), 2.80-3.15(4H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 4.40-4.80(2H, m), 9.19(1H, brs)

[0412] 参考例１０－９９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.90(4H, m), 2.10-2.27(7H, m), 2.27-2.70(8H, m), 2.80-3.05(2H, m), 3.05-3.34(4H, m), 3.34-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 9.14(1H, brs)

[0413] 参考例１０－１００

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(6H, s), 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.70(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 2.10-2.55(14H, m), 2.65-2.80(1H, m), 2.85-3.15(4H, m), 3.20(2H, d, J=5.5Hz), 3.75-3.90(2H, m), 4.40-4.75(2H, m), 9.31(1H, brs)

[0414] 参考例１０－１０１

MS(ESI, m/z):463(M+H)+

[0415] 参考例１０－１０２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 0.70-1.10(7H, m), 1.45-1.65(3H, m), 1.70-1.95(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.55(16H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.10-3.30(3H, m), 3.60-3.85(2H, m), 9.35(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-21.70° (c=0.39, MeOH)

[0416] 参考例１０－１０３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.45-1.65(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.28-2.65(14H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.80-3.90(2H, m), 9.18(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-31.40° (c=0.28, MeOH)

[0417] 参考例１０－１０４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(6H, s), 1.45-1.70(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.26(1H, m), 2.27-2.55(16H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.70-3.90(2H, m), 9.27(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-20.69° (c=0.29, MeOH)

[0418] 参考例１０－１０５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.87(6H, t, J=7.5Hz), 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.35-2.55(24H, m), 2.95-3.15(2H, m), 3.29(2H, d, J=4.8Hz), 3.75-3.90(2H, m), 9.00-9.50(1H, m)

$[\alpha]_D^{28}$=-21.47° (c=0.44, MeOH)

[0419] 参考例１０－１０６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.40-2.55(22H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.80-3.90(2H, m), 9.00-9.45(1H, m)

$[\alpha]_D^{27}$=-35.33° (c=0.42, MeOH)

[0420] 参考例１０－１０７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.45(2H, m), 0.45-0.60(2H, m), 0.90-1.05(1H, m), 1.45-1.65(2H, m), 1.70-1.90(3H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.5

5(16H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.65-3.85(2H, m), 9.19(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-20.70° (c=0.28, MeOH)

[0421] 参考例１０－１０８

MS(ESI, m/z):353(M+H)+

[0422] 実施例１－１

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（化合物１－１）

１－{[(３Ｒ，４ａＲ，８ａＲ)－１－メチル－６－オキソデカヒドロキノリン－３－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（参考例１０－１）(1.602g)およびエタノール(44mL)の混合物に、室温撹拌下、マロノニトリル(435mg)、モルホリン(0.572mL)、次いで単体硫黄(282mg)を加え、５５℃に昇温して１．５時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(1.479g)を固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.85(4H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.55(7H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.65(2H, s), 9.27(1H, br)

$[\alpha]_D^{29}$＝-105.54° (c=0.30, MeOH)

[0423] 実施例１－７

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－エチル尿素（化合物１－７）

１－{[(３Ｒ*，４ａＲ*，８ａＲ*)－１－メチル－６－オキソデカヒドロキノリン－３－イル]カルボニル}－１－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－３－エチル尿素（参考例１０－７）(216mg)およびエタノール(6mL)の混合物に、室温撹拌下、マロノニトリル(71mg)、モルホリン(0.077mL)、次いで単体硫黄(39mg)を加え、５５℃に昇温して２時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(201mg)を固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.55(1H, m), 1.65-1.90(3H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.25(7H, m), 2.25-2.45(7H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.20-3.40(3H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.64(2H, s), 9.44(1H, brs)

[0424] １－{[(３Ｒ，４ａＲ，８ａＲ)－１－メチル－６－オキソデカヒドロキノリン－３－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素およびマロノニトリルの代わりに対応するオクタヒドロキノリノンおよび２－シアノ酢酸メチル、または２－シアノアセトアミドを用い実施例１－１または実施例１－７と同様の方法により、化合物１－２～化合物１－６、化合物１－８～化合物１－１１０を合成した。これらを表１０に示した。

[0425]

[表10]

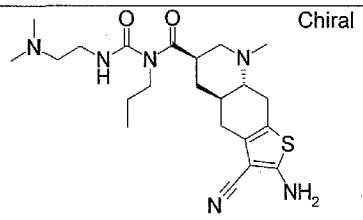
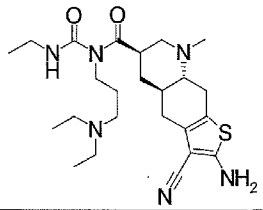
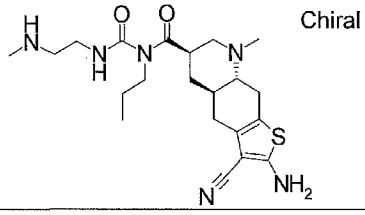
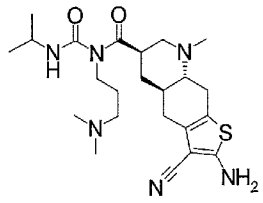
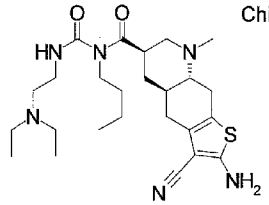
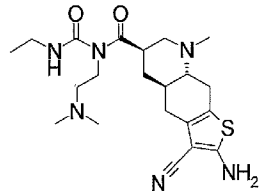
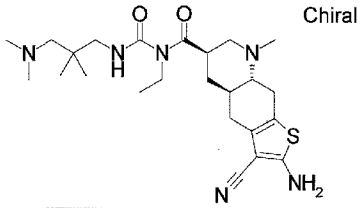
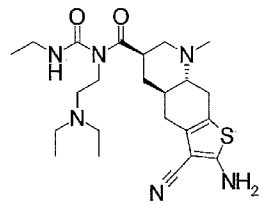
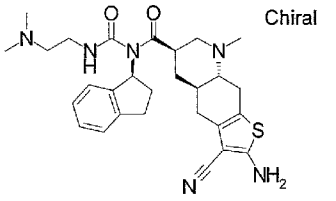
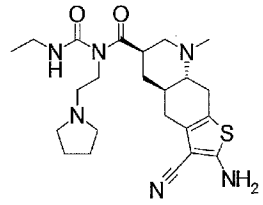
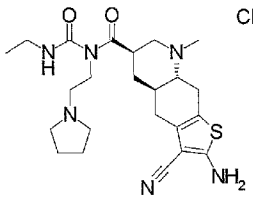
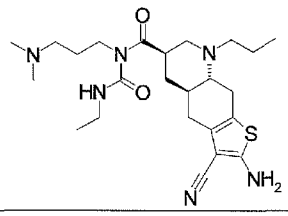
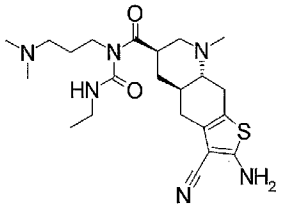
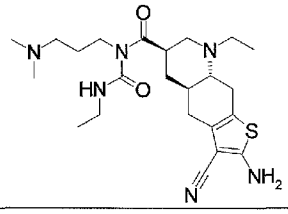
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-1		1-8	
1-2		1-9	
1-3		1-10	
1-4		1-11	
1-5		1-12	
1-6		1-13	
1-7		1-14	

表１０（続き）

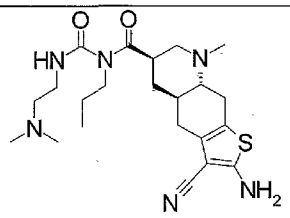
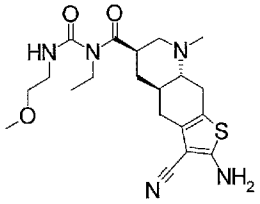
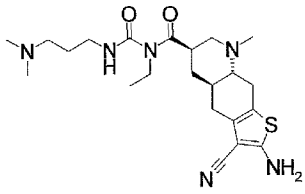
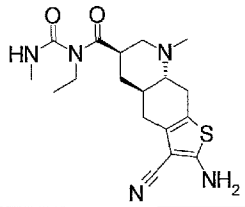
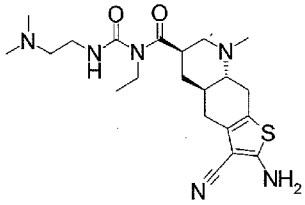
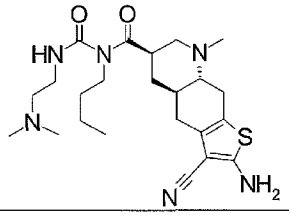
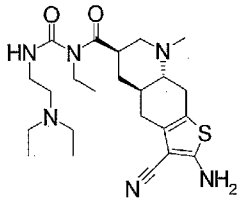
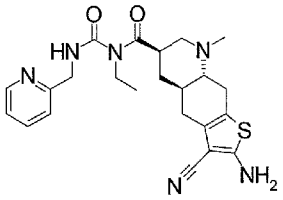
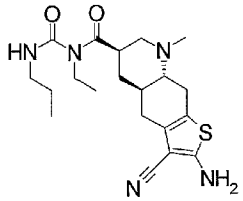
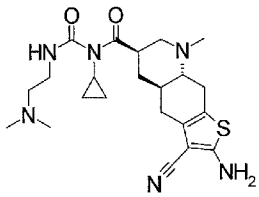
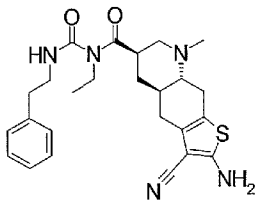
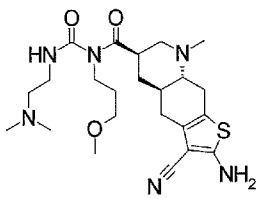
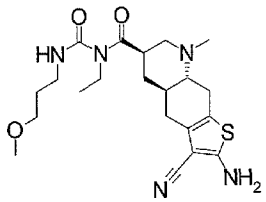
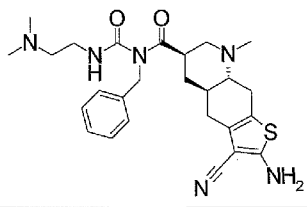
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-15		1-22	
1-16		1-23	
1-17		1-24	
1-18		1-25	
1-19		1-26	
1-20		1-27	
1-21		1-28	

表１０（続き）

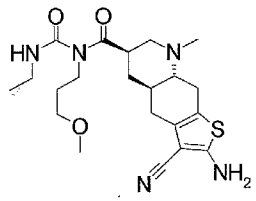
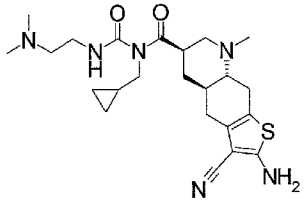
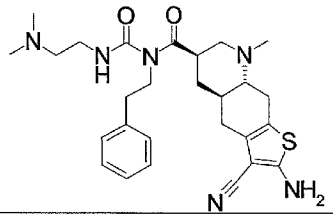
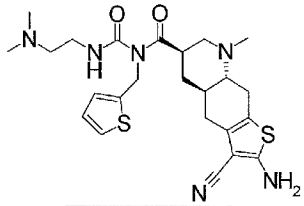
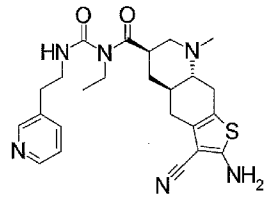
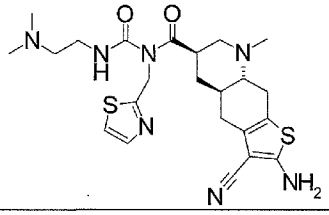
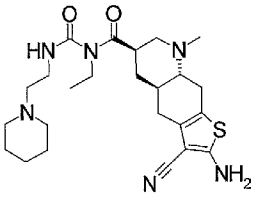
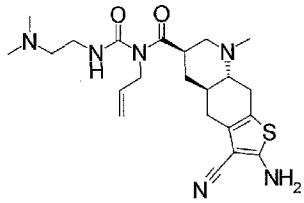
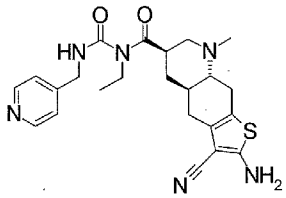
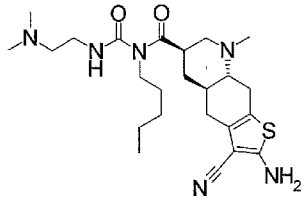
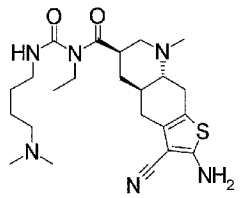
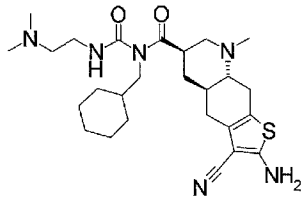
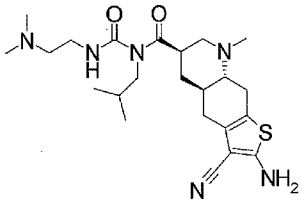
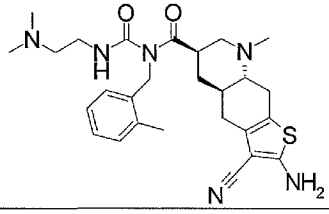
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-29		1-36	
1-30		1-37	
1-31		1-38	
1-32		1-39	
1-33		1-40	
1-34		1-41	
1-35		1-42	

表１０（続き）

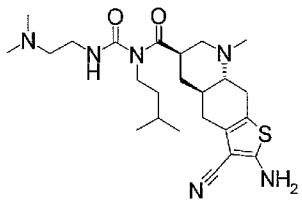
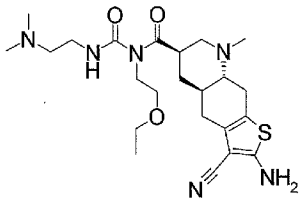
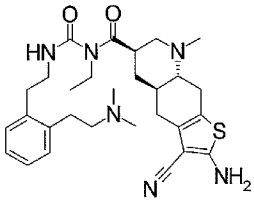
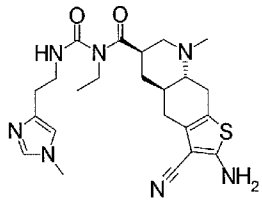
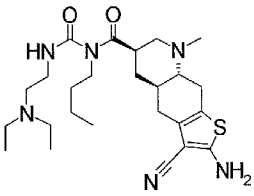
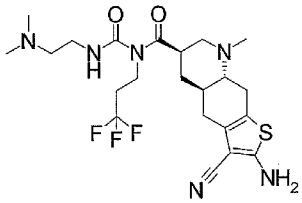
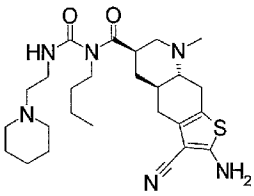
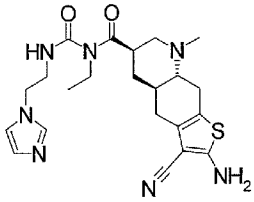
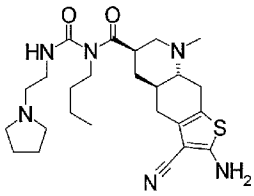
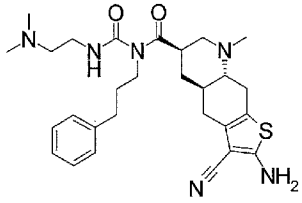
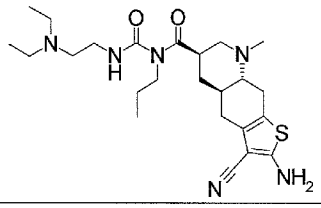
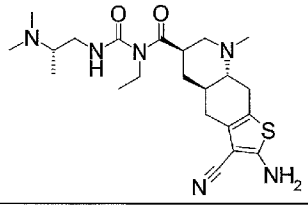
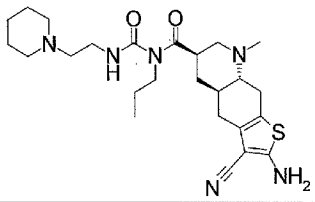
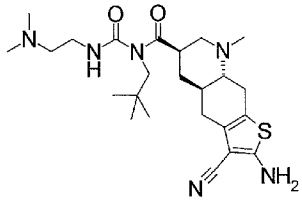
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-43		1-50	
1-44		1-51	
1-45		1-52	
1-46		1-53	
1-47		1-54	
1-48		1-55	
1-49		1-56	

表１０（続き）

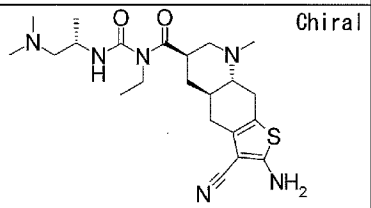
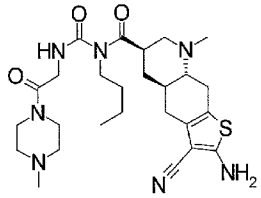
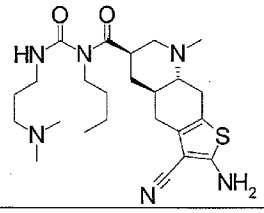
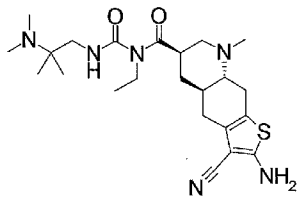
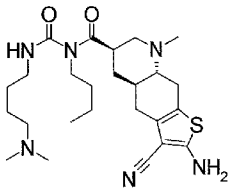
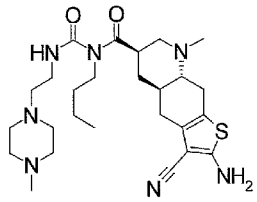
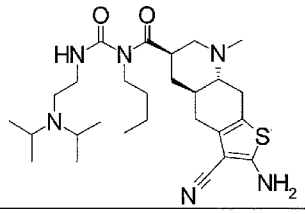
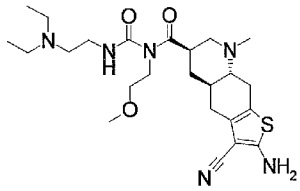
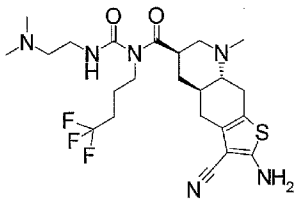
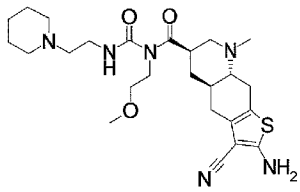
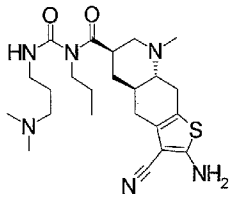
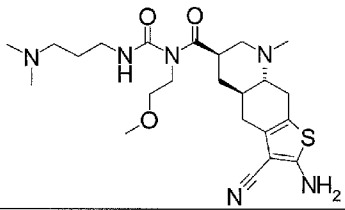
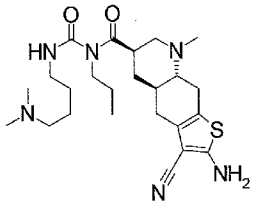
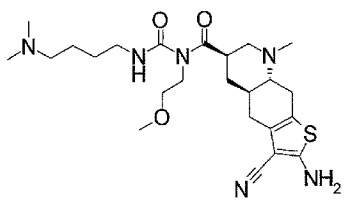
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-57		1-64	
1-58		1-65	
1-59		1-66	
1-60		1-67	
1-61		1-68	
1-62		1-69	
1-63		1-70	

表１０（続き）

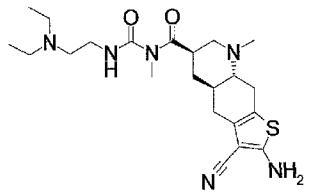
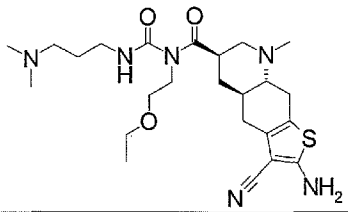
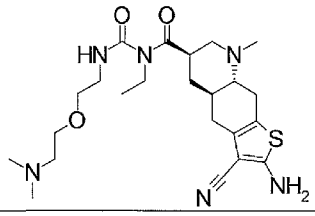
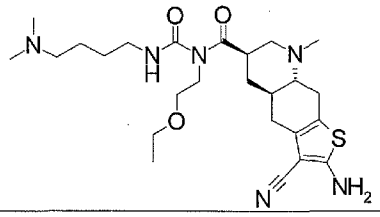
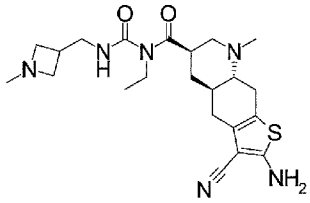
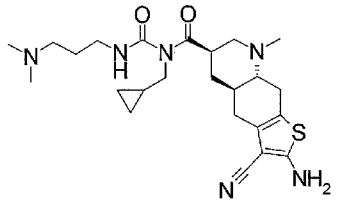
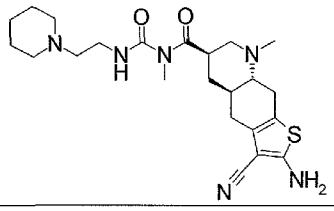
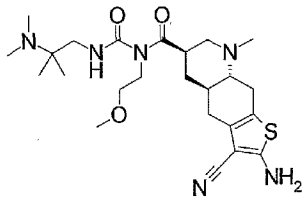
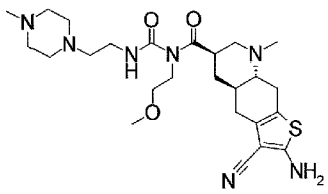
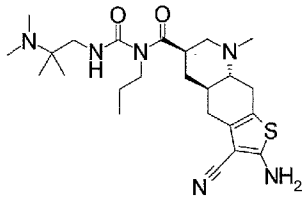
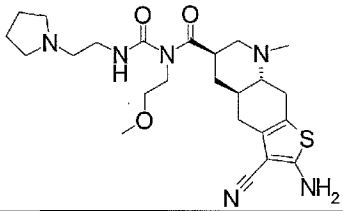
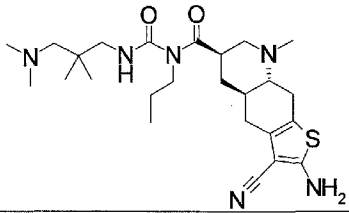
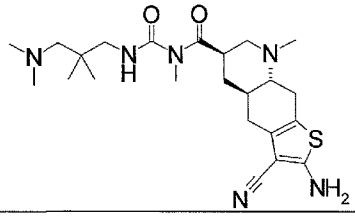
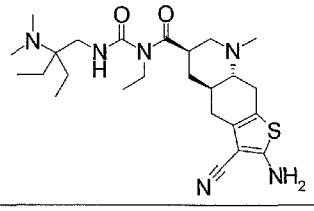
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-71		1-78	
1-72		1-79	
1-73		1-80	
1-74		1-81	
1-75		1-82	
1-76		1-83	
1-77		1-84	

表１０（続き）

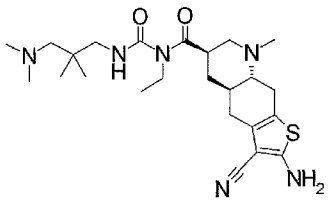
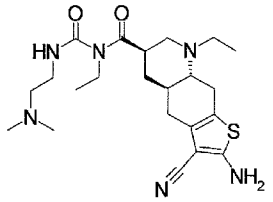
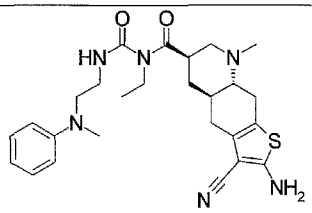
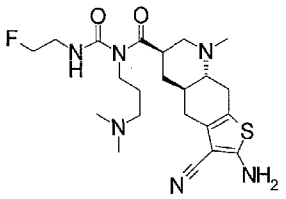
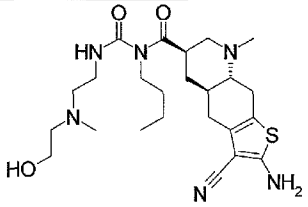
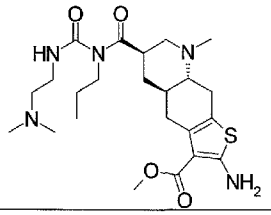
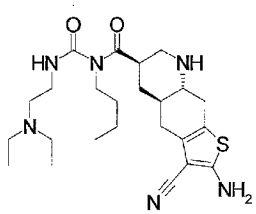
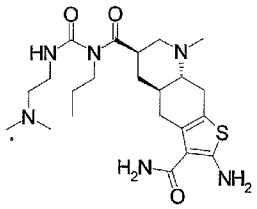
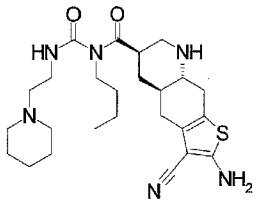
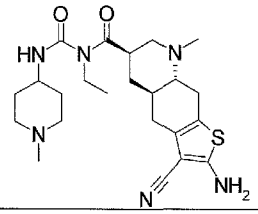
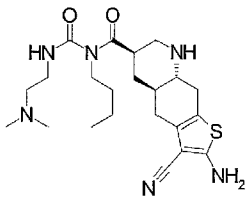
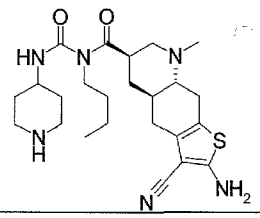
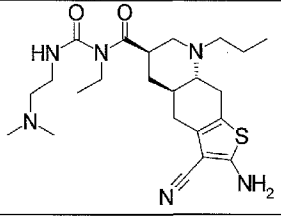
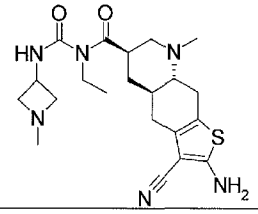
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-85		1-92	
1-86		1-93	
1-87		1-94	
1-88		1-95	
1-89		1-96	
1-90		1-97	
1-91		1-98	

表１０（続き）

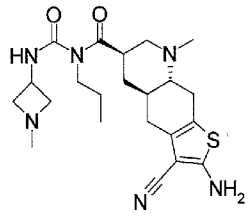
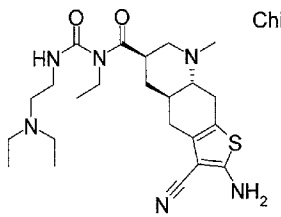
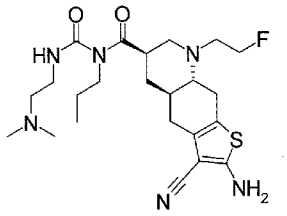
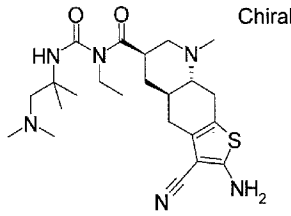
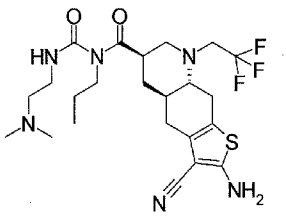
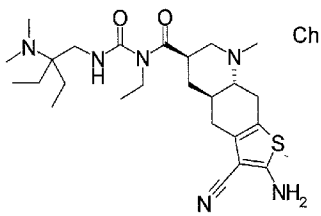
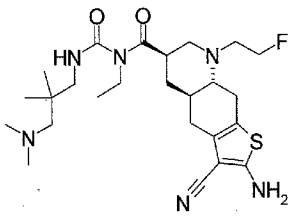
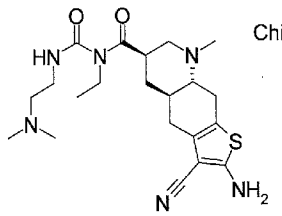
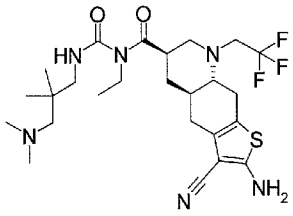
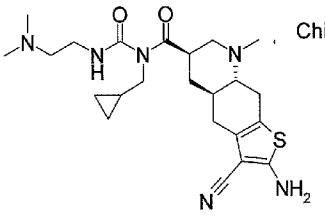
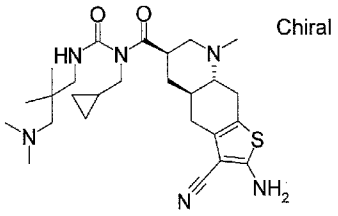
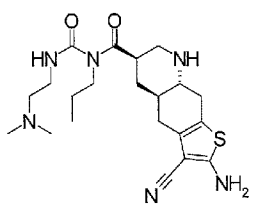
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
1-99		1-105	
1-100		1-106	
1-101		1-107	
1-102		1-108	
1-103		1-109	
1-104		1-110	

表１０における化合物1-1～1-6、1-57及び1-104～1-109の構造式は絶対配置を示し、化合物1-7～1-56、1-58～1-103及び1-110の構造式は相対配置を示す。

[0426] 化合物１－２～化合物１－６、化合物１－８～化合物１－１１０の物性値

を以下に示した。

[0427] 化合物１－２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.40-1.90(4H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.55(8H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.77(2H, t, J=6.1Hz), 2.90-3.15(3H, m), 3.41(2H, q, J=5.8Hz), 3.60-3.85(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.37(1H, brs)

$[\alpha]_D^{26}$=-103.02° (c=0.24, MeOH)

[0428] 化合物１－３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.27-1.43(2H, m), 1.46-1.64(3H, m), 1.68-1.86(1H, m), 1.95-2.11(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.31-2.72(9H, m), 2.34(3H, s), 2.87-3.12(3H, m), 3.28-3.41(2H, m), 3.63-3.89(2H, m), 4.64(2H, s), 9.01-9.42(1H, m)

[0429] 化合物１－４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(6H, s), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.65(1H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.95-2.55(16H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.17(3H, m), 3.21(2H, d, J=5.2Hz), 3.75-3.95(2H, m), 4.65(2H, s), 9.38(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-88.997° (c=0.33, MeOH)

[0430] 化合物１－５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.65-1.85(4H, m), 1.95-2.25(11H, m), 2.25-2.40(4H, m),2.40-2.45(1H,m), 2.50-2.65(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.00-3.25(5H, m), 4.60-4.75(2H, m),6.15-6.35 (1H,m) 7.10-7.30(4H, m)

$[\alpha]_D^{28}$=-123.09° (c=0.45, MeOH)

[0431] 化合物１－６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.37-1.51(1H, m), 1.65-1.89(5H, m), 1.93-2.23(3H, m), 2.25-2.47(2H, m), 2.31(3H, s), 2.54-2.78(7H, m), 2.84-2.97(1H, m), 2.97-3.08(1H, m), 3.16-3.43(3H, m), 3.53-3.96(2H, m), 4.90(2H, s), 9.36-9.79(1H, m)

$[\alpha]_D^{29}$=-112.38° (c=0.25, MeOH)

[0432] 化合物１－８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.55(1H, m), 1.65-1.90(3H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.30-2.50(7H, m), 2.54(4H, q, J=7.2Hz), 2.60-2.70(1H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.39(1H, br)

[0433] 化合物１－９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.18(6H, d, J=6.6Hz), 1.35-1.55(1H, m), 1.70-1.90(3H, m), 1.95-2.25(9H, m), 2.25-2.45(7H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.15-3.45(1H, m), 3.55-3.85(2H, m), 3.85-4.00(1H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.38(1H, brs)

[0434] 化合物１－１０

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.20-1.90(8H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.35(11H, m), 2.38(2H, t, J=6.4Hz), 2.42-2.55(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.90-4.01(4H, m), 6.00-6.15(1H, m)

[0435] 化合物１－１１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, t, J=7.2Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.34-1.50(1H, m), 1.69-1.87(1H, m), 1.92-2.25(3H, m), 2.27-2.45(2H, m), 2.31(3H, s), 2.46-2.72(7H, m), 2.86-3.08(2H, m), 3.16-3.88(5H, m), 4.63(2H, s), 9.59-10.00(1H, m)

[0436] 化合物１－１２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.36-1.51(1H, m), 1.51-1.90(5H, m), 1.93-2.13(2H, m), 2.13-2.25(1H, m), 2.25-2.48(2H, m), 2.31(3H, s), 2.49-2.81(7H, m), 2.83-3.11(2H, m), 3.18-3.45(3H, m), 3.57-3.93(2H, m), 4.65(2H, s), 9.31-9.79(1H, m)

[0437] 化合物１－１３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.4

0-1.55(3H, m), 1.65-1.90(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.55(13H, m), 2.55-2.70(2H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.10-3.35(3H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.68(2H, brs), 9.42(1H, br)

[0438] 化合物１－１４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.01(3H, t, J=7.1Hz), 1.17(3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.55(1H, m), 1.65-1.90(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.15-2.45(11H, m), 2.53(1H, t, J=11.1Hz), 2.60-2.75(2H, m), 2.75-3.10(3H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.65-3.85(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.42(1H, brs)

[0439] 化合物１－１５

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：0.75-0.90(3H, m), 1.20-1.40(1H, m), 1.40-1.70(3H, m), 1.80-2.25(14H, m), 2.25-2.50(3H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.45-3.65(2H, m), 7.01(2H, s), 8.67(1H, brs)

[0440] 化合物１－１６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.18-1.35(5H, m), 1.45-1.88(3H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.14-2.29(7H, m), 2.29-2.50(6H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.90-3.16(3H, m), 3.27-3.38(2H, m), 3.77-3.92(2H, m), 4.67(2H, s), 9.25(1H, brs)

[0441] 化合物１－１７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.50-1.65(1H, m), 1.65-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.55(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.75-4.00(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.28(1H, brs)

[0442] 化合物１－１８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, t, J=7.2Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.56(1H, q, J=12.3Hz), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.45(4H, m), 2.46(1H, t, J=11.2Hz), 2.50-2.75(7H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.75-3.95(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.

24(1H, brs)

[0443] 化合物１－１９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.45-1.65(3H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.50(5H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.80-4.00(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.25(1H, brs)

[0444] 化合物１－２０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.63(1H, m), 1.68-1.86(1H, m), 1.92-2.12(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.31-2.48(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.74(1H, m), 2.80-3.13(5H, m), 3.48-3.60(2H, m), 3.78-3.95(2H, m), 4.65(2H, s), 7.16-7.36(5H, m), 9.18-9.41(1H, m)

[0445] 化合物１－２１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-1.65(1H, m), 1.70-1.87(3H, m), 1.96-2.13(2H, m), 2.17-2.29(1H, m), 2.32-2.50(2H, m), 2.35(3H, s), 2.62-2.73(1H, m), 2.91-3.15(3H, m), 3.31-3.48(4H, m), 3.35(3H, s), 3.80-3.95(2H, m), 4.65(2H, s), 9.17-9.36(1H, m)

[0446] 化合物１－２２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.48-1.64(1H, m), 1.70-1.87(1H, m), 1.94-2.12(2H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.30-2.52(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.73(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.38(3H, s), 3.44-3.56(4H, m), 3.79-3.95(2H, m), 4.65(2H, s), 9.30-9.45(1H, m)

[0447] 化合物１－２３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.27(3H, t, J=7.0Hz), 1.48-1.64(1H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.95-2.13(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.30-2.49(2H, m), 2.35(3H, s), 2.61-2.73(1H, m), 2.87(3H, d, J=4.8Hz), 2.91-3.17(3H, m), 3.81-3.97(2H, m), 4.65(2H, s), 9.02-9.26(1H, m)

[0448] 化合物１－２４

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：0.80-0.95(3H, m), 1.20-1.37(3H, m), 1.38-1.54

(2H, m), 1.54-1.70(1H, m), 1.80-2.25(14H, m), 2.26-2.37(2H, m), 2.37-2.47(1H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.45-3.70(2H, m), 7.02(2H, s), 8.20-9.00(1H, m)

[0449] 化合物１－２５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.29(3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.70(1H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.45(4H, m), 2.49(1H, t, J=11.3Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.80-4.00(2H, m), 4.60-4.70(4H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.55-8.65(1H, m), 9.97(1H, brs)

[0450] 化合物１－２６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.64-0.77(2H, m), 1.08-1.34(4H, m), 1.41-1.56(1H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.98-2.11(2H, m), 2.16-2.49(12H, m), 2.60-2.73(1H, m), 2.76-2.85(1H, m), 2.90-3.05(1H, m), 3.30-3.43(2H, m), 3.61-3.78(1H, m), 4.64(2H, brs), 8.48(1H, brs)

[0451] 化合物１－２７

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.21-1.40(1H, m), 1.50-1.78(3H, m), 1.83-2.25(14H, m), 2.29-2.48(3H, m), 2.80-2.94(2H, m), 3.00-3.13(1H, m), 3.17-3.48(7H, m), 3.53-3.75(2H, m), 7.02(2H, s), 8.71(1H, brs)

[0452] 化合物１－２８

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.16-1.34(1H, m), 1.39-1.57(1H, m), 1.70-1.92(2H, m), 1.95-2.23(11H, m), 2.26-2.42(3H, m), 2.70-2.88(2H, m), 2.93-3.11(1H, m), 3.15-3.53(3H, m), 4.77-5.09(2H, m), 7.02(2H, s), 7.17-7.30(3H, m), 7.31-7.39(2H, m), 8.88(1H, brs)

[0453] 化合物１－２９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.10-1.22(3H, m), 1.40-1.60(1H, m), 1.70-2.10(5H, m), 2.15-2.50(6H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.10-3.50(8H, m), 3.75-4.00(2H, m), 4.67(2H, brs), 9.08(1H, brs)

[0454] 化合物１－３０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.45(1H, m), 1.50-1.65(2H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.05-2.20(1H, m), 2.20-2.45(11H, m), 2.47(2H, t, J=6.2Hz), 2.50-2.60(1H, m), 2.75-3.05(5H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.90-4.20(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 7.15-7.40(5H, m), 9.29(1H, brs)

[0455] 化合物１－３１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.44-1.62(1H, m), 1.69-1.87(1H, m), 1.94-2.12(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.31-2.48(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.74(1H, m), 2.81-3.12(5H, m), 3.48-3.58(2H, m), 3.76-3.96(2H, m), 4.66(2H, s), 7.19-7.30(1H, m), 7.51-7.60(1H, m), 8.44-8.52(2H, m), 9.25-9.45(1H, m)

[0456] 化合物１－３２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.38-1.48(2H, m), 1.51-1.64(5H, m), 1.72-1.85(1H, m), 1.96-2.11(2H, m), 2.17-2.28(1H, m), 2.34(3H, s), 2.36-2.52(8H, m), 2.62-2.71(1H, m), 2.90-3.12(3H, m), 3.37-3.45(2H, m), 3.79-3.93(2H, m), 4.65(2H, s), 9.09-9.32(1H, m)

[0457] 化合物１－３３

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.10(3H, t, J=7.1Hz), 2.19(3H, s), 3.58-3.78(2H, m), 4.39(2H, d, J=5.7Hz), 7.02(2H, s), 7.22-7.33(2H, m), 8.45-8.54(2H, m), 9.04-9.21(1H, m)

[0458] 化合物１－３４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.44-1.66(5H, m), 1.68-1.87(1H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.17-2.30(3H, m), 2.21(6H, s), 2.32-2.49(2H, m), 2.35(3H, s), 2.61-2.73(1H, m), 2.90-3.13(3H, m), 3.24-3.35(2H, m), 3.79-3.93(2H, m), 4.65(2H, s), 9.19-9.32(1H, m)

[0459] 化合物１－３５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.85-1.00(6H, m), 1.40-1.65(1H, m), 1.65-2.10(4H, m), 2.15-2.50(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.22

(1H, brs)

[0460] 化合物１－３６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.45(2H, m), 0.45-0.60(2H, m), 0.80-1.10(1H, m), 1.50-1.65(1H, m), 1.65-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.55(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.70-3.85(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 9.26(1H, brs)

[0461] 化合物１－３７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.35-1.55(1H, m), 1.60-1.80(2H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.20-2.50(13H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.20-3.35(1H, m), 3.35-3.50(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 5.10(1H, d, J=16.5Hz), 5.35(1H, d, J=16.5Hz), 6.90-7.05(2H, m), 7.20-7.30(1H, m), 9.20(1H, br)

[0462] 化合物１－３８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.46(1H, q, J=12.3Hz), 1.65-1.80(1H, m), 1.80-1.95(1H, m), 1.95-2.10(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.26(6H, s), 2.30(3H, s), 2.30-2.65(5H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.35-3.50(3H, m), 4.60-4.70(2H, m), 5.15-5.50(2H, m), 7,32(1H, d, J=3.3Hz), 7.72(1H, d, J=3.3Hz), 9.24(1H, br)

[0463] 化合物１－３９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.40-1.80(1H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.15-2.50(13H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.85-3.15(3H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.65-3.80(2H, m), 4.35-4.60(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 5.05-5.30(2H, m), 5.80-6.05(1H, m), 9.28(1H, m)

[0464] 化合物１－４０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.45(4H, m), 1.45-1.85(4H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.55(7H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.00-3.10(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.65-3.90(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 9.28(1H, br)

[0465] 化合物１－４１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90-1.10(2H, m), 1.10-1.30(3H, m), 1.45-1.85(8H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.50(7H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.55-3.80(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 9.26(1H, br)

[0466] 化合物１－４２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.40-1.65(2H, m), 1.75-1.90(1H, m), 1.90-2.20(1H, m), 2.20-2.35(14H, m), 2.40-2.60(4H, m), 2.80-2.95(3H, m), 3.35-3.50(2H, m), 4.55-4.70(2H, m), 4.90-5.15(2H, m), 6.85-7.00(1H, m), 7.10-7.25(3H, m), 9.36(1H, brs)

[0467] 化合物１－４３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(6H, d, J=6.6Hz), 1.45-1.85(5H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.30-2.55(7H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.65-3.90(2H, m), 4.60-4.80(2H, m), 9.27(1H, brs)

[0468] 化合物１－４４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-1.63(1H, m), 1.69-1.86(1H, m), 1.94-2.12(2H, m), 2.16-2.54(5H, m), 2.32(6H, s), 2.35(3H, s), 2.62-2.72(1H, m), 2.77-3.16(7H, m), 3.43-3.55(2H, m), 3.78-3.96(2H, m), 4.65(2H, s), 7.10-7.23(4H, m), 9.23-9.42(1H, m)

[0469] 化合物１－４５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.27-1.43(2H, m), 1.46-1.64(3H, m), 1.68-1.86(1H, m), 1.95-2.11(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.31-2.72(9H, m), 2.34(3H, s), 2.87-3.12(3H, m), 3.28-3.41(2H, m), 3.63-3.89(2H, m), 4.64(2H, s), 9.01-9.42(1H, m)

[0470] 化合物１－４６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.5Hz), 1.29-1.85(12H, m), 1.96-2.12(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.30-2.54(8H, m), 2.34(3H, s), 2.60-2.7

4(1H, m), 2.88-3.14(3H, m), 3.34-3.47(2H, m), 3.62-3.89(2H, m), 4.66(2H, s), 8.96-9.43(1H, m)

[0471] 化合物１－４７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.5Hz), 1.28-1.43(2H, m), 1.46-1.66(3H, m), 1.69-1.87(5H, m), 1.95-2.13(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.30-2.74(9H, m), 2.34(3H, s), 2.87-3.13(3H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.63-3.89(2H, m), 4.64(2H, s), 9.10-9.39(1H, m)

[0472] 化合物１－４８

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm：0.84(3H, t, J=7.2Hz), 0.94(6H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.40(1H, m), 1.40-1.70(3H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.00-2.30(6H, m), 2.35-2.55(7H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.10-3.25(2H, m), 3.45-3.70(2H, m), 7.02(2H, brs), 8.65(1H, brs)

[0473] 化合物１－４９

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm：0.75-0.90(3H, m), 1.25-1.70(10H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.00-2.25(6H, m), 2.25-2.50(7H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.10(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.45-3.65(2H, m), 7.01(2H, brs), 8.57(1H, brs)

[0474] 化合物１－５０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.40-1.60(1H, m), 1.65-1.85(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.10-2.50(14H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.30-3.65(7H, m), 3.80-4.15(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.24(1H, br)

[0475] 化合物１－５１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.60(1H, m), 1.70-1.84(1H, m), 1.95-2.11(2H, m), 2.16-2.27(1H, m), 2.30-2.48(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.71(1H, m), 2.76-2.84(2H, m), 2.89-3.13(3H, m), 3.53-3.61(2H, m), 3.64(3H, s), 3.80-3.93(2H, m), 4.69(2H, s), 6.66-6.71(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 9.13-9.37(1H, m)

[0476] 化合物１－５２

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.20-1.40(1H, m), 1.50-1.70(1H, m), 1.80-2.25(15H, m), 2.30-2.70(4H, m), 2.80-2.95(2H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.70-3.90(2H, m), 7.02(2H, brs), 8.61(1H, brs)

[0477] 化合物１－５３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.59(1H, m), 1.69-1.86(1H, m), 1.93-2.12(2H, m), 2.15-2.28(1H, m), 2.31-2.48(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.72(1H, m), 2.87-3.12(3H, m), 3.51-3.71(2H, m), 3.76-3.97(2H, m), 4.06-4.21(2H, m), 4.71(2H, s), 6.89-6.98(1H, m), 7.06-7.10(1H, m), 7.45-7.50(1H, m), 9.36-9.49(1H, m)

[0478] 化合物１－５４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.40-1.70(2H, m), 1.80-2.10(4H, m), 2.10-2.50(14H, m), 2.50-2.80(3H, m), 2.85-3.00(3H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.65-3.95(2H, m), 4.68(2H, brs), 7.10-7.24(3H, m), 7.24-7.32(2H, m), 9.24(1H, brs)

[0479] 化合物１－５５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.97(3H, d, J=6.5Hz), 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.66(1H, m), 1.69-1.86(1H, m), 1.94-2.12(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.26(6H, s), 2.30-2.53(2H, m), 2.34(3H, s), 2.60-2.77(2H, m), 2.90-3.25(4H, m), 3.30-3.41(1H, m), 3.78-3.96(2H, m), 4.66(2H, s), 9.10-9.37(1H, m)

[0480] 化合物１－５６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(9H, s), 1.45-1.60(1H, m), 1.65-1.85(1H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.50(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.65-3.95(2H, m), 4.60-4.75(2H, m), 8.77(1H, br)

[0481] 化合物１－５７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.21(3H, d, J=6.5Hz), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.4

7-1.65(1H, m), 1.68-1.87(1H, m), 1.94-2.11(2H, m), 2.13-2.28(2H, m), 2.25(6H, s), 2.29-2.50(3H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.74(1H, m), 2.90-3.13(3H, m), 3.77-4.03(3H, m), 4.65(2H, s), 9.04-9.31(1H, m)

$[\alpha]_D^{28}$=-78.58° (c=0.31, MeOH)

[0482] 化合物１－５８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.42(2H, m), 1.45-1.86(6H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.15-2.51(5H, m), 2.22(6H, s), 2.34(3H, s), 2.61-2.73(1H, m), 2.90-3.18(3H, m), 3.27-3.38(2H, m), 3.62-3.88(2H, m), 4.66(2H, s), 9.07-9.43(1H, m)

[0483] 化合物１－５９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.29-1.42(2H, m), 1.44-1.85(8H, m), 1.96-2.12(2H, m), 2.14-2.49(5H, m), 2.21(6H, s), 2.34(3H, s), 2.62-2.74(1H, m), 2.88-3.18(3H, m), 3.24-3.35(2H, m), 3.62-3.89(2H, m), 4.67(2H, s), 9.14-9.37(1H, m)

[0484] 化合物１－６０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.00(12H, d, J=6.5Hz), 1.28-1.42(2H, m), 1.45-1.64(3H, m), 1.69-1.86(1H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.30-2.51(2H, m), 2.34(3H, s), 2.53-2.61(2H, m), 2.62-2.73(1H, m), 2.88-3.16(5H, m), 3.21-3.34(2H, m), 3.64-3.88(2H, m), 4.64(2H, s), 9.00-9.36(1H, m)

[0485] 化合物１－６１

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.50-2.50(23H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.15(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.50-3.75(2H, m), 7.02(2H, brs), 8.65(1H, brs)

[0486] 化合物１－６２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.90(6H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.50(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 9.26(1H, brs)

[0487] 化合物１－６３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.85(8H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(9H, m), 2.30-2.50(5H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.25-3.35(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 9.26(1H, brs)

[0488] 化合物１－６４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.43(2H, m), 1.48-1.84(4H, m), 1.92-2.11(2H, m), 2.15-2.27(1H, m), 2.28-2.44(5H, m), 2.31(3H, s), 2.34(3H, s), 2.46-2.55(1H, m), 2.61-2.72(1H, m), 2.90-3.14(3H, m), 3.38-3.47(2H, m), 3.57-3.91(4H, m), 4.05-4.21(2H, m), 4.70(2H, s), 9.61-10.05(1H, m)

[0489] 化合物１－６５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.48-1.69(1H, m), 1.71-1.86(1H, m), 1.94-2.13(2H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.23(6H, s), 2.30-2.43(1H, m), 2.34(3H, s), 2.45-2.54(1H, m), 2.62-2.72(1H, m), 2.89-3.14(3H, m), 3.27(2H, d, J=5.0Hz), 3.78-3.97(2H, m), 4.66(2H, s), 9.05-9.42(1H, m)

[0490] 化合物１－６６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.43(2H, m), 1.47-1.66(3H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.96-2.14(2H, m), 2.16-2.73(14H, m), 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 2.89-3.14(3H, m), 3.36-3.46(2H, m), 3.65-3.88(2H, m), 4.64(2H, s), 9.07-9.38(1H, m)

[0491] 化合物１－６７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.02(6H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.55(1H, m), 1.65-1.85(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.10-2.45(6H, m), 2.50-2.75(7H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.25-3.47(6H, m), 3.47-3.60(2H, m), 3.85-4.05(2H, m), 4.63(2H, brs)

[0492] 化合物１－６８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-1.90(8H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.55(12H, m), 2.55-2.75(1H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.30-3.45(6H, m), 3.45-3.60(2H, m), 3.80-4.05(2H, m), 4.62(2H, brs)

[0493] 化合物１－６９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.30-2.10(8H, m), 2.10-2.50(14H, m), 2.55-2.75(1H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.20-3.60(8H, m), 3.90-4.05(2H, m), 4.78(2H, brs)

[0494] 化合物１－７０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.35-1.65(3H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.10-2.50(16H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.20-3.45(6H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.85-4.05(2H, m), 4.90(2H, brs)

[0495] 化合物１－７１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, t, J=7.2Hz), 1.43-1.57(1H, m), 1.68-1.85(1H, m), 1.94-2.11(2H, m), 2.17-2.29(1H, m), 2.30-2.46(2H, m), 2.34(3H, s), 2.51-2.62(6H, m), 2.62-2.72(1H, m), 2.90-3.03(2H, m), 3.09-3.21(1H, m), 3.30-3.42(2H, m), 3.37(3H, s), 4.66(2H, s), 9.12-9.36(1H, m)

[0496] 化合物１－７２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.62(1H, m), 1.70-1.86(1H, m), 1.94-2.13(2H, m), 2.17-2.30(1H, m), 2.27(6H, s), 2.32-2.56(4H, m), 2.34(3H, s), 2.62-2.73(1H, m), 2.90-3.13(3H, m), 3.41-3.64(6H, m), 3.76-3.96(2H, m), 4.67(2H, s), 9.12-9.55(1H, m)

[0497] 化合物１－７３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-1.62(1H, m), 1.70-1.87(1H, m), 1.96-2.13(2H, m), 2.16-2.49(3H, m), 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 2.57-2.73(2H, m), 2.85-3.13(5H, m), 3.34-3.40(2H, m), 3.42-3.50(2H, m), 3.78-3.96(2H, m), 4.66(2H, s), 9.23-9.43(1H, m)

[0498] 化合物１－７４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.35-1.67(7H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.17-2.29(1H, m), 2.30-2.53(8H, m), 2.35(3H, s), 2.61-2.72(1H, m), 2.90-3.03(2H, m), 3.08-3.20(1H, m), 3.34-3.46(2H, m), 3.37(3H, s), 4.65(2H, s), 9.09-9.38(1H, m)

[0499] 化合物１－７５

MS(ESI, m/z):518(M+H)+

[0500] 化合物１－７６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.40-1.55(1H, m), 1.65-1.90(4H, m), 1.90-2.12(3H, m), 2.13-2.26(1H, m), 2.26-2.46(5H, m), 2.47-2.74(7H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.25-3.47(6H, m), 3.47-3.61(2H, m), 3.81-4.07(2H, m), 4.79(2H, brs)

[0501] 化合物１－７７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(6H, s), 1.43-1.57(1H, m), 1.68-1.88(1H, m), 1.96-2.12(2H, m), 2.14-2.47(3H, m), 2.16(2H, s), 2.29(6H, s), 2.35(3H, s), 2.59-2.72(1H, m), 2.88-3.27(3H, m), 3.21(2H, d, J=5.5Hz), 3.36(3H, s), 4.64(2H, s), 9.35-9.51(1H, m)

[0502] 化合物１－７８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.18(3H, t, J=6.9Hz), 1.39-1.55(1H, m), 1.55-1.83(3H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.14-2.27(1H, m), 2.23(6H, s), 2.28-2.44(4H, m), 2.32(3H, s), 2.54-2.74(1H, m), 2.83-3.09(2H, m), 3.23-3.37(2H, m), 3.40-3.65(5H, m), 3.77-4.14(2H, m), 4.66(2H, s), 8.42-9.79(1H, m)

[0503] 化合物１－７９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.18(3H, t, J=6.9Hz), 1.38-1.85(6H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.13-2.45(5H, m), 2.22(6H, s), 2.32(3H, s), 2.58-2.70(1H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.20-3.34(2H, m), 3.39-3.63(5H, m), 3.78-4.11(2H, m), 4.63(2H, s), 8.30-9.74(1H, m)

[0504] 化合物１－８０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.35-0.45(2H, m), 0.45-0.60(2H, m), 0.90-1.05(1H, m), 1.45-1.65(1H, m), 1.65-1.90(3H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.50(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.15-3.40(3H, m), 3.70-3.85(2H, m), 4.60-4.70(2H, m), 9.28(1H, brs)

[0505] 化合物１－８１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, s), 1.38-1.55(1H, m), 1.69-1.84(1H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.12-2.28(1H, m), 2.23(6H, s), 2.29-2.47(2H, m), 2.32(3H, s), 2.56-2.72(1H, m), 2.85-3.10(2H, m), 3.17-3.29(2H, m), 3.30-3.47(1H, m), 3.34(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 3.77-4.04(2H, m), 4.61(2H, s)

[0506] 化合物１－８２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.03(6H, s), 1.47-1.87(4H, m), 1.94-2.12(2H, m), 2.14-2.29(1H, m), 2.23(6H, s), 2.29-2.43(1H, m), 2.34(3H, s), 2.44-2.54(1H, m), 2.61-2.72(1H, m), 2.87-3.18(3H, m), 3.27(2H, d, J=5.0Hz), 3.59-3.88(2H, m), 4.69(2H, s), 8.85-9.59(1H, m)

[0507] 化合物１－８３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.88-0.98(3H, m), 0.92(6H, s), 1.47-1.86(4H, m), 1.95-2.11(2H, m), 2.12-2.52(3H, m), 2.16(2H, s), 2.29(6H, s), 2.34(3H, s), 2.58-2.75(1H, m), 2.89-3.16(3H, m), 3.20(2H, d, J=5.5Hz), 3.62-3.85(2H, m), 4.66(2H, s), 9.22-9.48(1H, m)

[0508] 化合物１－８４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.88(6H, t, J=7.5Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.37-1.66(5H, m), 1.70-1.87(1H, m), 1.94-2.13(2H, m), 2.15-2.54(12H, m), 2.59-2.73(1H, m), 2.89-3.18(3H, m), 3.31(2H, d, J=4.8Hz), 3.75-3.97(2H, m), 4.65(2H, s), 8.96-9.55(1H, m)

[0509] 化合物１－８５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(6H, s), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.66(1H

, m), 1.71-1.87(1H, m), 1.95-2.12(2H, m), 2.12-2.53(3H, m), 2.16(2H, s), 2.29(6H, s), 2.34(3H, s), 2.60-2.74(1H, m), 2.89-3.17(3H, m), 3.21(2H, d, J=5.5Hz), 3.77-3.94(2H, m), 4.65(2H, s), 9.23-9.50(1H, m)

[0510] 化合物１－８６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.43-1.61(1H, m), 1.69-1.85(1H, m), 1.91-2.12(2H, m), 2.15-2.28(1H, m), 2.30-2.46(2H, m), 2.34(3H, s), 2.60-2.73(1H, m), 2.86-3.15(3H, m), 2.97(3H, s), 3.41-3.57(4H, m), 3.76-3.93(2H, m), 4.65(2H, s), 6.64-6.79(3H, m), 7.17-7.26(2H, m), 9.25-9.41(1H, m)

[0511] 化合物１－８７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.42(2H, m), 1.45-1.66(2H, m), 1.68-1.84(1H, m), 1.93-2.11(2H, m), 2.14-2.52(3H, m), 2.28(3H, s), 2.33(3H, s), 2.53-2.72(5H, m), 2.87-3.13(4H, m), 3.34-3.46(2H, m), 3.53-3.92(4H, m), 4.64(2H, s), 9.40-9.72(1H, m)

[0512] 化合物１－８８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.02(6H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.44(2H, m), 1.47-1.73(4H, m), 1.99-2.46(3H, m), 2.49-2.80(9H, m), 2.84-3.03(2H, m), 3.09-3.41(3H, m), 3.63-3.89(2H, m), 4.64(2H, s), 8.81-9.57(1H, m)

[0513] 化合物１－８９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.48(4H, m), 1.49-1.71(8H, m), 1.98-2.54(9H, m), 2.57-2.79(3H, m), 2.83-3.04(2H, m), 3.14-3.28(1H, m), 3.33-3.47(2H, m), 3.64-3.87(2H, m), 4.66(2H, s), 8.82-9.51(1H, m)

[0514] 化合物１－９０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.44(2H, m), 1.48-1.69(4H, m), 1.99-2.29(2H, m), 2.26(6H, s), 2.32-2.49(3H, m), 2.55-2.79(3H, m), 2.83-3.04(2H, m), 3.15-3.29(1H, m), 3.34-3.45(2H, m), 3.64-3

.88(2H, m), 4.66(2H, s), 8.93-9.47(1H, m)

[0515] 化合物１－９１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.80-1.00(3H, m), 1.20-1.40(3H, m), 1.40-1.90(4H, m), 1.90-2.10(1H, m), 2.10-2.30(7H, m), 2.30-2.80(8H, m), 2.80-3.10(3H, m), 3.25-3.50(2H, m), 3.80-3.95(2H, m), 4.50-4.70(2H, m), 9.31(1H, brs)

[0516] 化合物１－９２

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95-1.10(3H, m), 1.50-1.65(1H, m), 1.95-2.10(2nH, m), 2.15-2.30(7H, m), 2.35-2.50(4H, m), 2.50-3.10(7H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.80-3.95(2H, m), 4.66(2H, s), 9.31(1H, brs)

[0517] 化合物１－９３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.40-1.54(1H, m), 1.69-1.88(3H, m), 1.96-2.12(2H, m), 2.15-2.47(5H, m), 2.22(6H, s), 2.32(3H, s), 2.58-2.73(1H, m), 2.87-3.07(2H, m), 3.23-3.87(5H, m), 4.47(1H, t, J=4.8Hz), 4.58(1H, t, J=4.8Hz), 4.65(2H, s), 9.87-10.42(1H, m)

[0518] 化合物１－９４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.6Hz), 1.40-1.90(4H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.20-2.55(13H, m), 2.80-3.20(4H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.60-3.90(4H, m), 5.99(2H, s), 9.30(1H, brs)

[0519] 化合物１－９５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.84(3H, t, J=7.2Hz), 1.10-1.70(4H, m), 1.70-2.05(2H, m), 2.05-2.28(10H, m), 2.28-2.41(3H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.80-2.95(2H, m), 2.95-3.15(1H, m), 3.15-3.30(2H, m), 3.45-3.75(3H, m), 6.51(2H, brs), 6.92(2H, s), 8.64(1H, brs)

[0520] 化合物１－９６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.19-1.31(3H, m), 1.46-1.64(3H, m), 1.71-1.86(1H, m), 1.90-2.30(7H, m), 2.27(3H, s), 2.30-2.50(2H, m), 2.34(3H, s), 2.61-2.80(3H, m), 2.90-3.22(3H, m), 3.64-3.97(3H, m), 4.64(2H, s), 9.

13-9.39(1H, m)

[0521] 化合物１－９７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.67(7H, m), 1.71-1.86(1H, m), 1.90-2.12(4H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.30-2.51(2H, m), 2.35(3H, s), 2.63-2.75(3H, m), 2.90-3.12(5H, m), 3.62-3.92(3H, m), 4.65(2H, s), 9.18-9.40(1H, m)

[0522] 化合物１－９８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20-1.34(3H, m), 1.46-1.62(1H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.50(8H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.80-3.15(5H, m), 3.60-3.75(2H, m), 3.76-3.95(2H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.50-9.65(1H, m)

[0523] 化合物１－９９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.80-1.00(3H, m), 1.40-1.90(4H, m), 1.90-2.15(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.29-2.50(8H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.80-3.15(5H, m), 3.55-3.85(4H, m), 4.35-4.50(1H, m), 4.60-4.75(2H, m), 9.50-9.65(1H, m)

[0524] 化合物１－１００

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.90-1.00(3H, m), 1.50-2.10(5H, m), 2.15-2.31(7H, m), 2.31-2.55(4H, m), 2.55-2.77(2H, m), 2.77-2.94(1H, m), 2.94-3.17(4H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.51-3.86(2H, m), 4.40-4.80(4H, m), 9.24(1H, brs)

[0525] 化合物１－１０１

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.85(2H, m), 1.90-2.10(1H, m), 2.15-2.35(7H, m), 2.35-2.55(3H, m), 2.55-2.75(2H, m), 2.80-2.95(3H, m), 2.95-3.35(5H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.65(2H, brs), 9.19(1H, brs)

[0526] 化合物１－１０２

MS(ESI, m/z):507(M+H)+

[0527] 化合物１－１０３

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(6H, s), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.50-1.65(1H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.35(10H, m), 2.35-2.55(1H, m), 2.55-2.75(2H, m), 2.80-3.00(2H, m), 3.00-3.40(6H, m), 3.70-3.95(2H, m), 4.70(2H, s), 9.32(1H, brs)

[0528] 化合物１－１０４

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.30-0.45(2H, m), 0.45-0.55(2H, m), 0.92(6H, s), 0.95-1.05(1H, m), 1.50-1.70(1H, m), 1.70-1.85(1H, m), 2.00-2.13(2H, m), 2.13-2.55(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(2H, m), 3.15-3.35(3H, m), 3.70-3.90(2H, m), 4.64(2H, brs), 9.39(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-99.54° (c=0.31, MeOH)

[0529] 化合物１－１０５

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.03(6H, t, J=7.2Hz), 1.26(3H, t, J=6.8Hz), 1.49-1.65(1H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.90-2.15(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.75(12H, m), 2.80-3.15(3H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.75-4.00(2H, m), 4.66(2H, brs), 9.23(1H, brs)

$[\alpha]_D^{27}$=-100.82° (c=0.34, MeOH)

[0530] 化合物１－１０６

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.15-1.32(3H, m), 1.35(6H, s), 1.70-1.85(1H, m), 1.90-2.14(2H, m), 2.14-2.55(15H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.74-3.92(2H, m), 4.63(2H, brs), 9.31(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-85.40° (c=0.30, MeOH)

[0531] 化合物１－１０７

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.88(6H, t, J=7.6Hz), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.40-1.65(5H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.45(11H, m), 2.49(1H, t, J=11.2Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.31(2H, d, J=4.7Hz), 3.80-3.95(2H, m), 4.64(2H, s), 9.24(1H, brs)

$[\alpha]_D^{28}$=-86.48° (c=0.29, MeOH)

[0532] 化合物１－１０８

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.60(1H, m), 1.70-1.85(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.26(6H, s), 2.30-2.45(7H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.75-3.95(2H, m), 4.66(2H, s), 9.27(1H, brs)

$[\alpha]_D^{27}$=-118.60° (c=0.31, MeOH)

[0533] 化合物１－１０９

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.35-0.45(2H, m), 0.45-0.60(2H, m), 0.90-1.10(1H, m), 1.50-1.65(1H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.15-2.55(14H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.70-3.85(2H, m), 4.70(2H, s), 9.25(1H, brs)

$[\alpha]_D^{27}$=-89.37° (c=0.35, MeOH)

[0534] 化合物１－１１０

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.80(4H, m), 2.00-2.50(11H, m), 2.55-2.80(3H, m), 2.80-3.05(2H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 4.66(2H, s), 9.00-9.50(1H, m)

[0535] 実施例２－１

Ｎ－[(４ａＲ*, ６Ｒ*, ８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[２－(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ, ４ａＨ, ５Ｈ, ６Ｈ, ７Ｈ, ８Ｈ, ８ａＨ, ９Ｈ－チエノ[３, ２－ｇ]キノリン－２－イル]アセトアミド（化合物２－１）

１－{[(４ａＲ*, ６Ｒ*, ８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ, ４ａＨ, ５Ｈ, ６Ｈ, ７Ｈ, ８Ｈ, ８ａＨ, ９Ｈ－チエノ[３, ２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（実施例１－１５）(100mg)に酢酸(2mL)を加え、その混合物を１３５℃に昇温して１２時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(26mg)を得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.90(4H, m), 1.90-2.20(2H, m), 2.20-2.40(12H, m), 2.40-2.60(4H, m), 2.70-2.90(1H, m), 2.90-3.20(3H, m), 3.30-3.50(2H, m), 3.60-3.90(2H, m), 8.54(1H, s), 9.26(1H, brs)

[0536] 実施例２－２

Ｎ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[２－(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]カルバミン酸メチル（化合物２－２）

１，１’－カルボニルジイミダゾール(13mg)および塩化メチレン(1mL)の混合物に、氷冷撹拌下にて４－ジメチルアミノピリジン(8mg)、次いで１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（実施例１－１５）(30mg)を加え、同温度にて１時間撹拌した。反応混合物に、１，１’－カルボニルジイミダゾール(13mg)、次いで４－ジメチルアミノピリジン(8mg)を加え、室温に昇温して１時間撹拌した。反応混合物に、室温撹拌下、更に１，１’－カルボニルジイミダゾール(50mg)、次いで４－ジメチルアミノピリジン(32mg)を加え、同温度にて１２時間撹拌した。反応混合物に、室温撹拌下、メタノール(0.003mL)を加え、同温度にて１時間撹拌した。混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－１０％メタノール／塩化メチレン，グラジエント溶出）で精製して表題化合物(18mg)を得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.90(4H, m), 1.90-2.20(2H, m), 2.20-2.34(1H, m), 2.26(6H, s), 2.36(3H, s), 2.38-2.54(4H,

m), 2.70-2.85(1H, m), 2.90-3.15(3H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.60-3.85(2H, m), 3.67(3H, s), 7.12(1H, brs), 9.26(1H, brs)

[0537] １－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（実施例１－１５）の代わりに１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[３－(ジメチルアミノ)－２，２－ジメチルプロピル]－１－エチル尿素（実施例１－８５）を用い実施例２－２と同様の方法により、化合物２－３を合成した。これを表１１に示した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.92(6H, s), 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.65(1H, m), 1.70-1.90(1H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.17(2H, s), 2.20-2.55(12H, m), 2.65-2.80(1H, m), 2.95-3.25(5H, m), 3.75-3.95(5H, m), 7.70(1H, br), 9.37(1H, brs)

[0538] 実施例３－１

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－２－(メチルアミノ)－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素二塩酸塩（化合物３－１）

（３’Ｒ*，４’ａＲ*，８’ａＲ*)－１’－メチル－Ｎ－プロピルオクタヒドロ－１’Ｈ－スピロ[１，３－ジオキソラン－２，６’－キノリン]－３’－カルボキサミド（参考例４－５）(2.137g)に2mol/L塩酸(100mL)を加え、その混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。混合物を塩化メチレン／メタノール混合溶媒(塩化メチレン：メタノール＝９：１)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、（３Ｒ*，４ａＲ*，８ａＲ*)－１－メチル－６－オキソ－Ｎ－プロピルデカヒドロキノリン－３－カルボキサミド(1.840g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.85-1.00(4H, m), 1.40-1.90(5H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.25-2.55(9H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.15-3.25(2H, m), 5.43(1H, brs)

[0539] （３Ｒ*，４ａＲ*，８ａＲ*）－１－メチル－６－オキソ－Ｎ－プロピルデカヒドロキノリン－３－カルボキサミド(1.819g)およびエタノール(72mL)の混合物に、室温撹拌下、マロノニトリル(622mg)、モルホリン(0.943mL)、次いで単体硫黄(303mg)を加え、５４℃に昇温して１．５時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで粉砕し、（４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*）－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－Ｎ－プロピル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－カルボキサミド(1.991g)を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm：0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.45(3H, m), 1.45-1.65(1H, m), 1.75-1.95(2H, m), 2.00-2.25(6H, m), 2.35-2.60(2H, m), 2.75-3.05(4H, m), 7.00(2H, s), 7.81(1H, t, J=5.6Hz)

[0540] （４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*）－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－Ｎ－プロピル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－カルボキサミド(1.99g)および(ジエトキシメトキシ)エタン(20mL)の混合物を１５５℃に昇温して３時間撹拌した。室温に冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、固形物を濾取し、Ｎ－[（４ａＲ*，６Ｒ*Ｓ，８ａＲ*）－３－シアノ－８－メチル－６－(プロピルカルバモイル)－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]カルボキシミド酸エチル（1.70g)を得た。

MS(ESI, m/z):389(M+H)+

[0541] Ｎ－[（４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*）－３－シアノ－８－メチル－６－(プロピルカルバモイル)－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]カルボキシミド酸エチル（499mg）およびエタノール(13mL)の混合物に、氷冷撹拌下にて水素化ホウ素ナトリウム（59mg）を加え、同温度にて２．５時間撹拌した。反応混合物に水を加え

、塩化メチレンで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－２－(メチルアミノ)－Ｎ－プロピル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－カルボキサミド(446mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.60(3H, m), 1.65-1.80(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.30-2.55(6H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.90-3.10(5H, m), 3.15-3.30(2H, m), 4.75-4.85(1H, m), 5.40-5.50(1H, m)

[0542] (４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－２－(メチルアミノ)－Ｎ－プロピル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－カルボキサミド(446mg)およびアセトニトリル(12mL)の混合物に、室温撹拌下、４－ジメチルアミノピリジン(79mg)、次いで二炭酸ジtert－ブチル(561mg)を加え、同温度にて１２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。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製してＮ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－６－(プロピルカルバモイル)－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tert－ブチル(517mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.60(12H, m), 1.65-1.85(1H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.20-2.55(7H, m), 2.70-2.85(1H, m), 2.95-3.15(5H, m), 3.15-3.30(2H, m), 5.40-5.50(1H, m)

[0543] Ｎ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－６－(プロピルカルバモイル)－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tert－ブチル(412mg)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に、－４０℃にて1mol

/Lナトリウムヘキサメチルジシラジドーテトラヒドロフラン溶液（1.2mL)を加えた。同温度にて２０分撹拌した後、混合物にクロロギ酸４－ニトロフェニル(242mg)を加えて１時間撹拌した。室温に昇温して１．５時間撹拌した後、水および酢酸エチルを加えた。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：８０％－１００％酢酸エチル／ヘキサン，グラジエント溶出）で精製してＮ－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－{[(tertーブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸４－ニトロフェニル(405mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.98(3H, t, J=7.5Hz), 1.35-1.52(1H, m), 1.50(9H, s), 1.64-1.76(2H, m), 1.76-1.86(1H, m), 2.01-2.11(1H, m), 2.14-2.34(2H, m), 2.35(3H, s), 2.37-2.53(2H, m), 2.71-2.82(1H, m), 3.02-3.12(2H, m), 3.38(3H, s), 3.71-3.92(3H, m), 7.32-7.40(2H, m), 8.28-8.36(2H, m)

[0544] Ｎ－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－{[(tertーブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸４－ニトロフェニル(200mg) およびテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、室温撹拌下、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン(0.071mL)を加え、同温度にて２２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製してＮ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[２－(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tertーブチル(160mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.51(9H, s), 1.51-1.72(3H

, m), 1.73-1.90(1H, m), 1.99-2.15(2H, m), 2.24-2.39(1H, m), 2.26(6H, s), 2.36(3H, s), 2.40-2.54(4H, m), 2.74-2.86(1H, m), 2.93-3.18(3H, m), 3.32-3.47(5H, m), 3.63-3.86(2H, m), 9.12-9.42(1H, m)

[0545] Ｎ－[(４ａＲ*, ６Ｒ*, ８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[２－(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ, ４ａＨ, ５Ｈ, ６Ｈ, ７Ｈ, ８Ｈ, ８ａＨ, ９Ｈ－チエノ[３, ２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tert－ブチル(160mg)および酢酸エチル(10mL)の混合物に、室温撹拌下、4mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液(5mL)を滴下し、同温度にて１１時間撹拌した。反応混合物に、室温撹拌下、更に4mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液(5mL)を滴下し、同温度にて１３時間撹拌した。固形物をろ取し、表題化合物（化合物３－１）(116mg)を得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.42-1.61(3H, m), 2.09-2.30(3H, m), 2.57-2.72(1H, m), 3.08-3.42(5H, m), 3.42-3.87(19H, m), 7.59-7.75(1H, m), 8.64-8.83(1H, m), 10.02-10.29(1H, m), 11.37-11.55(1H, m)

[0546] 実施例３－２

１－{[(４ａＲ*, ６Ｒ*, ８ａＲ*)－３－シアノ－８－メチル－２－(メチルアミノ)－４Ｈ, ４ａＨ, ５Ｈ, ６Ｈ, ７Ｈ, ８Ｈ, ８ａＨ, ９Ｈ－チエノ[３, ２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[３－(ジメチルアミノ)プロピル]－１－プロピル尿素二塩酸塩（化合物３－２）

Ｎ－{[(４ａＲ*, ６Ｒ*, ８ａＲ*)－２－{[(tert－ブトキシ)カルボニル](メチル)アミノ}－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ, ４ａＨ, ５Ｈ, ６Ｈ, ７Ｈ, ８Ｈ, ８ａＨ, ９Ｈ－チエノ[３, ２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－Ｎ－プロピルカルバミン酸４－ニトロフェニル(200mg) およびテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、室温撹拌下、(３－アミノプロピル)ジメチルアミン(0.082mL)を加え、同温度にて２２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出

溶媒：０％－５％メタノール／酢酸エチル，グラジエント溶出）で精製してＮ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[３－(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tert－ブチル(118mg)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm：0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.76(5H, m), 1.51(9H, s), 1.76-1.88(1H, m), 2.00-2.16(2H, m), 2.20-2.40(3H, m), 2.23(6H, s), 2.37(3H, s), 2.40-2.56(2H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.94-3.03(1H, m), 3.03-3.17(2H, m), 3.27-3.38(2H, m), 3.40(3H, s), 3.63-3.84(2H, m), 9.15-9.35(1H, m)

[0547] Ｎ－[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－３－シアノ－６－[({[３－(ジメチルアミノ)プロピル]カルバモイル}(プロピル)アミノ)カルボニル]－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－２－イル]－Ｎ－メチルカルバミン酸tert－ブチル(118mg) および酢酸エチル(10mL)の混合物に、室温撹拌下、4mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液(5mL)を滴下し、同温度にて１１時間撹拌した。反応混合物に、室温撹拌下、更に4mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液(5mL)を滴下し、同温度にて１４時間撹拌した。固形物をろ取し、表題化合物（化合物３－２）(45mg)を得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.61(3H, m), 1.82-1.96(2H, m), 2.06-2.29(3H, m), 2.50-4.00(25H, m), 7.58-7.74(1H, m), 8.44-8.76(1H, m), 9.91-10.15(1H, m), 11.33-11.55(1H, m)

[0548] 実施例４－１

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素二塩酸塩（化合物４－１）

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素（化合物１－１）(10.0g)およびエタノール(200mL)の混合物に、氷冷撹拌下、12mol/L塩酸(3.91mL)およびエタノール(30mL)の混合物を滴下し、同温度にて３時間撹拌した。生じた固体をろ取、エタノール（20mL）で２回洗浄し、１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素二塩酸塩(11.5g)を得た。

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素二塩酸塩(8.0g)、エタノール(80mL)および水(6.5mL)の混合物を60℃に昇温して加熱撹拌し、溶解した。この溶液にエタノール(80mL)を滴下し、同温度にて１時間加熱撹拌した。同温度にて撹拌下、更にエタノール(160mL)を滴下し、室温に冷却して１時間、氷冷に冷却して１時間撹拌した。生じた固体をろ取、エタノール（10mL）で２回洗浄した。得られた固体を終夜風乾し７５℃にて５時間減圧乾燥後、さらに終夜風乾することにより表題化合物(7.3g)を結晶として得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR (MeOH-d_4) δ ppm：0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.75(3H, m), 2.15-2.40(3H, m), 2.65-2.85(2H, m), 2.97(9H, s), 3.15-3.45(5H, m), 3.55-3.90(6H, m)

[0549] １－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素の代わりに対応するオクタヒドロチエノキノリンを用い、実施例４－１と同様の方法により造塩反応を行い、化合物４－４の粗結晶を調

製した。その粗結晶をエタノールおよび水から再結晶し、化合物４－４を結晶として得た。構造式を表１１に示した。

[0550] 実施例４－２

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素二塩酸塩（化合物４－２）

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素（化合物１－５７）(0.88g)および２－プロパノール(17.6mL)の混合物に、水冷撹拌下、12mol/L塩酸(0.36mL)を滴下した。この溶液にジイソプロピルエーテル(17.6mL)を滴下し、室温にて１時間、氷冷に冷却して1時間撹拌した。生じた固体をろ取、氷冷した２－プロパノール／ジイソプロピルエーテル混合溶媒(２－プロパノール：ジイソプロピルエーテル＝１：１)(4.4mL)で２回洗浄し、１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素二塩酸塩(0.92g)を得た。

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素二塩酸塩(1.0g)、アセトニトリル(4.0mL)および水(2.0mL)の混合物を60℃に昇温して加熱撹拌し、溶解した。この溶液に同温度にてアセトニトリル(20mL)を滴下し、室温に冷却した。同温度にて撹拌下、更にアセトニトリル(15mL)を滴下し、氷冷に冷却して３５分間撹拌した。生じた固体をろ取、氷冷した水／アセトニトリル混合溶媒(水：アセ

トニトリル＝１：５０)(5.0mL)で３回洗浄した。得られた固体を５０℃にて１３時間減圧乾燥することにより表題化合物(0.80g)を結晶として得た。構造式を表１１に示した。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.11(3H, t, J=7.0Hz), 1.22(3H, d, J=6.8Hz), 1.40-1.60(1H, m), 2.10-2.30(3H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.70-2.90(10H, m), 3.05-3.30(3H, m), 3.45-3.60(1H, m), 3.60-3.80(3H, m), 4.10-4.30(1H, m), 7.18(2H, s), 8.45-8.70(1H, m), 9.75-9.95(1H, m), 11.25-11.60(1H, m)

[0551] １－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素の代わりに対応するオクタヒドロチエノキノリンを用い、実施例４－２と同様の方法により造塩反応を行い、化合物４－３の粗結晶を調製した。その粗結晶をアセトニトリルおよび水から再結晶し、化合物４－３を結晶として得た。構造式を表１１に示した。

[0552]

[表11]

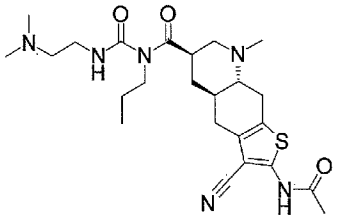
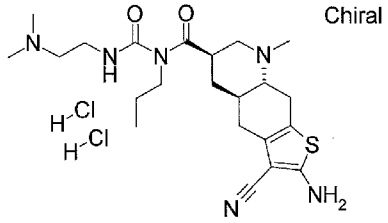
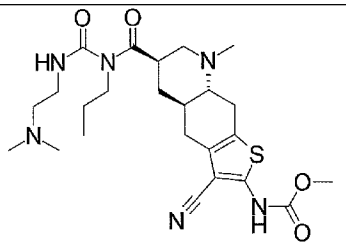
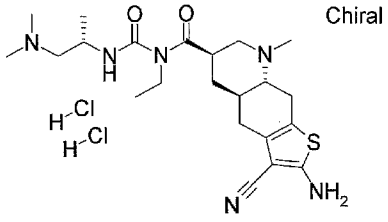
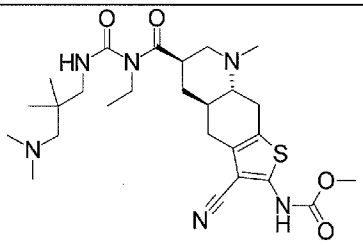
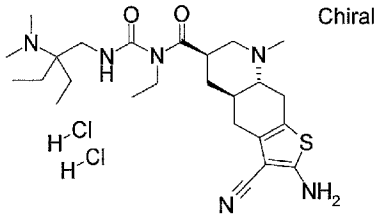
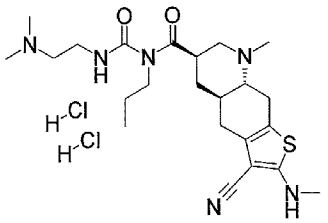
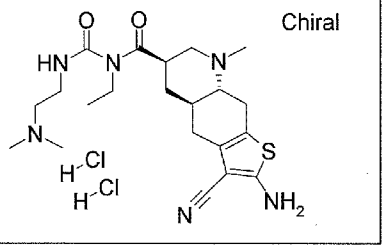
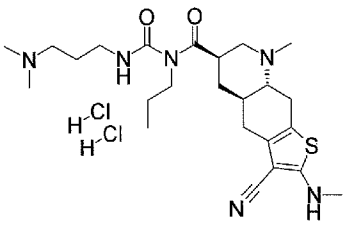
化合物No.	構造式	化合物No.	構造式
2-1		4-1	
2-2		4-2	
2-3		4-3	
3-1		4-4	
3-2			

表１１における化合物2-1～2-3及び3-1～3-2の構造式は相対配置を示し、化合物4-1～4-4の構造式は絶対配置を示す。

[0553] 化合物４－３～化合物４－４の物性値を以下に示した。

[0554] 化合物４－３

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：0.94(6H, t, J=7.6Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz), 1.45-1.65(1H, m), 1.65-1.85(4H, m), 2.05-2.35(3H, m), 2.55-2.85(11H, m

), 3.05-3.30(2H, m), 3.50-3.90(6H, m), 7.18(2H, s), 8.75-9.10(1H, m), 9.55-9.80(1H, m), 11.40-11.70(1H, m)

[0555] 化合物４－４

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm：1.12(3H, t, J=7.1Hz), 1.40-1.60(1H, m), 2.05-2.30(3H, m), 2.55-2.90(11H, m), 3.05-3.25(2H, m), 3.45-3.85(6H, m), 7.18(2H, s), 8.55-8.85(1H, m), 10.00-10.25(1H, m), 11.25-11.60(1H, m)

[0556] 試験例１

ヒトドパミンＤ$_2$受容体刺激作用確認試験

１）ヒトドパミンＤ$_2$受容体発現プラスミドの作製

Ｈｕｍａｎ　ｂｒａｉｎ　ｃＤＮＡ（日本ベクトン・ディッキンソン）を鋳型として、配列番号１に示したフォワードプライマー、配列番号２に示したリバースプライマーおよびＨｅｒｃｕｌａｓｅ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）を用いてＰＣＲを実施した。そのＰＣＲ増幅産物をプラスミド（ｐｃＤＮＡ３．１／Ｖ５－Ｈｉｓ－Ｔｏｐｏ（登録商標），インビトロジェン）に組み込んだ。その組み込んだプラスミドを大腸菌（ワンショットＴＯＰ１０コンピテントセル、インビトロジェン）に導入した。その大腸菌を50μg/mLのアンピシリンを含むＬＢ寒天培地にて１日培養した。選択したコロニーを、50μg/mLのアンピシリンを含むＬＢ培地にて培養後、ＱＩＡｐｒｅｐ　Ｓｐｉｎ　Ｍｉｎｉｐｒｅｐ　Ｋｉｔ（キアゲン）を用いて、ＰＣＲ増幅産物が組み込まれたプラスミドを精製した。そのプラスミドのタンパク発現部位の塩基配列（配列番号３）は、公知のデータベース（ＮＣＢＩ）にて登録されているヒトドパミンＤ$_2$受容体の塩基配列（NM_000795）と、１塩基以外一致した。また、そのプラスミドの塩基配列（配列番号３）によって翻訳されるアミノ酸配列は、ＮＣＢＩにて登録されているヒトドパミンＤ$_2$受容体のアミノ酸配列（NM_000795）と完全に一致した。したがって、このプラスミドから得られるタンパク質はヒトドパミンＤ$_2$受容体であることが確認された。配列番号３に示した塩基配列が挿入されたｐｃＤＮＡ　３．１／Ｖ５－Ｈｉｓ－Ｔｏｐｏ（登録商標）を、ヒトドパミンＤ$_2$受容体発現プラスミドとした。

[0557] ２）ヒトドパミンＤ$_2$受容体発現細胞の調製

（１）細胞培養

ペニシリン-ストレプトマイシン溶液（インビトロジェン、最終濃度：ペニシリンとして100U/mL、ストレプトマイシンとして100μg/mL）およびウシ胎児血清（最終濃度：10%）を添加したＤ－ＭＥＭ（Dulbecco's Modified Eagle Medium）液体培地（低グルコース、ピルビン酸およびＬ－グルタミン含有、インビトロジェン）中で、ＨＥＫ２９３細胞（大日本住友製薬）を５％ＣＯ$_2$ガスインキュベーター内で３７℃にて培養した。

[0558] （２）細胞の継代

ほぼコンフルエントなＨＥＫ２９３細胞を、ＰＢＳ（Phosphate Buffered Saline、インビトロジェン）にて洗い、０．０５％トリプシン－ＥＤＴＡ（インビトロジェン)にて剥がし、上記液体培地にて懸濁した。遠心後、上清を取り除き、その細胞を培地にて希釈し、細胞数を計測した。その後、細胞を適切な濃度で播種した。

[0559] （３）ヒトドパミンＤ$_2$受容体安定発現ＨＥＫ２９３細胞の樹立

ヒトドパミンＤ$_2$受容体発現プラスミドを、ＳｃａＩで消化し直鎖状プラスミドにした。その直鎖状プラスミドを、ＨＥＫ２９３細胞にリポフェクション法（Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００（インビトロジェン））にて導入した。１mg/mLのＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（登録商標）（インビトロジェン）を用い、ネオマイシン耐性細胞を得た後、３）で後述する方法により細胞株を選択した。

[0560] ３）ヒトドパミンＤ$_2$受容体安定発現ＨＥＫ２９３細胞の確認と選択

（１）細胞の継代

ほぼコンフルエントなヒトドパミンＤ$_2$受容体安定発現ＨＥＫ２９３細胞を、ＰＢＳにて洗い、０．０５％トリプシン－ＥＤＴＡにて剥がし、抗生物質としてＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（登録商標）（最終濃度：0.1mg/mL)およびウシ胎児血清(最終濃度：10%)を含んだＤ－ＭＥＭ液体培地(低グルコース、ピルビン酸およびＬ－グルタミン含有)を加えた。遠心後、上清を取り除き、細胞を

上記液体培地にて希釈した。その細胞を細胞計測した後、適切な濃度で播種した。

[0561] （２）細胞の準備

ほぼコンフルエントなヒトドパミンD_2受容体安定発現ＨＥＫ２９３細胞を、ＰＢＳにて洗い、０．０５％トリプシンーＥＤＴＡにて剥がし、ウシ胎児血清(最終濃度：10%)および ＧｌｕｔａＭａｘ（登録商標） Ｉ(インビトロジェン、 最終濃度：2mM)を含んだＤ－ＭＥＭ液体培地(フェノールレッドフリー、低グルコースおよびピルビン酸含有、インビトロジェン)にて懸濁した。その懸濁液をポリＤ－リジンコートした９６ウェルマイクロプレート(ＢＤ ＢｉｏＣｏａｔ（登録商標）、日本ベクトン・ディッキンソン）に細胞数5×10^4個/100μL/ウェルで播種した。その播種した細胞を５％CO_2ガスインキュベーター内で３７℃にて培養した。$G_{i/o}$蛋白質に共役するヒトドパミンD_2受容体のｃＡＭＰ反応をカルシウム反応へ変換するために、その細胞に下記に示す手順でｐＬＥＣ１－Ｇｑｏ５－ＨＡ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を導入させた。

[0562] （３）ｐＬＥＣ１－Ｇｑｏ５－ＨＡの導入

ＯＰＴＩ－ＭＥＭ（登録商標）Ｉ Ｒｅｄｕｃｅｄ－Ｓｅｒｕｍ Ｍｅｄｉｕｍ（インビトロジェン）を用いて、ｐＬＥＣ１－Ｇｑｏ５－ＨＡを0.008g/Lに、またＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００を0.016g/Lに希釈し、室温にてインキュベートした。インキュベート後、そのｐＬＥＣ１－Ｇｑｏ５－ＨＡ希釈液とＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００希釈液を等量混合し、室温にてインキュベートして複合体形成させた。その複合体を上記で準備した細胞に50μL/ウェルずつ分注した。その細胞を５％CO_2ガスインキュベーター内で３７℃にて２日間培養し、細胞内カルシウム濃度の測定に使用した。

[0563] （４）細胞内カルシウム濃度測定による確認

上記の強制発現細胞を用いて、各試験化合物の細胞内カルシウム濃度の測定を行った。各試験化合物の30mMジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）溶液を

アッセイバッファー（Ｈａｎｋ’ｓ　Ｂａｌａｎｃｅｄ　Ｓａｌｔ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（ＨＢＳＳ、インビトロジェン）、20mMＨＥＰＥＳ（インビトロジェン）、1.3mM塩化カルシウム、0.5mM塩化マグネシウムおよび0.4mM硫酸マグネシウム含有、ｐＨ７．４）にて至適濃度に希釈した。

その強制発現細胞をアッセイバッファーにて洗浄し、蛍光カルシウム指示薬（Ｆｌｕｏ－４　ＮＷ　Ｃａｌｃｉｕｍ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ™））100μL/ウェルを添加させ、５％CO_2ガスインキュベーター内で３７℃にてインキュベートした。インキュベート後に、各試験化合物50μL/ウェルを添加させ、細胞内カルシウム濃度をＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ（登録商標）ＩＩ（モレキュラーデバイス）を用いて蛍光シグナルとして測定した。反応が良好であったヒトドパミンD_2受容体安定発現ＨＥＫ２９３細胞を、ｈD_2Ｒ＃７細胞とした。

[0564] ４）ｈD_2Ｒ＃７細胞からの膜破砕物の調製

（１）ｈD_2Ｒ＃７細胞の継代

ほぼコンフルエントなｈD_2Ｒ＃７細胞を、ＰＢＳにて洗い、０．０５％トリプシン－ＥＤＴＡにて剥がし、抗生物質としてＧｅｎｅｔｉｃｉｎ（登録商標）（最終濃度：0.1mg/mL)および胎児牛血清（最終濃度：10%)を含んだＤ－ＭＥＭ液体培地（低グルコース、ピルビン酸およびＬ－グルタミン含有)を加えた。遠心後、上清を取り除き、細胞を上記液体培地にて希釈した。その細胞を細胞計測した後、適切な濃度で播種した。

[0565] （２）ｈD_2Ｒ＃７細胞からの膜破砕物の調製

150mmディッシュ（イワキ）にてコンフルエンスに成長した細胞を、等張溶液（50mMトリス（シグマ）、2mMエチレンジアミン四酢酸（インビトロジェン）、125mM塩化ナトリウム（和光純薬工業）、ｐＨ７．４）にて回収し、４℃、１８８０×ｇで１０分間遠心分離し、細胞沈渣を等張溶液に懸濁した。1回の凍結融解をした後、細胞を４℃、１８８０×ｇで１０分間遠心分離し、細胞沈渣を等張溶液に懸濁した。細胞を４℃、１８８０×ｇで１０分間遠心分離し、細胞沈渣を等張溶液と破砕溶液（10mM炭酸水素ナトリウム（ナカライ

）、5mMエチレンジアミン四酢酸、ｐＨ７．５）に懸濁した。等張溶液と破砕溶液の体積比率を２とした。細胞を超音波破砕し、４℃、１８８０×ｇで１０分間遠心分離し、上清を４℃、８００００×ｇで３０分間超遠心分離した。最終細胞沈渣をプロテアーゼインヒビターカクテル（ナカライ）を含む破砕溶液に懸濁し、使用するまで－８０℃で保存した。タンパク濃度をメーカーの説明書に従い、ＢＣＡ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（ピアス）を用いて決定した。

[0566] ５）ヒトドパミンD_2受容体刺激作用の決定

ヒトドパミンD_2受容体の刺激作用を、Newman-Tancredi A.らの方法（Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, l999年, 359巻, P.447-453）を一部改変して、［^{35}Ｓ］－グアノシン５’－［ガンマ－チオ］三リン酸（［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ、パーキンエルマー）の結合能を測定することによって決定した。試験化合物または陽性対象としてドパミン塩酸塩（Ｆｌｕｋａ）を、30mMとなるようジメチルスルホキシド（ＣＡＬＢＩＯＣＨＥＭ）に溶解した。両化合物を、最終濃度が100pM（試験化合物のみ）、1nM、10nM、100nM、1μM、10μM、100μM（ドパミン塩酸塩のみ）となるように、測定溶液（50mMトリス、100mM塩化ナトリウム、5mM塩化マグネシウム（ナカライ）、1mMエチレンジアミン四酢酸、1mMジチオスレイトール（和光純薬工業）、10μMグアノシンニリン酸（和光純薬工業）、０．５％ウシ血清アルブミン（シグマ）、ｐＨ７．４）にて希釈した。上述の膜破砕物や［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳを、それぞれ最終濃度が0.06mg/mLまたは0.6nMとなるように測定溶液にて希釈した。段階希釈した化合物（50μL）、希釈した膜破砕物（50μL）及び希釈した［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ（50μL）を、マルチスクリーン９６穴プレート（ミリポア）上で混ぜ、６０分間、室温で軽く震盪した。反応を、氷冷した洗浄溶液（50mMトリス、100mM塩化ナトリウム、5mM塩化マグネシウム、1mMエチレンジアミン四酢酸、ｐＨ７．４）による３回の洗浄と共に吸引濾過によって終了させた。プレート底部を６０℃で乾燥させた後、マイクロシンチ－４０（パーキンエルマー）（30μL）をプレートに添加した。プレート上部をトップシール－

Ａ（パーキンエルマー）にて密封し、５～１０分間軽く震盪した後、トップカウントＮＸＴ（登録商標）（パーキンエルマー）にて放射活性を決定した。データをグラフパッドプリズム４．０（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）を用い、非線形回帰とシグモイドの用量 - 反応曲線適合にて分析し、EC_{50}（その化合物の最大反応の半分を作り出すその化合物の濃度）を算出した。データをｎ＝２の平均値として示した。比較例として非麦角系ドパミンD_2受容体アゴニストであるロピニロール及び麦角系ドパミンD_2受容体アゴニストであるペルゴリドを同様に試験した。これらの結果を表１２に示した。

[0567]

[表12]

化合物番号	EC_{50}(μmol/L)	化合物番号	EC_{50}(μmol/L)
1－1	0.006	1－61	0.011
1－2	0.012	1－66	0.014
1－3	0.007	1－68	0.012
1－4	0.003	1－82	0.013
1－6	0.011	1－83	0.006
1－13	0.007	1－84	0.007
1－21	0.021	1－86	0.013
1－23	0.008	1－87	0.022
1－24	0.017	1－88	0.024
1－25	0.015	1－99	0.008
1－30	0.004	1－104	0.004
1－36	0.010	1－105	0.005
1－37	0.006	1－106	0.004
1－39	0.017	1－107	0.002
1－43	0.032	1－108	0.006
1－44	0.013	1－109	0.003
1－46	0.010	ロピニロール	0.892
1－56	0.009	ペルゴリド	0.023
1－57	0.005		

[0568] これらの試験の結果、本発明の化合物は、強力なヒトドパミンD_2受容体刺激作用を示すことが明らかとなった。

[0569] 試験例２

ヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体刺激作用確認試験

１）ヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体発現プラスミドの作製

Ｈｕｍａｎ ｂｒａｉｎ ｈｉｐｐｏｃａｍｐｕｓ ｃＤＮＡ（クロンテック）を鋳型として、配列番号４に示したフォワードプライマー、配列番号５に示したリバースプライマーおよびＫＯＤ－Ｐｌｕｓ－Ｖｅｒ．２（トウヨウボウ）を用いてＰＣＲを実施した。そのＰＣＲ増幅産物をプラスミド（ｐｃＤＮＡ３．１／Ｖ５－Ｈｉｓ－Ｔｏｐｏ（登録商標））に組み込んだ。その組み込んだプラスミドを大腸菌（ワンショットＴＯＰ１０コンピテントセル）に導入した。その大腸菌を50μg/mLのアンピシリンを含むＬＢ寒天培地にて１日培養した。選択したコロニーを、50μg/mLのアンピシリンを含むＬＢ培地にて培養後、ＱＩＡｐｒｅｐ Ｓｐｉｎ Ｍｉｎｉｐｒｅｐ Ｋｉｔ（キアゲン）を用いて、ＰＣＲ増幅産物が組み込まれた上記プラスミドを精製した。そのプラスミドのタンパク発現部位の塩基配列（配列番号６）は公知のデータベース（ＮＣＢＩ）にて登録されているヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体の塩基配列（NM_000867）と、完全一致した。したがって、このベクターから得られるタンパク質はヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体であることが確認された。配列番号６に示した塩基配列が挿入されたｐｃＤＮＡ３．１／Ｖ５－Ｈｉｓ－Ｔｏｐｏ（登録商標）を、ヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体発現プラスミドとした。

[0570] ２）ヒトセロトニン５－ＨＴ$_{2B}$受容体発現細胞の調製

（１）細胞培養

抗生物質としてペニシリン-ストレプトマイシン溶液（最終濃度：ペニシリンとして100U/mL、ストレプトマイシンとして100μg/mL）およびウシ胎児血清(最終濃度：10%)を含んだＤ－ＭＥＭ液体培地(低グルコース、ピルビン酸およびＬ－グルタミン含有)を用いて、ＨＥＫ２９３細胞を、５％CO_2ガスインキュベーター内で３７℃にて培養した。

[0571] （２）細胞の継代

ほぼコンフルエントなＨＥＫ２９３細胞を、ＰＢＳにて洗い、０．０５％トリプシンーＥＤＴＡにて剥がし、上記液体培地を加えた。遠心後、上清を取り除き、細胞を培地にて希釈した。その希釈した細胞を細胞計測した後、適切な濃度で播種した。

[0572] （３）細胞の準備

ほぼコンフルエントなＨＥＫ２９３細胞を、ＰＢＳにて洗い、０．０５％トリプシンーＥＤＴＡにて剥がし、ウシ胎児血清（最終濃度：10%）及びＧｌｕｔａＭａｘ（登録商標）Ｉ（最終濃度：2mM）を含んだＤ－ＭＥＭ液体培地（フェノールレッドフリー、低グルコースおよびピルビン酸含有）にて懸濁した。その懸濁液をポリＤ－リジンコートした９６ウェルマイクロプレート（ＢＤ　ＢｉｏＣｏａｔ（登録商標））に細胞数5×10^4個/100μL/ウェルで播種した。その播種した細胞を、５％$ＣＯ_2$ガスインキュベーター内で３７℃にて培養した。その細胞を下記に示す手順でヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体発現プラスミドを導入させた。

[0573] （４）ヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体プラスミド導入

ＯＰＴＩ－ＭＥＭ（登録商標）Ｉ　Ｒｅｄｕｃｅｄ－Ｓｅｒｕｍ　Ｍｅｄｉｕｍを用いて、ヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体発現プラスミドを0.008g/Lに、またＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００（インビトロジェン）を0.016g/Lに希釈し、室温にてインキュベートした。インキュベート後、そのヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体発現プラスミド希釈液とＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（登録商標）２０００希釈液を等量混合し、室温にてインキュベートして複合体形成させた。その複合体を、上記で準備した細胞に50μL/ウェルずつ分注した。その細胞を５％$ＣＯ_2$ガスインキュベーター内で３７℃にて２日間培養した。培養後、その細胞をヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体強制発現細胞として、細胞内カルシウム濃度の測定に使用した。

[0574] ３）ヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体刺激作用の決定

ヒトセロトニン５－$ＨＴ_{2B}$受容体の刺激作用を、細胞内カルシウム濃度を測定することによって決定した。各試験化合物または陽性対象としてセロト

ニン塩酸塩(シグマ)の30mMジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）溶液をアッセイバッファー(（ＨＢＳＳ)、 20mMＨＥＰＥＳ、1.3mM塩化カルシウム、0.5mM塩化マグネシウムおよび0.4mM硫酸マグネシウム含有、ｐＨ７．４)にて至適濃度に希釈した。

その強制発現細胞をアッセイバッファーにて洗浄し、蛍光カルシウム指示薬（Ｆｌｕｏ－４ ＮＷ Ｃａｌｃｉｕｍ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ)100μL/ウェルを添加させ、５％CO_2ガスインキュベーター内で３７℃にてインキュベートした。インキュベート後に、各試験化合物50μL/ウェルを添加させ、細胞内カルシウム濃度をＦｌｅｘＳｔａｔｉｏｎ（登録商標）ＩＩ（モレキュラーデバイス）を用いて蛍光シグナルとして測定した。データをグラフパッドプリズム４．０を用い、非線形回帰とシグモイドの用量 - 反応曲線適合にて分析し、EC_{50}（その化合物の最大反応の半分を作り出すその化合物の濃度）を算出した。データをｎ＝２の平均値として示した。比較例として非麦角系ドパミンD_2受容体アゴニストであるロピニロール及び麦角系ドパミンD_2受容体アゴニストであるペルゴリドを同様に試験した。これらの結果を表１３に示した。

[0575]

[表13]

化合物番号	EC_{50}(μmol/L)	化合物番号	EC_{50}(μmol/L)
1－1	>10	1－83	>10
1－2	>10	1－84	>10
1－3	>10	1－99	>10
1－4	>10	1－104	>10
1－6	>10	1－105	>10
1－23	>10	1－106	>10
1－24	>10	1－107	>10
1－30	>10	1－108	>10
1－43	>10	1－109	>10
1－46	>10	ロピニロール	2.593
1－57	>10	ペルゴリド	0.287
1－82	>10		

[0576] これらの試験の結果、本発明の化合物は、ロピニロール及びペルゴリドに比べて極めて軽微なヒトセロトニン５－HT_{2B}受容体刺激作用しか示さないことが明らかとなった。

[0577] 試験例３

片側性６－ヒドロキシドパミン損傷の片側パーキンソン病ラットにおける薬効評価試験

１）材料

以下の材料を使用した：

６－ヒドロキシドパミン塩酸塩（６－ＯＨＤＡ、シグマ）；デシプラミン塩酸塩（デシプラミン、シグマ）；Ｌ－アスコルビン酸（シグマ）；ペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル注、共立製薬）；Ｒ－（－）－アポ

モルヒネ塩酸塩１／２水和物（アポモルヒネ、シグマ）；ロピニロール塩酸塩（ロピニロール、Ｓｅｑｕｏｉａ）；０．５％メチルセルロース溶液（和光純薬工業）；Ｎ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ、和光純薬工業）；塩酸（和光純薬工業）；蒸留水（大塚製薬工場）；生理食塩液（大塚製薬工場）。

６－ＯＨＤＡを、０．２％のＬ－アスコルビン酸を含んだ生理食塩液溶液中に、２ ｍｇ/ｍＬで溶解した。デシプラミンを、温水浴中で生理食塩液溶液中に１０ ｍｇ/ｍＬで溶解した。アポモルヒネを、生理食塩液溶液中に０．１ ｍｇ/ｍＬで溶解した。ロピニロールを、蒸留水中に溶解した。試験化合物を、２％のジメチルアセトアミド、１００モル％または２００モル％の塩酸、および９８％の０．５％メチルセルロース溶液を含んだ溶液中に溶解した。

[0578] ２）６－ＯＨＤＡ損傷モデルの準備

６－ＯＨＤＡ損傷モデルの準備を、Koga K.らの方法（Eur J Pharmacol, 2000年, 408巻, P.249-255）を一部改変して実施した。雄性のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ系ラット（６週齢、日本チャールスリバー）を、腹腔内ソムノペンチル投与（４５ ｍｇ/ｋｇ）で麻酔し、定位フレーム（ナリシゲ）に固定した。ノルアドレナリンニューロンの６－ＯＨＤＡによる損傷を防ぐために、６－ＯＨＤＡ投与の３０分前にデシプラミン（２５ ｍｇ/ｋｇ）を投与した。中央頭頂部切開によるブレグマ識別の後、６－ＯＨＤＡ投与部位に歯科用ドリルを用いて頭蓋骨に穴を開けた。マイクロシリンジ（ハミルトン）に接続した注入用カニューレ（３０ゲージの針）を用いて６－ＯＨＤＡ（１分間あたり１μLの速度で４μL中の８μｇ）を左側の内側前脳束に注入することによって、損傷を行った（損傷部位の座標；ブレグマ点および頭蓋骨表面から前後－２．５ｍｍ、左右－１．８ｍｍ、深さ－８．０ｍｍ）。カニューレを損傷部位に５分間静置した後、動物から慎重に取り除いた。頭蓋骨を歯科用セメントによってその穴を補充し、消毒し、そして頭皮の切開部位を外科的に縫合した。麻酔から回復した動物を、実験日まで通常通り飼育し

た。

[0579] ３）対側性の回転行動の決定

損傷の３週間後、ラットを、皮下内に投与した０．１ｍｇ／ｋｇのアポモルヒネに反応した対側性の回転行動（１回転は３６０度の回転と定義）に基づいて試験した。行動観察のために、ラットを３０ｃｍの直径のプラスチック製円筒内に入れ、それらの回転行動をビデオ撮影し、ラット旋回運動自動計測装置Ｒ－ＲＡＣＳ（キッセイウェルコム）にて定量した。実験日において、動物を１晩絶食し、試験化合物を、１０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与した。薬効の強さを対側性の回転数として投与後最大２４時間まで測定した。反応の持続時間を、５分間あたりの回転数が１０カウント以下の時間が６０分間以上持続した時間を除いた合計時間とした。実験期間中の総回転数および反応の持続時間を平均値として示した。比較例として非麦角系ドパミンD_2受容体アゴニストであるロピニロールを同様に試験した。これらの結果を表１４に示した。

[0580]

[表14]

化合物番号	持続時間(分)	総回転数
１－１	1101.3	9431.8
１－３	845.0	4478.3
１－４	1131.3	6338.8
１－２４	766.3	5230.0
１－４３	843.8	7557.5
１－４６	1158.8	10329.8
１－５７	1190.0	9976.5
１－１０７	1068.3	4033.3
１－１０８	698.8	2577.5
ロピニロール	61.3	276.3

[0581] これらの試験の結果、本発明の化合物は、ロピニロールに比べて顕著な持続薬効が認められた。

産業上の利用可能性

[0582] 本発明の化合物は、優れたドパミンD_2受容体刺激作用を有するので、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群又は高プロラクチン血症の治療または予防剤として有用である。

配列表フリーテキスト

[0583] <配列番号１>

配列番号１は、配列番号３のＤＮＡを増幅するために使用されたフォワードプライマーの配列である。

<配列番号２>

配列番号２は、配列番号３のＤＮＡを増幅するために使用されたリバース

プライマーの配列である。

〈配列番号３〉

配列番号３は、ヒトドパミンD_2受容体を発現するように配列番号１および２のプライマーを用いて増幅されたタンパク発現部位のＤＮＡ配列である。

〈配列番号４〉

配列番号４は、配列番号６のＤＮＡを増幅するために使用されたフォワードプライマーの配列である。

〈配列番号５〉

配列番号５は、配列番号６のＤＮＡを増幅するために使用されたリバースプライマーの配列である。

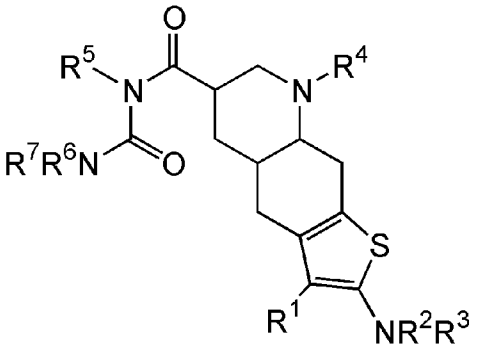
〈配列番号６〉

配列番号６は、ヒトセロトニン５－HT_{2B}受容体を発現するように配列番号４および５のプライマーを用いて増幅されたタンパク発現部位のＤＮＡ配列である。

請求の範囲

［請求項1］ 一般式（Ｉ）：

［化1］



(I)

〔式中、

Ｒ[1]は、以下のａ）～ｄ）：

ａ）シアノ基、

ｂ）カルバモイル基、

ｃ）Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、又は

ｄ）カルボキシ基であり；

Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立して、水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-7}$アシル基、又はＣ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基であり；

Ｒ[4]は、水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、又はハロＣ$_{1-6}$アルキル基であり；

Ｒ[5]は、以下のａ）～ｊ）：

ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

ｂ）ハロＣ$_{1-6}$アルキル基、

ｃ）シクロアルキル基、

ｄ）ベンゾ縮合シクロアルキル基、

ｅ）シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル基、

ｆ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、及びヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換さ

れるアラルキル基、

ｇ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｈ）C_{2-6}アルケニル基、

ｉ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｊ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり；

R^6及びR^7は、それぞれ独立して、以下のａ）～ｋ）：

ａ）水素原子、

ｂ）C_{1-6}アルキル基、

ｃ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｄ）ヘテロシクロアルキル基、

ｅ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｆ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｇ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｈ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｊ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｋ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基であり；

R^{10}及びR^{11}は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル基、又はヒドロキシC_{1-6}アルキル基を表すか、或いはR^{10}及びR^{11}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成し；

R^{12}及びR^{13}は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、又はアリール基を表すか、或いはR^{12}及びR^{13}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、非置換又は１若しくは２個のC_{1-6}アルキル基で置換された環状アミノ基を形成する〕

で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

［請求項2］ R^1が、シアノ基である、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項3］ R^2及びR^3が、水素原子である、請求項２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項4］ R^4が、水素原子又はC_{1-6}アルキル基である、請求項３記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項5］ R^6が、水素原子であり、

R^7が、以下のａ）～ｉ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）ヘテロシクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、

ｇ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基、

ｈ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｉ）$R^{12}R^{13}N-C(O)C_{1-6}$アルキル基である、請求項４記載

の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] R^5が、以下のａ）～ｈ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｅ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｆ）C_{2-6}アルケニル基、

ｇ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｈ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基である、請求項５記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] R^6が、水素原子であり、

R^7が、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）ハロC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｅ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｆ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基である、請求項６記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

［請求項8］ R^4が、メチル基であり、

R^5が、以下のａ）～ｆ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）シクロアルキルC_{1-6}アルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及びヒドロキシC_{1-6}アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｄ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、

ｅ）C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、又は

ｆ）$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基であり、

R^6が、水素原子であり、

R^7が、以下のａ）～ｄ）：

ａ）C_{1-6}アルキル基、

ｂ）非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、及び$R^{10}R^{11}N-C_{1-6}$アルキル基から独立して選択される１～５個の基で環が置換されるアラルキル基、

ｃ）非置換もしくは以下からなる群：C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、及びC_{1-6}アルコキシ基から独立して選択される１～３個の基で環が置換されるヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、又は

ｄ）$R^{12}R^{13}N-C_{1-6}$アルキル基である、請求項７記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

［請求項9］ R^5が、以下のａ）～ｄ）：

ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、

ｂ）シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル基、

ｃ）Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基、又は

ｄ）Ｒ^{10}Ｒ^{11}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル基であり、

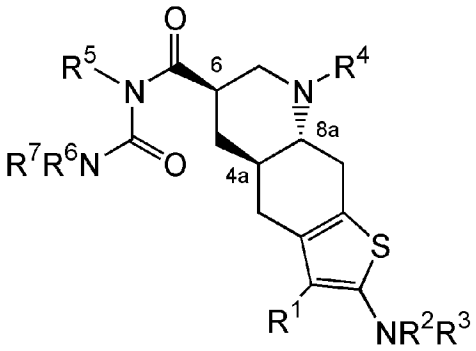
Ｒ^{7}が、以下のａ）～ｂ）：

ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基、又は

ｂ）Ｒ^{12}Ｒ^{13}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル基である、請求項８記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項10] 一般式(II)：

[化2]

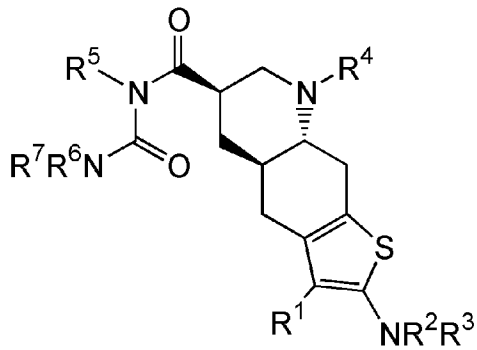


(II)

〔式中、４ａ位、６位及び８ａ位の立体配置が相対配置で表される〕で表される、請求項１記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項11] 一般式(III)：

[化3]



(III)

〔式中、４ａ位、６位及び８ａ位の立体配置が絶対配置で表される〕で表される、請求項１記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

［請求項12］ 以下からなる群：

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－プロピル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[３－(ジメチルアミノ)－２，２－ジメチルプロピル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－エチル－１－[２－(ピロリジン－１－イル)エチル]尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(２－フェニルエチル)尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(３－メチルブチル)尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－ブチル－３－[２－(ピペリジン－１－イル)エチル]尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－(２，２－ジメチルプロピル)尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[(２Ｓ)－１－(ジメチルアミノ)プロパン－２－イル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－メチルプロピル]－１－プロピル尿素；

１－{[(４ａＲ*，６Ｒ*，８ａＲ*)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－エチルブチル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－(シクロプロピルメチル)－３－[３－(ジメチルアミノ)－２，２－ジメチルプロピ

ル]尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジエチルアミノ)エチル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[１－(ジメチルアミノ)－２－メチルプロパン－２－イル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)－２－エチルブチル]－１－エチル尿素；

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]－１－エチル尿素；及び

１－{[(４ａＲ，６Ｒ，８ａＲ)－２－アミノ－３－シアノ－８－メチル－４Ｈ，４ａＨ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，８ａＨ，９Ｈ－チエノ[３，２－ｇ]キノリン－６－イル]カルボニル}－１－(シクロプロピルメチル)－３－[２－(ジメチルアミノ)エチル]尿素

から選択される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項13] 請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項14] 請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩と、Ｌ－ドパ、ドパミンＤ$_2$受容体アゴニスト、抗コリン剤、アデノシンＡ$_{2A}$受容体拮抗剤、ＮＭＤＡ受容体拮抗剤、モノアミンオキシダーゼＢ阻害剤、ＣＯＭＴ阻害剤、芳香族Ｌ－アミノ

酸デカルボキシラーゼ阻害剤、ドロキシドパ、メレボドパ、スレオドプス、ゾニサミド及び塩酸アマンタジンから選択される少なくとも１種の抗パーキンソン病薬とを組み合わせてなる医薬。