

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-196292

(P2014-196292A)

(43) 公開日 平成26年10月16日 (2014. 10. 16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 O 1	
審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 240 頁) 最終頁に続く		

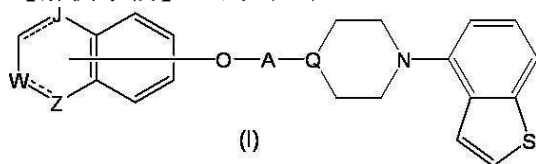
(21) 出願番号	特願2014-45222 (P2014-45222)	(71) 出願人	000206956
(22) 出願日	平成26年3月7日 (2014. 3. 7)		大塚製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2013-45874 (P2013-45874)		東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(32) 優先日	平成25年3月7日 (2013. 3. 7)	(74) 代理人	100080791
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 高島 一
		(74) 代理人	100125070
			弁理士 土井 京子
		(74) 代理人	100136629
			弁理士 鎌田 光宜
		(74) 代理人	100121212
			弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100122688
			弁理士 山本 健二
		(74) 代理人	100117743
			弁理士 村田 美由紀
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬

(57) 【要約】

【課題】本発明は、広い治療スペクトラムを有し、副作用が少なく、忍容性及び安全性に優れ、且つ、ごま油及び安息香酸ベンジルなどの油に対する溶解性が向上した優れた新規な医薬を提供すること。

【解決手段】 式 (I)



[式中、各記号の定義は明細書中に記載の通りである]
で表される複素環化合物またはその塩からなる医薬。

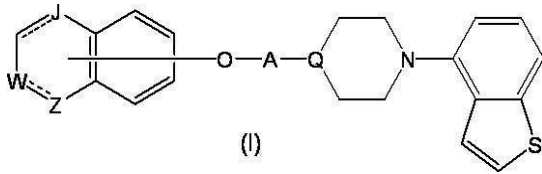
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



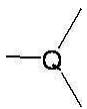
10

[式中、

A は、低級アルキレン基を示し；

Q を含む単環式複素環中の

【化 2】



は、

【化 3】

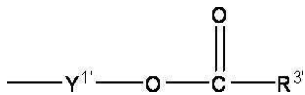


20

(式中、

R^{2'} は、下記基

【化 4】



30

(式中、

Y^{1'} は低級アルキレン基を示し、

R^{3'} は

(1) アルキル基、

(2) 低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

(3) フェニル基、

(4) フェニル低級アルキル基、

(5) 低級アルコキシ基、

(6) シクロアルキルオキシ基、

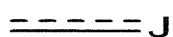
40

(7) アルキル基、フェニル低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1～2 個有していてもよいアミノ基、または

(8) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基を示す)を示す)を示し；

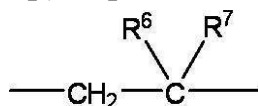
Z 及び W を含む二環式複素環骨格の 3 位及び 4 位に示される

【化 5】



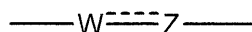
は、-CH=CH- または

【化 6】



(式中、 R^6 及び R^7 は、同一または異なって、水素または低級アルキル基を示す)
を示し；

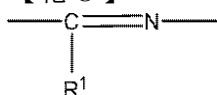
【化 7】



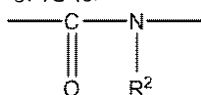
10

は、

【化 8】



または



20

(式中、

 R^1 は、

低級アルコキシ低級アルコキシ基、

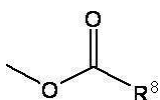
ホスホノオキシ低級アルコキシ基、

フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ基、

1～2 個の低級アルキル基を有していてもよいホスホノオキシ基、

下記基

【化 9】



30

(式中、

 R^8 は、

(1) アルキル基、

(2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、

(3) シクロアルキル基、

(4) フェニル基、

(5) フェニル低級アルキル基、

(6) アルケニル基、

40

(7) 低級アルコキシ基、

(8) シクロアルキルオキシ基、

(9) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、

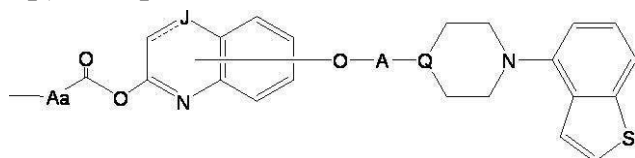
(10) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1
～2 個有していてもよいアミノ基、

(11) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、

(12) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または

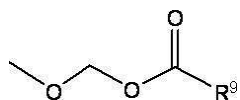
(13) 下記基

【化 1 0】



(式中、Aaはアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は前記の通りである)を示す)、または
下記基

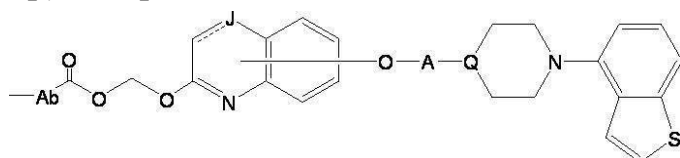
【化 1 1】



(式中、
R⁹は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) フェニル基、
- (5) フェニル低級アルキル基、
- (6) アルケニル基、
- (7) 低級アルコキシ基、
- (8) シクロアルキルオキシ基、
- (9) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (10) フェニルオキシ基、
- (11) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (12) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (13) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (14) 下記基

【化 1 2】



(式中、Abはアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は前記の通りである)を示し)を示し；

R²は、水素または
下記基

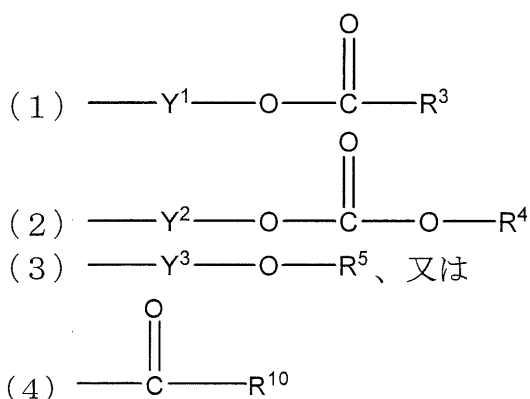
10

20

30

40

【化 1 3】



10

(式中、

 Y^1 は、

(1) 低級アルコキシカルボニル基、または

(2) 低級アルキル基

で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、

 Y^2 は、低級アルキレン基を示し、 Y^3 は、単結合または低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、 R^3 は、

20

(1) アルキル基、

(2) ハロゲン置換低級アルキル基、

(3) アルケニル基、

(4) アミノ低級アルキル基、

(5) シクロアルキル基、

(6) フェニル基、

(7) フェニル低級アルキル基、

(8) 低級アルキル基、ピペリジル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、

(9) ハロゲン置換ピペリジル基、

30

(10) モルホリニル基、

(11) ピロリジニル基、

(12) テトラヒドロピラニル基、

(13) フリル基、

(14) チエニル基、

(15) ピリジル基、

(16) ピリミジニル基、

(17) ピリダジニル基、

(18) ベンゾフリル基、

(19) キノリル基、

40

(20) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(21) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、

(22) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、

(23) アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基、フリル低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、

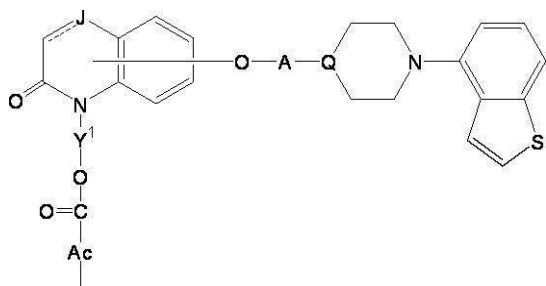
(24) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、

(25) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または

50

(26) 下記基

【化14】



10

(式中、Acはアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は前記の通りである)を示し、

R⁴は、

- (1) アルキル基、
- (2) フェニル基、
- (3) フェニル低級アルキル基、
- (4) ハロゲン置換低級アルキル基、または
- (5) シクロアルキル基を示し、

R⁵は、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
- (4) フェニル低級アルキル基、
- (5) フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、
- (6) トリ低級アルキルシリル基、
- (7) テトラヒドロピラニル基、または
- (8) ホスホノ基を示し、

R¹⁰は、

- (1) アルキル基、
- (2) アルケニル基、
- (3) フェニル基、
- (4) フェニル低級アルキル基、
- (5) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (6) シクロアルキル基、
- (7) アミノ低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (8) アミノ低級アルキルカルボニル基を有していてもよいピロリジニル基、
- (9) アルコキシ基、
- (10) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (11) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (12) フェニル低級アルコキシ基、
- (13) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (14) モルホリノ基、
- (15) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、
- (16) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、または
- (17) シクロアルキルオキシ基を示す)を示す)を示し；

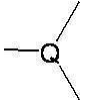
20

30

40

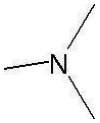
但し、

【化 1 5】



が、

【化 1 6】



10

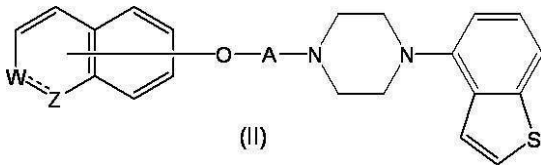
である場合、 R^2 は水素ではない)を示す)を示す]
で表される複素環化合物またはその塩からなる医薬。

【請求項 2】

式 (I) で表される複素環化合物が、

式 (I I)

【化 1 7】



20

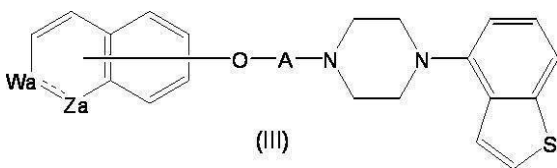
[式中、各記号の定義は請求項 1 に記載の通りである] である、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】

式 (I) で表される複素環化合物が、

式 (I I I)

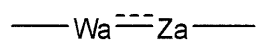
【化 1 8】



30

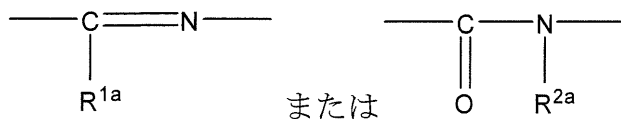
[式中、

【化 1 9】



は、

【化 2 0】

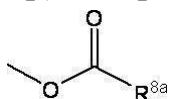


40

(式中、

 R^{1a} は、下記基

【化 2 1】

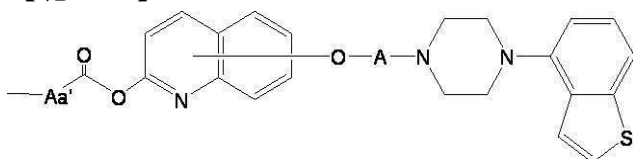


(式中、
R^{8a}は、

- (1) アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) シクロアルキルオキシ基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、または
- (7) 下記基

10

【化 2 1】

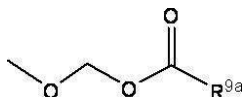


20

(式中、Aa' はアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は請求項1に記載の通りである)を示す)、または

下記基

【化 2 2】



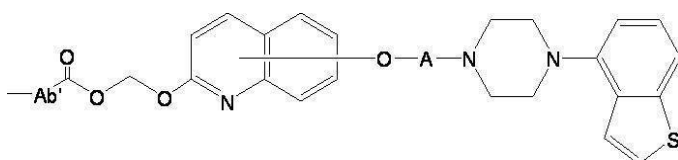
30

(式中、
R^{9a}は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、
- (5) シクロアルキルオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (7) フェニルオキシ基、
- (8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (11) 下記基

40

【化 2 3】



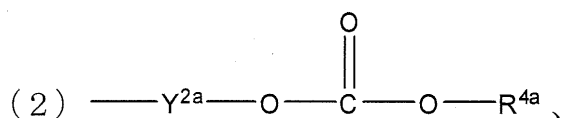
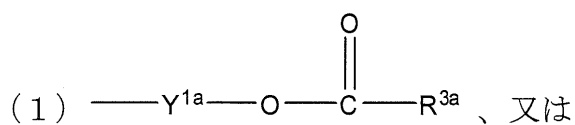
50

(式中、Ab' はアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は項1に記載の通りである)を示す)を示し；

R^{2a} は、

下記基

【化 2 4】



10

(式中、

Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、

Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、

R^{3a} は、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、

(4) テトラヒドロピラニル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

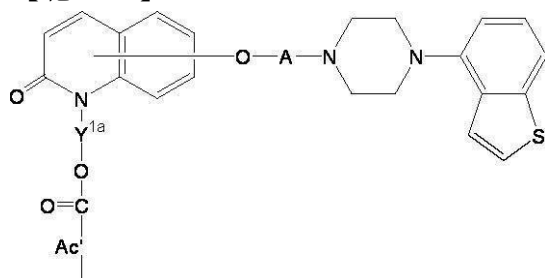
20

(6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、

(7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、または

(8) 下記基

【化 2 5】



30

(式中、 Ac' はアルキレン基を示し、 Y^{1a} は低級アルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は請求項1に記載の通りである)を示し、

R^{4a} は、

(1) アルキル基、または

(2) シクロアルキル基を示す)を示し；

A は、低級アルキレン基を示す]

である、請求項1記載の医薬。

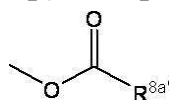
40

【請求項4】

R^1 が、

下記基

【化 2 6】



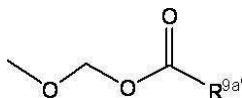
(式中、

$R^{8a'}$ は、

50

- (1) アルキル基、
 (2) シクロアルキル基、
 (3) 低級アルコキシ基、
 (4) シクロアルキルオキシ基、
 (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、または
 (6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基を示す)、または
 下記基

【化27】



10

(式中、

 $R^{9a'}$ は、

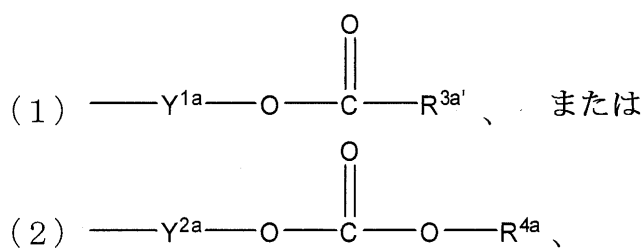
- (1) アルキル基、
 (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
 (3) シクロアルキル基、
 (4) 低級アルコキシ基、
 (5) シクロアルキルオキシ基、
 (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
 (7) フェニルオキシ基、
 (8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
 (9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、または
 (10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基
 を示す)を示し；

20

 R^2 が、

下記基

【化28】



30

(式中、

 Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、 Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、 $R^{3a'}$ は、

40

- (1) アルキル基、
 (2) シクロアルキル基、
 (3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、
 (4) テトラヒドロピラニル基、
 (5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
 (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
 (7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、
 を示し、
 R^{4a} は、

50

(1) アルキル基、または
(2) シクロアルキル基を示す) ;
である請求項 2 記載の医薬。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩、並びに、薬学的に許容される希釈剤及び／または担体を含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、中枢神経疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 7】

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害及びダウン症候群からなる群から選ばれる中枢神経疾患である請求項 6 に記載の予防及び／または治療剤。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の医薬としての使用。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩をヒトまたは動物に投与することを含む、中枢神経疾患の予防及び／または治療方法。

【請求項 10】

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害及びダウン症候群からなる群から選ばれる中枢神経疾患である請求項 9 に記載の予防及び／または治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

統合失調症等の中枢神経疾患に対して広い治療スペクトラムを有する化合物として、例えば、下記式 (1) で表される化合物 (以下、化合物 (1)) が報告されている (特許文献 1)。

【0003】

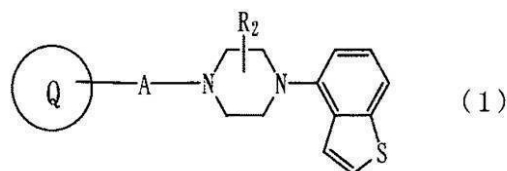
10

20

30

40

【化 1】



【0004】

(式中、各記号の定義は特許文献1に記載のとおりである)

上記化合物(1)は、従来の定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬に比べて、より広い治療スペクトラムを有し、副作用が少なく、忍容性及び安全性に優れた抗精神病薬である。しかしながら、当該化合物はごま油及び安息香酸ベンジル等の油に難溶性であることから、油性注射剤への適応が制限される等の問題点を有している。油性注射剤は、水性懸濁剤と比較して、血中濃度持続性付与(油性基剤による投与部位拡散制御)、使用時調液時間短縮(混合・振とうの不要化)、ろ過による無菌性担保(油性基剤ろ過)、投与部位での物理的刺激性回避(油性基剤安定性)、注射容器への充填精度向上(油性基剤による容器内充填)などの点で、有用性がある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2006/112464

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、ごま油及び安息香酸ベンジル等の油に対する溶解性を向上した優れた新規な医薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の研究を重ねた結果、化合物(1)の環Q上の特定の位置に置換基を導入することによって、その脂溶性を著しく向上させ得ることを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

30

【0008】

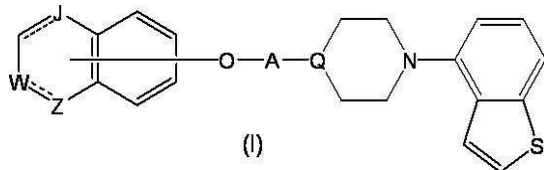
本発明は、好ましくは下記項1～4に示す複素環化合物またはその塩からなる医薬、項5に示す医薬組成物、項6及び7に示す予防及び／または治療剤、項8に示す使用、項9及び10に示す予防及び／または治療方法を提供する。

【0009】

項1. 式(I)

【0010】

【化 2】



40

【0011】

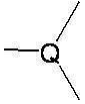
[式中、

Aは、低級アルキレン基を示し；

Qを含む単環式複素環中の

【0012】

【化 3】



【0013】

は、

【0014】

【化 4】



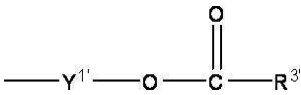
【0015】

(式中、

 $R^{2'}$ は、下記基

【0016】

【化 5】



【0017】

(式中、

 $Y^{1'}$ は低級アルキレン基を示し、 $R^{3'}$ は

(1) アルキル基、

(2) 低級アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

(3) フェニル基、

(4) フェニル低級アルキル基、

(5) 低級アルコキシ基、

(6) シクロアルキルオキシ基、

(7) アルキル基、フェニル低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1 ~ 2 個有

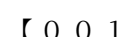
していてもよいアミノ基、または

(8) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基を示す) を示す) を示し；

Z 及び W を含む二環式複素環骨格の 3 位及び 4 位に示される

【0018】

【化 6】

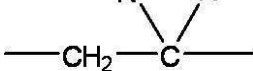


【0019】

は、 $-CH=CH-$ または

【0020】

【化 7】

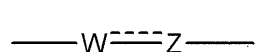


【0021】

(式中、 R^6 及び R^7 は、同一または異なって、水素または低級アルキル基を示す) を示し；

【0022】

【化 8】



10

20

30

40

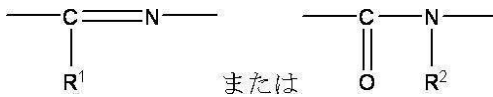
50

【0023】

は、

【0024】

【化9】



【0025】

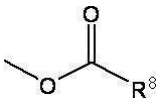
(式中、

R¹ は、

低級アルコキシ低級アルコキシ基、
 ホスホノオキシ低級アルコキシ基、
 フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ基、
 1～2個の低級アルキル基を有していてもよいホスホノオキシ基、
 下記基

【0026】

【化10】



【0027】

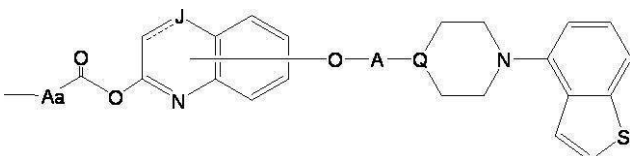
(式中、

R⁸ は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) フェニル基、
- (5) フェニル低級アルキル基、
- (6) アルケニル基、
- (7) 低級アルコキシ基、
- (8) シクロアルキルオキシ基、
- (9) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (10) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (11) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (12) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (13) 下記基

【0028】

【化11】



【0029】

(式中、Aaはアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は前記の通りである)を示す)、または

下記基

【0030】

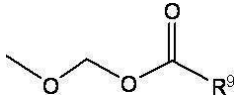
10

20

30

40

【化 1 2】



【0 0 3 1】

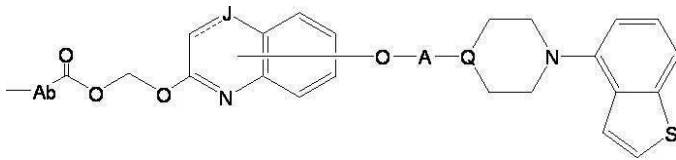
(式中、

 R^9 は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) フェニル基、
- (5) フェニル低級アルキル基、
- (6) アルケニル基、
- (7) 低級アルコキシ基、
- (8) シクロアルキルオキシ基、
- (9) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (10) フェニルオキシ基、
- (11) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1 ~ 2 個有していてもよいアミノ基、
- (12) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (13) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (14) 下記基

【0 0 3 2】

【化 1 3】



【0 0 3 3】

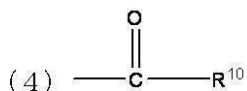
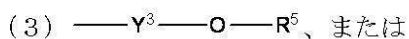
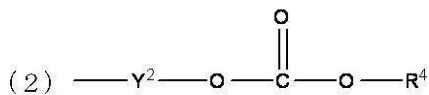
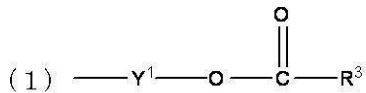
(式中、 Ab はアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は本明細書に記載の通りである) を示し) を示し；

 R^2 は、水素または

下記基

【0 0 3 4】

【化 1 4】



【0 0 3 5】

(式中、

 Y^1 は、

- (1) 低級アルコキシカルボニル基、または
- (2) 低級アルキル基

で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、

Y^2 は、低級アルキレン基を示し、

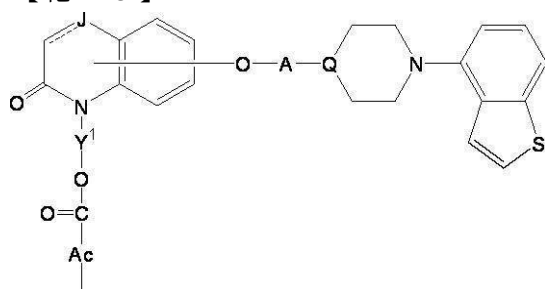
Y^3 は、単結合または低級アルキル基で置換されていてもよい低級アルキレン基を示し、

R^3 は、

- (1) アルキル基、
- (2) ハロゲン置換低級アルキル基、
- (3) アルケニル基、
- (4) アミノ低級アルキル基、
- (5) シクロアルキル基、
- (6) フェニル基、
- (7) フェニル低級アルキル基、
- (8) 低級アルキル基、ピペリジル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、
- (9) ハロゲン置換ピペリジル基、
- (10) モルホリニル基、
- (11) ピロリジニル基、
- (12) テトラヒドロピラニル基、
- (13) フリル基、
- (14) チエニル基、
- (15) プリジル基、
- (16) プリミジニル基、
- (17) プリダジニル基、
- (18) ベンゾフリル基、
- (19) キノリル基、
- (20) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (21) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (22) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (23) アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ基、フリル低級アルキル基、プリジル低級アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (24) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (25) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (26) 下記基

【0036】

【化15】



【0037】

(式中、Acはアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は本明細書に記載の通りである)を示し、

R^4 は、

- (1) アルキル基、

- (2) フェニル基、
- (3) フェニル低級アルキル基、
- (4) ハロゲン置換低級アルキル基、または
- (5) シクロアルキル基を示し、

R⁵ は、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル基、
- (3) ハロゲン置換低級アルキル基、
- (4) フェニル低級アルキル基、
- (5) フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、
- (6) トリ低級アルキルシリル基、
- (7) テトラヒドロピラニル基、または
- (8) ホスホノ基を示し、

10

R¹⁰ は、

- (1) アルキル基、
- (2) アルケニル基、
- (3) フェニル基、
- (4) フェニル低級アルキル基、
- (5) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (6) シクロアルキル基、
- (7) アミノ低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ低級アルキル基、
- (8) アミノ低級アルキルカルボニル基を有していてもよいピロリジニル基、
- (9) アルコキシ基、
- (10) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (11) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (12) フェニル低級アルコキシ基、
- (13) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (14) モルホリノ基、
- (15) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、
- (16) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、または
- (17) シクロアルキルオキシ基を示す)を示す)を示し；

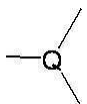
20

30

但し、

【0038】

【化16】



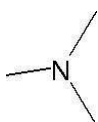
【0039】

40

が、

【0040】

【化17】



【0041】

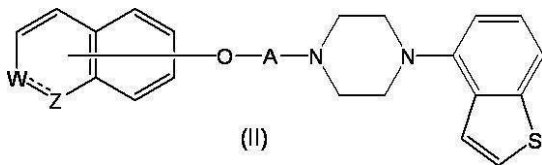
である場合、R²は水素ではない)を示す)を示す]
 で表される複素環化合物またはその塩からなる医薬。
 項2. 式(I)で表される複素環化合物が、

50

式 (I I)

【 0 0 4 2 】

【 化 1 8 】



【 0 0 4 3 】

[式中、各記号の定義は項 1 に記載の通りである] である、項 1 記載の医薬。

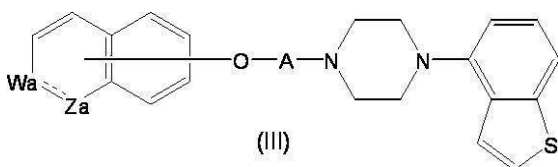
10

項 3. 式 (I) で表される複素環化合物が、

式 (I I I)

【 0 0 4 4 】

【 化 1 9 】



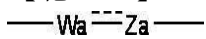
【 0 0 4 5 】

[式中、

20

【 0 0 4 6 】

【 化 2 0 】

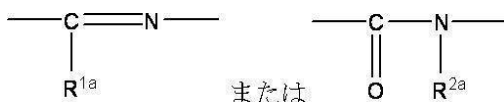


【 0 0 4 7 】

は、

【 0 0 4 8 】

【 化 2 1 】



30

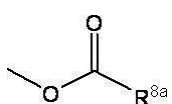
【 0 0 4 9 】

(式中、

 R^{1a} は、下記基

【 0 0 5 0 】

【 化 2 2 】



【 0 0 5 1 】

40

(式中、

 R^{8a} は、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) シクロアルキルオキシ基、

(5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、

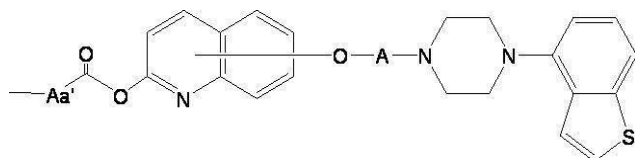
(6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1 ~ 2 個有していてもよいアミノ基、または

(7) 下記基

50

【0052】

【化23】



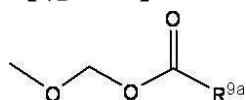
【0053】

(式中、Aa' はアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は項1に記載の通りである)を示す)、または

下記基

【0054】

【化24】



【0055】

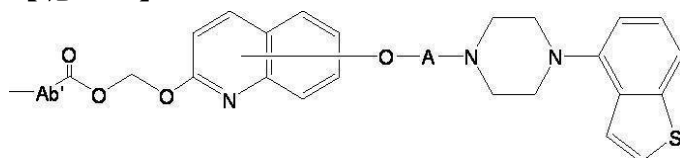
(式中、

R^{9a}は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、
- (5) シクロアルキルオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (7) フェニルオキシ基、
- (8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (11) 下記基

【0056】

【化25】



【0057】

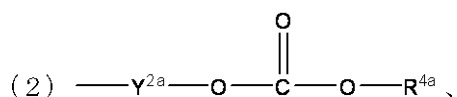
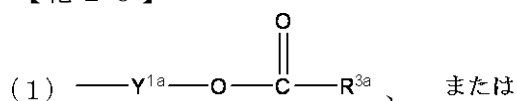
(式中、Ab' はアルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は項1に記載の通りである)を示す)を示し；

R^{2a}は、

下記基

【0058】

【化26】



【0059】

(式中、

10

20

30

40

50

Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、

Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、

R^{3a} は、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、

(4) テトラヒドロピラニル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、

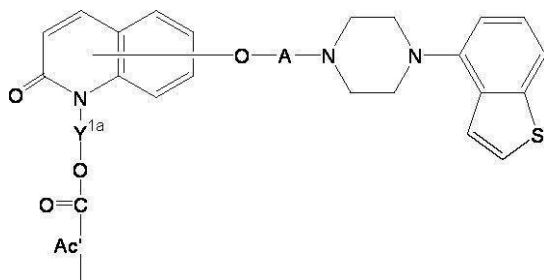
10

(7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、または

(8) 下記基

【0060】

【化27】



20

【0061】

(式中、 Ac' はアルキレン基を示し、 Y^{1a} は低級アルキレン基を示し、それ以外の各記号の定義は項1に記載の通りである)を示し、

R^{4a} は、

(1) アルキル基、または

(2) シクロアルキル基を示す)を示し；

A は、低級アルキレン基を示す]

である、項1記載の医薬。

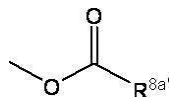
30

項4. R^1 が、

下記基

【0062】

【化28】



【0063】

(式中、

$R^{8a'}$ は、

40

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) シクロアルキルオキシ基、

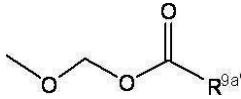
(5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、または

(6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基を示す)、または

下記基

【0064】

【化 2 9】



【0 0 6 5】

(式中、

 $R^{9a'}$ は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、
- (5) シクロアルキルオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (7) フェニルオキシ基、
- (8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1～2 個有していてもよいアミノ基、
- (9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、または
- (10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基

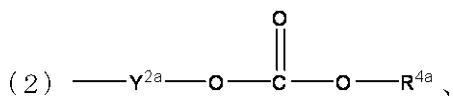
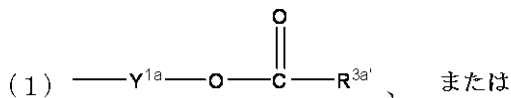
を示す)を示し；

 R^2 が、

下記基

【0 0 6 6】

【化 3 0】



【0 0 6 7】

(式中、

 Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、 Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、 $R^{3a'}$ は、

- (1) アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1～2 個有していてもよいピペリジル基、
- (4) テトラヒドロピラニル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、
- (7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、

を示し、

 R^{4a} は、

- (1) アルキル基、または
- (2) シクロアルキル基を示す)；

である項 2 記載の医薬。

項 5. 項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩、並びに、薬学的に許容される希釈剤及び／または担体を含む医薬組成物。

項 6. 項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、中枢神経疾患の予防及び／または治療剤。

10

20

30

40

50

項 7. 中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害及びダウン症候群からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項 6 に記載の予防及び／または治療剤。

10

項 8. 項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の医薬としての使用。

項 9. 項 1 に記載の複素環化合物またはその薬学的に許容される塩をヒトまたは動物に投与することを含む、中枢神経疾患の予防及び／または治療方法。

項 10. 中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害及びダウン症候群からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項 9 に記載の予防及び／または治療方法。

20

【発明の効果】

【0068】

本発明の化合物は、 D_2 受容体パーシャルアゴニスト作用、 $5-H T_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用及びセロトニン取り込み阻害作用（あるいはセロトニン再取り込み阻害作用）を有している。

【0069】

D_2 受容体パーシャルアゴニスト作用は、ドパミン（DA）作動性神経伝達が亢進している場合にはこれを抑制し、一方、DA 作動性神経伝達が低下している場合にはこれを促進して DA 神経伝達を正常な状態へ安定化させる働き（dopamine system stabilizer、ドパミンシステムスタビライザー）を有している。この働きにより、副作用を発現することなく、DA 神経伝達異常（亢進及び低下）に基づく症状に対して、優れた臨床改善作用、例えば、陽性及び陰性症状改善作用、認知障害改善作用、うつ症状改善作用等を発現する（融道男：精神医学，第46巻，第855-864頁(2004)、菊地哲朗及び廣瀬毅：脳の科学，第25巻，第579-583頁(2004)及びHarrison, T. S. and Perry, C. M.: Drugs 64: 1715-1736, 2004 参照）。

30

【0070】

$5-H T_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用は、錐体外路系副作用を軽減すると共に、優れた臨床効果を発現し、例えば、陰性症状改善、認知障害改善、うつ症状改善、不眠改善等に有効である（石郷岡純及び稲田健：臨床精神薬理，第4巻，第1653-1664頁(2001)、村崎光邦：臨床精神薬理，第1巻，第5-22頁(1998)、Pullar, I.A. et al., : Eur. J. Pharmacol., 407: 39-46, 2000及びMeltzer, H. Y. et al.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003 参照）。

40

【0071】

セロトニン取り込み阻害作用（あるいはセロトニン再取り込み阻害作用）は、例えば、うつ症状の改善に有効である（村崎光邦：臨床精神薬理，第1巻，第5-22頁(1998)参照）。

【0072】

50

本発明の化合物は、これら3つの作用が全て優れているか、又はこれら作用のうち1つ又は2つが顕著に優れている。

【0073】

また、本発明の化合物のうちのあるものは、上記作用に加えて、 α_1 受容体アンタゴニスト作用を有している。 α_1 受容体アンタゴニスト作用は、統合失調症の陽性症状の改善に有効である（Svensson, T. H.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003 参照）。

【0074】

そのため、本発明の化合物は、統合失調症及び他の中枢神経疾患に対して広い治療スペクトラムを有し、優れた臨床効果を備えている。

10

【0075】

従って、本発明の化合物、医薬及び医薬組成物は、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害（例えば、双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害）、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害（例えば、パニック発作、パニック障害、広場恐怖、社会恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、全般性不安障害、急性ストレス障害等）、身体表現性障害（例えば、ヒステリー、身体化障害、転換性障害、疼痛性障害、心気症等）、虚偽性障害、解離性障害、性障害（例えば、性機能不全、性的欲求障害、性的興奮障害、勃起障害等）、摂食障害（例えば、神経性無食欲症、神経性大食症等）、睡眠障害、適応障害、物質関連障害（例えば、アルコール乱用、中毒及び薬物耽溺、覚醒剤中毒、麻薬中毒等）、無快感症（例えば、快感消失症、アンヘドニア、医原性無快感症、心理的、精神的な原因での無快感症、うつ病に伴う無快感症、統合失調症に伴う無快感症等）、せん妄、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、その他の神経変性疾患に伴う認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病及び関連障害の神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症等に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害（自閉症）、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群等、中枢神経系の種々の障害の改善に極めて有効である。

20

【0076】

更に、本発明の化合物は、副作用が殆どなく、忍容性及び安全性の点において優れている。

30

【0077】

更に、本発明の化合物は、ごま油及び安息香酸ベンジル等の油に対する溶解性が著しく優れ、油性注射剤への適応が可能である。本発明の化合物の油性製剤は、優れた血中濃度持続性を示す。本発明の化合物は、血中で特許文献1に開示される化合物（化合物（1））へと変化するので、本発明の化合物はまた、所望される効果を有する化合物（1）の血中濃度の長期にわたる維持という点でも優れている。

【0078】

加えて、本発明の化合物は、晶析されやすく、操作性に優れ、さらに化学的安定性にも優れている。

40

【0079】

また、本発明の化合物（I）は、現在臨床上で使用されている（1）気分安定薬、（2）セロトニン再取り込み阻害薬、（3）ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、（4）セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬ならびに（5）抗不安薬からなる群から選ばれた少なくとも1種の薬剤とともに投与することにより、従来の治療法では得られなかった投与量低減、副作用改善、治療効果増強等といった効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】図1は、被験製剤1、2、3の投与後の血中濃度推移を表すグラフである。

【発明を実施するための形態】

50

【0081】

前記式（I）において示される各基は、具体的には次の通りである。

低級とは、特記のない限り、炭素数1ないし6（好ましくは炭素数1～4）を有する基を意味する。

【0082】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

【0083】

アルキル基としては、炭素数1～30（好ましくは1～20）の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的な例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1-ペンチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1, 1-ジメチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、*n*-ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、*n*-デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル、7, 7-ジメチルオクチル、*n*-ウンデシル、1, 1-ジメチルウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13, 13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、イコシル、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル基等が含まれる。

【0084】

低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を挙げることができる。より具体的な例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、3, 3-ジメチルブチル基等が含まれる。

【0085】

アルケニル基としては、二重結合を1～10個有する炭素数2～30の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を挙げることができ、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的な例には、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1, 3-ブタジエニル、1, 3-ペンタジエニル、2-ペンテン-4-イニル、2-ヘキセニル、1-ヘキセニル、5-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、3, 3-ジメチル-1-プロペニル、2-エチル-1-プロ

ペニル、1, 3, 5-ヘキサトリエニル、1, 3-ヘキサジエニル、1, 4-ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基等が含まれる。

【0086】

低級アルケニル基としては、二重結合を1～3個有する炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖状アルケニル基を挙げることができ、トランス体及びシス体の両者を包含する。より具体的な例には、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1, 3-ブタジエニル、1, 3-ペンタジエニル、2-ペンテン-4-イニル、2-ヘキセニル、1-ヘキセニル、5-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、3, 3-ジメチル-1-プロペニル、2-エチル-1-プロペニル、1, 3, 5-ヘキサトリエニル、1, 3-ヘキサジエニル、1, 4-ヘキサジエニル基等が含まれる。

10

【0087】

シクロアルキル基としては、炭素原子を3～20個有するシクロC₃-C₂₀アルキル基を挙げることができ。より具体的な例には、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基、シクロドデシル基等のモノシクロアルキルの他、ビシクロアルキル、トリシクロアルキル、ポリシクロアルキル等が包含される。ビシクロアルキルとしては、ノルボルニル、ピナニル、ビシクロ[2, 2, 2]オクチル基等が、トリシクロアルキル及びポリシクロアルキルとしては、アダマンチル基等が例示される。

20

【0088】

シクロアルキルオキシ基としては、炭素原子を3～20個有するシクロC₃-C₂₀アルキル-オキシ基を挙げることができ。より具体的な例には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロデシルオキシ基、シクロドデシルオキシ基等のモノシクロアルキルオキシの他、ビシクロアルキルオキシ、トリシクロアルキルオキシ、ポリシクロアルキルオキシ等が包含される。ビシクロアルキルオキシとしては、ノルボルニルオキシ、ピナニルオキシ、ビシクロ[2, 2, 2]オクチルオキシ基等が、トリシクロアルキルオキシ及びポリシクロアルキルオキシとしては、アダマンチルオキシ基等が例示される。

30

【0089】

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を挙げることができる。より具体的な例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3-メチルペンチルオキシ基等が含まれる。

【0090】

ハロゲン置換低級アルキル基としては、ハロゲン原子が1～7個、より好ましくは1～3個置換した前記低級アルキル基を挙げることができる。より具体的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブromoメチル、ジブromoメチル、ジクロロフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、3-クロロプロピル、2-クロロプロピル、3-ブromoプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、4, 4, 4, 3, 3-ペンタフルオロブチル、4-クロロブチル、4-ブromoブチル、2-クロロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、5-クロロペンチル、6

40

50

、6、6-トリフルオロヘキシル、6-クロロヘキシル、ペルフルオロヘキシル基等が含まれる。

【0091】

ヒドロキシ置換低級アルキル基としては、ヒドロキシ基が1～7個、より好ましくは1～3個置換した前記低級アルキル基を挙げることができる。より具体的な例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル等が含まれる。

【0092】

シクロアルキル低級アルキル基としては、前記シクロアルキル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を挙げることができる。シクロアルキル基上には低級アルキル基が置換していてもよい。シクロアルキル低級アルキル基の具体例としては、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、3-シクロペンチルプロピル、4-シクロヘキシルブチル、5-シクロヘプチルペンチル、6-シクロオクチルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-シクロヘキシルエチル、2-メチル-3-シクロプロピルプロピル基等が含まれる。

10

【0093】

アミノ低級アルキル基としては、アミノ基を1～5個、好ましくは1～3個有する、前記低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状アルキル基）を挙げることができる。アミノ低級アルキル基の具体例としては、アミノメチル、ジアミノメチル、トリアミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1-アミノ-2-メチルエチル、1-アミノブチル、1-アミノ-2-メチルプロピル、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル、1-アミノ-2-メチルブチル、1-アミノ-3-メチルブチル、1-アミノヘキシル、1-アミノ-2-メチルペンチル基等が含まれる。

20

【0094】

フェニル低級アルキル基としては、フェニル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基を挙げることができる。フェニル基上には低級アルキル基が置換していてもよい。フェニル低級アルキル基の具体例としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル基等が含まれる。

30

【0095】

フリル低級アルキル基としては、フリル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基を挙げることができる。フリル基上には低級アルキル基が置換していてもよい。フリル低級アルキル基の具体例としては、(2-フリル)メチル、2-(3-フリル)エチル、1-(2-フリル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、4-(2-フリル)ブチル、5-(3-フリル)ペンチル、6-(2-フリル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(3-フリル)エチル、2-メチル-3-(2-フリル)プロピル基等が含まれる。

40

【0096】

ピリジル低級アルキル基としては、ピリジル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基を挙げることができる。ピリジル基上には低級アルキル基が置換していてもよい。ピリジル低級アルキル基の具体例としては、例えば(4-ピリジル)メチル、1-(3-ピリジル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、3-(2-ピリジル)プロピル、4-(3-ピリジル)ブチル、5-(4-ピリジル)ペンチル、6-(2-ピリジル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(3-ピリジル)エチル、2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピル基等が含まれる。

50

【0097】

低級アルコキシ低級アルキル基としては、前記低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基）を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を挙げることができる。低級アルコキシ低級アルキル基の具体例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ヘキシルオキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル基等が含まれる。

【0098】

低級アルコキシカルボニル基としては、低級アルコキシ部分が前記低級アルコキシ基である炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシカルボニル基を挙げることができ、より具体的な例にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル基等が含まれる。

【0099】

低級アルキルカルボニル基としては、低級アルキル部分が前記低級アルキル基である炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキルカルボニル基を挙げることができ、より具体的な例にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等が含まれる。

【0100】

アミノ低級アルキルカルボニル基としては、アミノ基を1～5個、好ましくは1または2個有する、前記低級アルキルカルボニル基を挙げることができ、より具体的な例には、アミノメチルカルボニル、2-アミノエチルカルボニル、1-アミノエチルカルボニル、3-アミノプロピルカルボニル、4-アミノブチルカルボニル、5-アミノペンチルカルボニル、6-アミノヘキシルカルボニル、1, 1-ジメチル-2-アミノエチルカルボニル、2-メチル-3-アミノプロピルカルボニル基等が含まれる。

【0101】

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、3-メチルペンチルオキシカルボニル基等）を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を挙げることができる。低級アルコキシカルボニル低級アルキル基の具体例としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、4-エトキシカルボニルブチル基等が含まれる。

【0102】

低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、前記低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基）を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基）を挙げることができる。低級アルコキシ低級アルコキシ基の具体例としては、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ヘキシルオキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、イソプロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、t

10

20

30

40

50

tert-ブトキシメトキシ、ペンチルオキシメトキシ、ヘキシルオキシメトキシ基等が含まれる。

【0103】

フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、フェニル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルコキシ低級アルコキシ基を挙げることができる。フェニル低級アルコキシ低級アルコキシ基の具体例としては、ベンジルオキシメトキシ、2-フェニルエトキシメトキシ、1-フェニルエトキシメトキシメチル、3-フェニルプロポキシメトキシ、4-フェニルブトキシメトキシ、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシメトキシ、5-フェニルペンチルオキシメトキシ、6-フェニルヘキシルオキシメトキシ、2-ベンジルオキシエトキシ、3-ベンジルオキシプロポキシ、4-ベンジルオキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ベンジルオキシエトキシ、5-ベンジルオキシペントキシ、6-ベンジルオキシヘキシルオキシ、2-メチル-3-ベンジルオキシプロポキシ基等が含まれる。

10

【0104】

低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基としては、前記低級アルコキシ低級アルコキシ基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルキル基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキル基）を挙げることができる。低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基の具体例としては、メトキシメトキシメチル、3-（3-メトキシプロポキシ）プロピル、エトキシメトキシメチル、3-（3-エトキシプロポキシ）プロピル、4-（4-エトキシブトキシ）ブチル、5-（5-イソプロポキシペンチルオキシ）ペンチル、6-（6-プロポキシヘキシルオキシ）ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-（2-ブトキシエトキシ）エチル、2-メチル-3-（3-tert-ブトキシプロポキシ）プロピル、2-（2-ペンチルオキシエトキシ）エチル、ヘキシルオキシメトキシメチル基等が含まれる。

20

【0105】

低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基としては、前記低級アルコキシ低級アルコキシを1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルコキシ低級アルキル基を挙げることができる。低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基の具体例としては、メトキシエトキシエトキシエチル、エトキシエトキシエトキシエチル基等が含まれる。

30

【0106】

フェニル低級アルコキシ基としては、フェニル基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルコキシ基を挙げることができる。フェニル低級アルコキシ基の具体例としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、1-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、2-ベンジルオキシ、3-ベンジルオキシ、4-ベンジルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ベンジルオキシ、5-ベンジルオキシ、6-ベンジルオキシ、2-メチル-3-ベンジルオキシ基等が含まれる。

【0107】

ホスホノ低級アルコキシ基としては、ホスホノ基を1～3個、好ましくは1個有する前記低級アルコキシ基（好ましくは炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルコキシ基）を挙げることができる。ホスホノ低級アルコキシ基の具体例としては、ホスホノメトキシ、ホスホノエトキシ、ホスホノプロポキシ、ホスホノブトキシ、ホスホノペンチルオキシ、ホスホノヘキシルオキシ基等が含まれる。

40

【0108】

低級アルキル基を有していてもよいピペリジル基としては、前記低級アルキル基を1～3個、好ましくは1個有していてもよいピペリジル基を挙げることができる。低級アルキル基を有していてもよいピペリジル基の具体例としては、ピペリジル、2-メチルピペリジル、3-メチルピペリジル、2-エチルピペリジル、3-エチルピペリジル基等が含まれる。

50

【0109】

ハロゲン置換ピペリジル基としては、ハロゲン原子が1～7個、より好ましくは1～3個置換したピペリジル基を挙げることができる。より具体的な例には、フルオロピペリジル、ジフルオロピペリジル、クロロピペリジル、ジクロロピペリジル、ブromoピペリジル、ジブromoピペリジル基等が含まれる。

【0110】

トリ低級アルキルシリル基は、前記低級アルキル基3個で置換されたシリル基であり、具体的な例には、トリメチルシリル、エチルジメチルシリル、n-プロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、メチルジエチルシリル、ジメチルエチルシリル、トリイソプロピルシリル基等が含まれる。

10

【0111】

低級アルキレン基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基を挙げることができる。より具体的な例には、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトトラメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等が含まれる。

【0112】

アルキレン基としては、炭素数1～30の直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基を挙げることができる。より具体的な例には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ヘキサデカメチレン、オクタデカメチレン、トリコサメチレン、ヘキサコサメチレン、トリアコンタメチレン、1-メチルエチレン、2-エチルトリメチレン、1-メチルヘプタメチレン、2-メチルヘプタメチレン、1-ブチルヘキサメチレン、2-メチル-5-エチルヘプタメチレン、2, 3, 6-トリメチルヘプタメチレン、6-エチルデカメチレン、7-メチルトトラデカメチレン、7-エチルヘキサデカメチレン、7, 12-ジメチルオクタデカメチレン、8, 11-ジメチルオクタデカメチレン、7, 10-ジメチル-7-エチルヘキサデカメチレン、1-オクタデシルエチレン、9, 10-ジオクチルオクタデカメチレン、8, 9-ジノニルヘキサデカメチレン、エテニレン、1-オクタデセニルエチレン、7, 11-オクタデカジエニレン、7-エテニル-9-ヘキサデカメチレン、7, 12-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン、8, 11-ジメチル-7, 11-オクタデカジエニレン、9, 10-ジオクチル-7, 11-オクタデカジエニレン、8, 9-ジノニル-6, 10-ヘキサデカジエニレン基等が含まれる。

20

30

【0113】

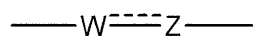
式(I)で表される複素環化合物がカチオンである場合、アニオンとともに塩として存在することが好ましい。アニオンとしては、ハロゲンイオン(例、Cl⁻、I⁻)等が含まれる。

【0114】

また、式(I)において、

【0115】

【化31】

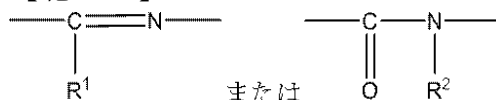


【0116】

は、

【0117】

【化32】



40

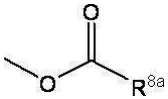
50

【0118】

である。R¹としては、
下記基

【0119】

【化33】



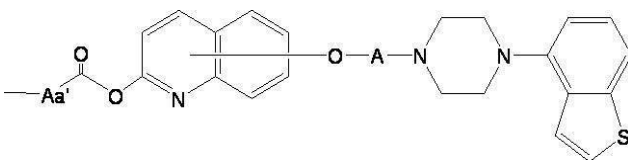
【0120】

(式中、
R^{8a}は、

- (1) アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) シクロアルキルオキシ基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、または
- (7) 下記基

【0121】

【化34】

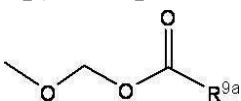


【0122】

(式中、Aa'はアルキレン基を示し、Aは低級アルキレン基を示す)を示す)、または
下記基

【0123】

【化35】



【0124】

(式中、
R^{9a}は、

- (1) アルキル基、
- (2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
- (3) シクロアルキル基、
- (4) 低級アルコキシ基、
- (5) シクロアルキルオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
- (7) フェニルオキシ基、
- (8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいアミノ基、
- (9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、
- (10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基、または
- (11) 下記基

【0125】

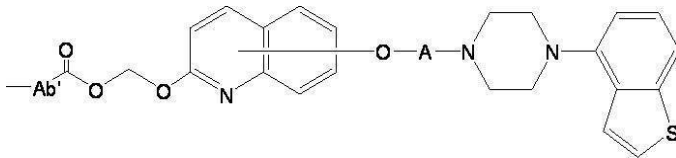
10

20

30

40

【化 3 6】

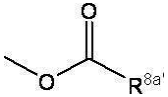


【0 1 2 6】

(式中、Ab' はアルキレン基を示し、A は低級アルキレン基を示す)
であることが好ましく、より好ましくは、
下記基

【0 1 2 7】

【化 3 7】

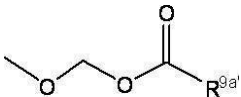


【0 1 2 8】

(式中、
R^{8a'} は、
(1) アルキル基、
(2) シクロアルキル基、
(3) 低級アルコキシ基、
(4) シクロアルキルオキシ基、
(5) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、または
(6) アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1 ～
2 個有していてもよいアミノ基である)、または
下記基

【0 1 2 9】

【化 3 8】



【0 1 3 0】

(式中、
R^{9a'} は、
(1) アルキル基、
(2) ヒドロキシ置換低級アルキル基、
(3) シクロアルキル基、
(4) 低級アルコキシ基、
(5) シクロアルキルオキシ基、
(6) 低級アルコキシ低級アルコキシ基、
(7) フェニルオキシ基、
(8) アルキル基からなる群から選ばれた置換基を 1 ～ 2 個有していてもよいアミノ基、
(9) ピペリジル基を有していてもよいピペリジル基、または
(10) 低級アルキル基を有していてもよいピペラジニル基である) である。

R² としては、

下記基

【0 1 3 1】

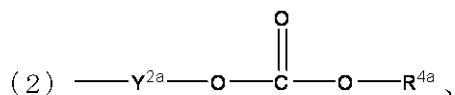
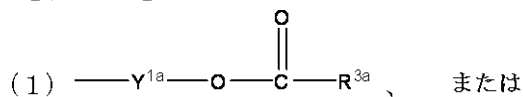
10

20

30

40

【化 3 9】



【0 1 3 2】

(式中、

 Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、

10

 Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、 R^{3a} は、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、

(4) テトラヒドロピラニル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、

(6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、

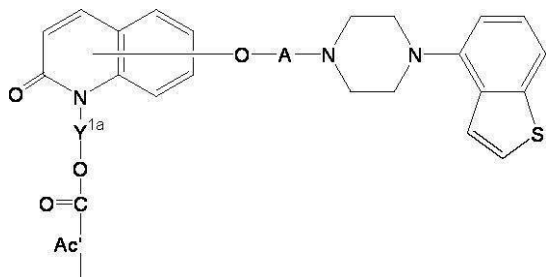
(7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基、または

20

(8) 下記基

【0 1 3 3】

【化 4 0】



30

【0 1 3 4】

(式中、 Ac' はアルキレン基を示し、 Y^{1a} は低級アルキレン基を示し、 A は低級アルキレン基を示す)を示し、 R^{4a} は、

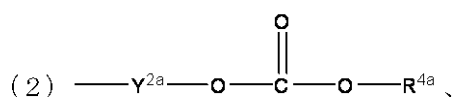
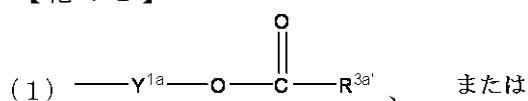
(1) アルキル基、または

(2) シクロアルキル基を示す)を示す)であることが好ましく、より好ましくは、 R^2 は

下記基

【0 1 3 5】

【化 4 1】



【0 1 3 6】

(式中、

 Y^{1a} は、低級アルキレン基を示し、

50

Y^{2a} は、低級アルキレン基を示し、

$R^{3a'}$ は、

- (1) アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) 低級アルキル基からなる群から選ばれた置換基を1～2個有していてもよいピペリジル基、
- (4) テトラヒドロピラニル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- (6) 低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、または
- (7) 低級アルキルカルボニル基を有していてもよいアミノ低級アルキル基を示し、

10

R^{4a} は、

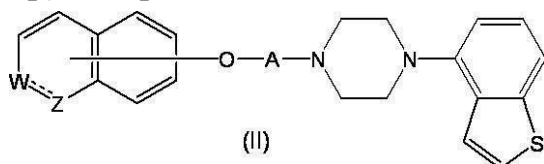
- (1) アルキル基、または
- (2) シクロアルキル基を示す)を示す)である。

【0137】

式(I)で表される複素環化合物は、好ましくは下記式(II)で表される複素環化合物である。

【0138】

【化42】



20

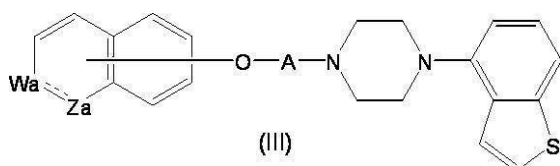
【0139】

[式中、各記号は本明細書に定義される通りである]

より好ましくは、下記式(III)

【0140】

【化43】



30

【0141】

[式中、各記号は本明細書に定義される通りである]

すなわち、式(I)において、

Z及びWを含む二環式複素環骨格の3位及び4位に示される

【0142】

【化44】

-----J

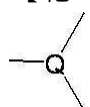
【0143】

は、 $-CH=CH-$ であることが好ましく、

Qを含む単環式複素環中の

【0144】

【化45】



【0145】

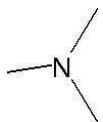
40

50

は、

【0146】

【化46】



【0147】

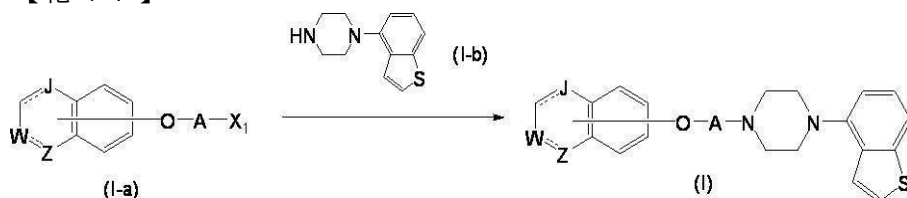
であることが好ましい。

上記式 (I) で表される複素環化合物 (以下、化合物 (I) と称する場合がある) は、種々の方法により製造され得る。例えば下記反応スキームで示される方法により製造される。

10

[反応スキーム-1]

【化47】



【0148】

[式中、各記号の定義は前記に同じ。]

20

式 (I-a) において、 X_1 で示されるハロゲン原子は、前記に同じ。

【0149】

ハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基としては、例えば、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アラルキルスルホニルオキシ基等を例示できる。

【0150】

X_1 で示される低級アルカンスルホニルオキシ基の具体例には、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、*n*-プロパンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、*n*-ブタンスルホニルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、*n*-ペンタンスルホニルオキシ、*n*-ヘキサンスルホニルオキシ基の炭素数が 1~6 の直鎖又は分岐鎖状のアルカンスルホニルオキシ基等が含まれる。

30

【0151】

X_1 で示されるアリールスルホニルオキシ基の例には、フェニル環上に置換基として炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状アルキル基、炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1~3 個有することのあるフェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ基等が含まれる。上記置換基を有することのあるフェニルスルホニルオキシ基の具体例には、フェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、2-ニトロフェニルスルホニルオキシ、3-クロロフェニルスルホニルオキシ基等が含まれる。ナフチルスルホニルオキシ基の具体例には、 α -ナフチルスルホニルオキシ、 β -ナフチルスルホニルオキシ基等が含まれる。

40

【0152】

X_1 で示されるアラルキルスルホニルオキシ基の例には、フェニル環上に置換基として炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状アルキル基、炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状アルコキシ基、ニトロ基及びハロゲン原子なる群より選ばれた基を 1~3 個有することのあるフェニル基が置換した炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状のアルカンスルホニルオキシ基、ナフチル基が置換した炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖状のアルカンスルホニルオキシ基等が含まれる。上記フェニル基が置換したアルカンスルホニルオキシ基の具体例には、ベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニ

50

ルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロロベンジルスルホニルオキシ基等が含まれる。上記ナフチル基が置換したアルカンスルホニルオキシ基の具体例には、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ、 β -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等が含まれる。

【0153】

式(I-a)で表される化合物と式(I-b)で表される化合物との反応は、無溶媒又は不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行われる。

【0154】

不活性溶媒としては、例えば、水；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤を挙げることができる。

10

【0155】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、及びナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、ペペリジン、イミダゾール、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基を挙げることができる。

20

【0156】

これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

30

【0157】

塩基性化合物の使用量は、式(I-a)の化合物に対して、通常0.5~10倍モル、好ましくは0.5~6倍モルである。

【0158】

上記反応は、必要に応じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属を添加して行うことができる。

【0159】

上記反応スキーム-1における式(I-a)の化合物と式(I-b)の化合物との使用割合は、通常前者に対し後者を少なくとも0.5倍モル、好ましくは0.5~5倍モル程度とすればよい。

40

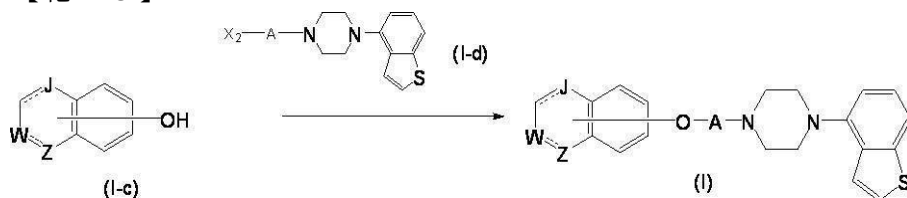
【0160】

上記反応は、通常室温~200℃、好ましくは室温~150℃の温度条件下で行われ、1~30時間程度にて終了する。

〔反応スキーム-2〕

【0161】

【化 4 8】



【0162】

〔式中、 X_2 は、水酸基、ハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。それ以外の各記号の定義は前記に同じ〕

X_2 で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基は、前記に同じ。

10

【0163】

式 (I-c) で表される化合物と式 (I-d) で表される化合物との反応は、前記反応スキーム-1における式 (I-a) の化合物と式 (I-b) の化合物との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0164】

X_2 が水酸基を示す化合物 (I-d) を用いる場合には、化合物 (I-c) と化合物 (I-d) の反応は、適当な溶媒中、縮合剤の存在下に行うこともできる。

【0165】

ここで使用される溶媒の具体例には、水；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類；アセトニトリル、ピリジン、アセトン、DMF、DMSO、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

20

【0166】

縮合剤としては、ジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾカルボキシレート類及びトリフェニルホスフィン等の燐化合物の混合物等を挙げることができる。

30

【0167】

縮合剤の使用量は、化合物 (I-c) に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

【0168】

化合物 (I-d) の使用量は、化合物 (I-c) に対して、通常少なくとも等モル量、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

【0169】

この反応は、通常 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 程度にて好適に進行し、一般に $1 \sim 10$ 時間程度で終了する。

【0170】

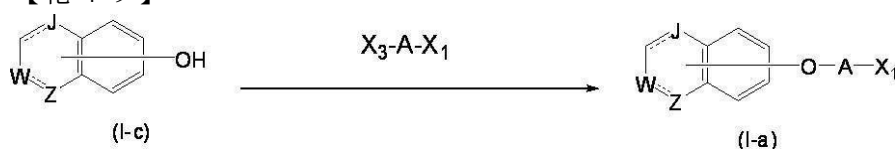
出発原料として用いられる式 (I-a) の化合物は、例えば、下記反応スキーム-3に示す方法に従い、また式 (I-d) で表される化合物は、例えば、下記反応スキーム-4に示す方法に従い、それぞれ製造される。

40

〔反応スキーム-3〕

【0171】

【化 4 9】



50

【0172】

〔式中、 X_3 は、水酸基、ハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。それ以外の各記号の定義は前記に同じ〕

X_3 で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基は、前記に同じ。

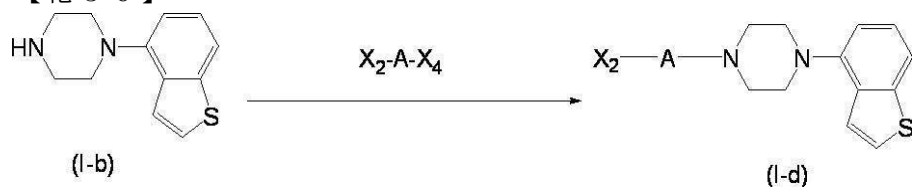
【0173】

式 (I-c) で表される化合物と X_3-A-X_1 で表される化合物との反応は、前記反応スキーム-2 における式 (I-c) の化合物と式 (I-d) の化合物との反応と同様の反応条件下に行われる。

〔反応スキーム-4〕

【0174】

【化50】



【0175】

〔式中、 X_4 は、水酸基、ハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。それ以外の各記号の定義は前記に同じ〕

X_4 で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基は、前記に同じ。

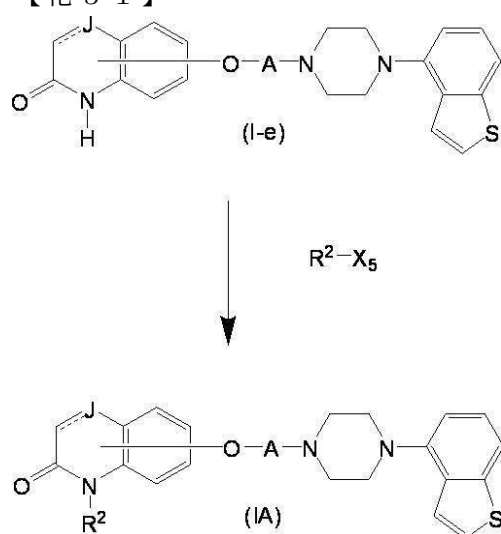
【0176】

式 (I-b) で表される化合物と X_2-A-X_4 で表される化合物との反応は、前記反応スキーム-1 における式 (I-a) の化合物と式 (I-b) の化合物との反応と同様の反応条件下に行われる。式 (I-b) の化合物及び X_2-A-X_4 で表される化合物は、いずれも入手が容易な公知の化合物である。

〔反応スキーム-5〕

【0177】

【化51】



【0178】

〔式中、 X_5 は、ハロゲン原子又はハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基を示す。それ以外の各記号の定義は前記に同じ〕

X_5 で示されるハロゲン原子及びハロゲン原子と同様の置換反応を起こす基は、前記に同じ。

【0179】

式 (I-e) で表される化合物と R^2-X_5 で表される化合物との反応は、前記反応スキーム 1 における式 (I-a) の化合物と式 (I-b) の化合物との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0180】

Q を含む単環式複素環中の

【0181】

【化52】

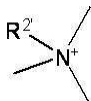


【0182】

が、

【0183】

【化53】



【0184】

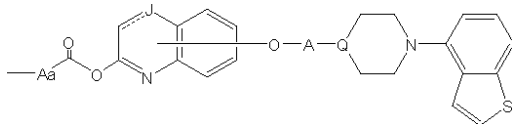
[式中、 $R^{2'}$ の定義は前記に同じ]

である場合には、後述する実施例 383 と同様にして合成することができる。

また、 R^8 が

【0185】

【化54】

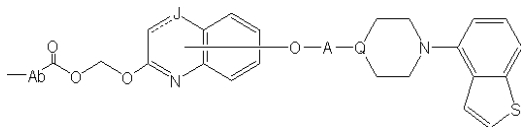


【0186】

[式中、各記号の定義は前記に同じ] であるような化合物、 R^9 が

【0187】

【化55】

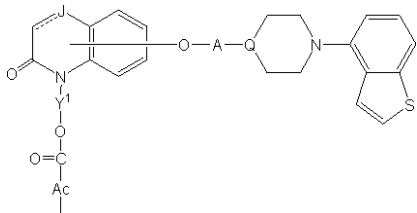


【0188】

[式中、各記号の定義は前記に同じ] であるような化合物、 R^3 が

【0189】

【化56】



【0190】

[式中、各記号の定義は前記に同じ] であるような化合物は、後述する実施例 14 と実施例 22 に記載の方法を組み合わせることによって合成可能である。

【0191】

Z 及び W を含む二環式複素環骨格上に水酸基を有する化合物 (I) は、該骨格上にメトキシ基を有する化合物 (I) を適当な溶媒中又は無溶媒下、酸の存在下に処理することに

10

20

30

40

50

より製造される。

【0192】

ここで、用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；酢酸等の脂肪酸；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、ピリジン、DMF、DMSO、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

【0193】

酸としては、例えば、臭化水素酸、塩酸、濃硫酸等の鉱酸、蟻酸、酢酸等の脂肪酸、p-tert-ブエンスルホン酸等の有機酸、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三弗化硼素、三臭化硼素等のルイス酸、沃化ナトリウム、沃化カリウム等の沃化物、上記ルイス酸と沃化物の混合物等が挙げられる。

10

【0194】

かかる酸は、化合物（I）に対して、通常0.1～1.5倍モル量、好ましくは0.5～1.0倍モル量使用するのがよい。無溶媒下に反応を行う場合には、酸は、通常大過剰量使用される。

【0195】

この反応は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃程度にて行われ、一般に0.5～7.5時間程度で終了する。

20

【0196】

上記各反応スキームにおいて用いられる原料化合物は、好適な塩であってもよく、また各反応で得られる目的化合物も好適な塩を形成していてもよい。それらの好適な塩は以下に例示されている化合物（I）の好適な塩と同様なものが挙げられる。

【0197】

化合物（I）の好適な塩は、薬学的に許容される塩であって、例えば、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）；アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等）等の無機塩基の塩；例えば、トリ（低級）アルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-（低級）アルキルモルホリン（例えば、N-メチルモルホリン等）、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5（DBN）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7（DBU）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）等の有機塩基の塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩；ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-tert-ブエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩、パモ酸塩等の有機酸の塩等が挙げられる。

30

40

以下、化合物（I）及びその塩を総称して、本発明の化合物と称する場合がある。

【0198】

また、各反応スキームにおいて示された原料及び目的化合物に溶媒和物（例えば、水和物、エタノレート等）が付加された形態の化合物も、各々の式に含まれる。好ましい溶媒和物としては水和物が挙げられる。

【0199】

上記各反応スキームで得られる各々の目的化合物は、反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラ

50

フィー、再結晶等の通常の精製操作によって、反応混合物から単離精製することができる。

【0200】

化合物（I）には、幾何異性体、立体異性体、光学異性体等の異性体も当然に包含される。

【0201】

本発明において用いられ得る化合物（I）は、また、1個または複数の原子が、特定の原子質量または質量数を有する1個または複数の原子によって置き換わった同一の同位体標識化合物も包含する。化合物（I）に組み込むことができる同位体の例には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等の水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、及び塩素同位体が含まれる。上記の同位体及び／または他の原子の他の同位体を含有する、特定の同位体標識された化合物（I）、例えば ^3H 及び ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれている化合物（I）は、薬物組織分布アッセイ及び／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）、及び炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、調製の容易さ及び検出性によって特に好まれる。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）等のより重い同位体による置換によって、代謝安定性の向上、及び*in vivo*半減期の増大または投与必要量の減少に起因する特定の治療上の利点をもたらすことが期待できる。化合物（I）の同位体標識化合物は、一般に、WO2006/112464に開示されている方法によって、非同位体標識試薬を、簡単に手に入る同位体標識試薬で置換することによって調製することができる。

10

20

【0202】

化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱など）を持つ、室温で2種若しくはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶および共結晶塩は、自体公知の共結晶化法を適用して製造することができる。

【0203】

化合物（I）及びその塩は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

30

【0204】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

40

【0205】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオ

50

リン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0206】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0207】

カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0208】

注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。

【0209】

なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の塩化ナトリウム、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0210】

本発明の医薬製剤中に含有されるべき化合物（I）又はその塩の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約1～30重量%とするのがよい。

【0211】

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0212】

本発明の医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当り、約0.1～10mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約1～200mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【実施例】

【0213】

以下に、参考例、実施例及び試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにするが何ら限定されるものではない。

参考例1

7-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0214】

【化57】



【0215】

7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(830mg)をDMF(13ml)に懸濁させ、ホルムアルデヒド(4.3ml)、トリエチルアミン(0.083ml)を加え、80℃で一夜攪拌した。室温へと冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製することで白色結晶として標記化合物(36mg)を得た。

【0216】

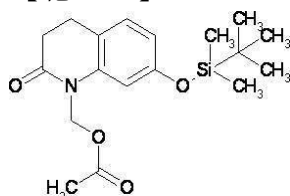
参考例2

酢酸 7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0217】

【化58】



【0218】

参考例1で得られた7-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(37mg)のジクロロメタン溶液にピリジン(0.049ml)、塩化アセチル(0.022ml)を加えて室温で一夜攪拌した。減圧下に濃縮し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製し無色油状物として標記化合物(26mg)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.20 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 5.89 (brs, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H)

【0219】

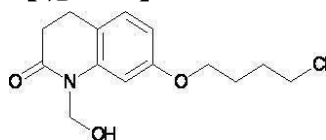
参考例3

7-(4-クロロブトキシ)-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

30

【0220】

【化59】



【0221】

本化合物は、参考例1と同様にして合成した。

【0222】

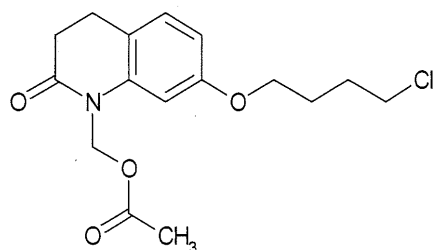
参考例4

酢酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

40

【0223】

【化60】



50

【0224】

本化合物は、参考例2と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.03 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.58 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)

【0225】

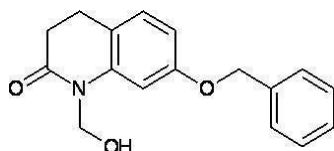
参考例5

7-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0226】

10

【化61】



【0227】

本化合物は、参考例1と同様にして合成した。

【0228】

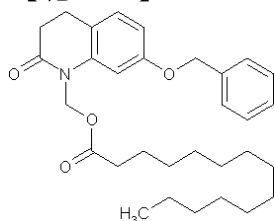
参考例6

テトラデカン酸 7-ベンジルオキシ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

20

【0229】

【化62】



【0230】

30

本化合物は、参考例2と同様にして合成した。

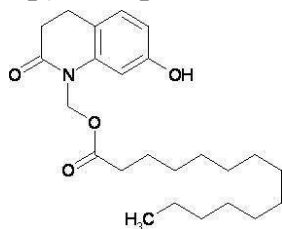
【0231】

参考例7

テトラデカン酸 7-ヒドロキシ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0232】

【化63】



40

【0233】

参考例6で得られたテトラデカン酸 7-ベンジルオキシ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (528 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (53 mg) を加えて水素置換し、室温で2.5時間攪拌した。触媒を濾過し、減圧下に濃縮後、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。減圧下に濃縮後残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して白色粉末として標記化合物 (209 mg) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.35 (m, 20H), 1.58-1.68 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 5.05 (brs, 1H), 5.90 (brs, 2H), 6.53 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

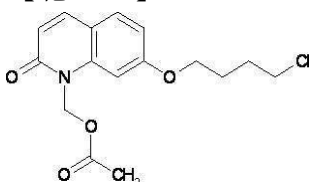
【0234】

参考例 8

酢酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0235】

【化64】



【0236】

参考例 4 で得られた酢酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (339 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させた後、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (709 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、ろ過し、濾液を塩化メチレンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。減圧下に濃縮して無色油状物として標記化合物 (299 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.04 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 2H), 6.32 (brs, 2H), 6.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

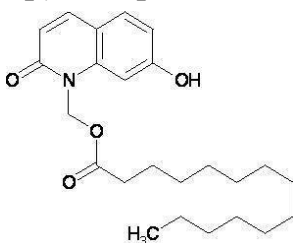
【0237】

参考例 9

テトラデカン酸 7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0238】

【化65】



【0239】

本化合物は、参考例 8 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 20H), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.31 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.55-6.68 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0240】

参考例 10

(2-ブトキシエトキシ)-酢酸 7-ベンジルオキシ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0241】

10

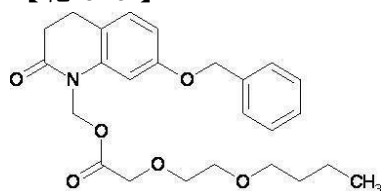
20

30

40

50

【化 6 6】



【0 2 4 2】

参考例 5 で得られた 7-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (760 mg)、(2-ブトキシエトキシ) 酢酸 (473 mg)、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 (771 mg) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、4-ジメチルアミノピリジン (65.5 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 から 0 : 1) で精製し、減圧下に濃縮して無色油状物として標記化合物 (765 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.95 (brs, 2H), 6.64-6.70 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H)

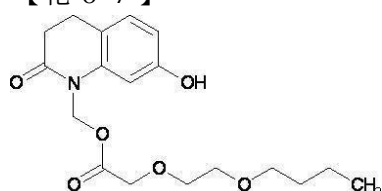
【0 2 4 3】

参考例 1 1

(2-ブトキシエトキシ) - 酢酸 7-ヒドロキシ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0 2 4 4】

【化 6 7】



【0 2 4 5】

本化合物は、参考例 7 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.98 (brs, 2H), 6.42-6.53 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

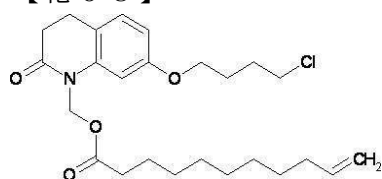
【0 2 4 6】

参考例 1 2

ウンデカー-10-エン酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0 2 4 7】

【化 6 8】



【0 2 4 8】

本化合物は、参考例 10 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.40 (m, 10H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 6H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz

, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 1H), 5.74-5.86 (m, 1H), 5.91 (brs, 2H), 6.58 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

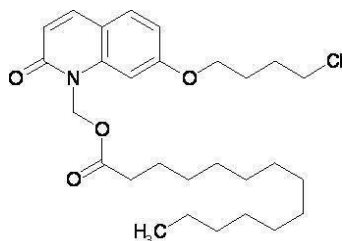
【0249】

参考例 13

テトラデカン酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0250】

【化69】



10

【0251】

参考例 9 で得られたテトラデカン酸 7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチルエステル (208 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に 1-ブromo-4-クロロブタン (0.358 ml)、炭酸カリウム (107 mg) を加え室温で 2 日間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。これを硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することで粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 から 2 : 1) にて精製することで白色粉末として標記化合物 (216 mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 20H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 4H), 2.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H)

【0252】

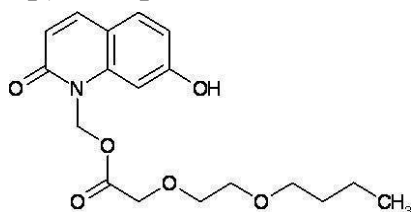
参考例 14

(2-ブトキシ-エトキシ)-酢酸 7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【0253】

【化70】



40

【0254】

本化合物は、参考例 8 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.39 (brs, 2H), 6.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

【0255】

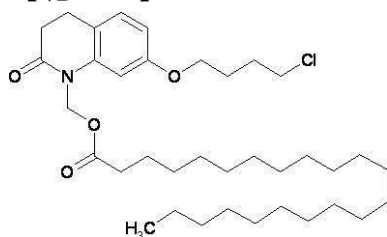
参考例 15

ドコサン酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

50

【0256】

【化71】



【0257】

本化合物は、参考例12と同様にして合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 36H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.58 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)

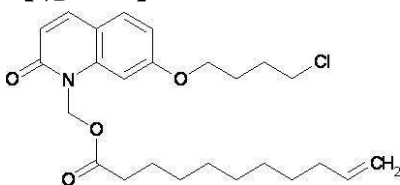
【0258】

参考例16

ウンデカー10-エン酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0259】

【化72】



20

【0260】

本化合物は、参考例8と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.39 (m, 10H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 6H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.61-3.66 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.74-5.85 (m, 1H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

30

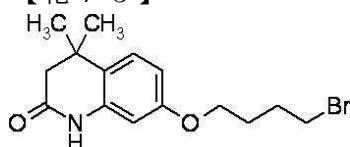
【0261】

参考例17

7-(4-ブロモブトキシ)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0262】

【化73】



40

【0263】

7-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (0.4 g) の DMF 溶液 (20 ml) に 1,4-ジブロモブタン (0.75 ml) および炭酸カリウム (0.35 g) を加えて 60 °C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却し、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 100 : 1 → 50 : 1) で精製して無色固体として標記化合物 (0.6 g) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.88-1.98 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.47 (2H, s), 3.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=8.5$, 2.5Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (1H, brs)

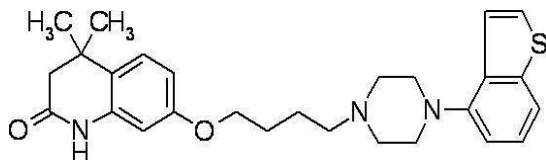
【0264】

参考例 18

7-〔4-(4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0265】

【化74】



【0266】

参考例 17 で得られた 7-(4-ブロモブトキシ)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (0.6 g) の DMF 溶液 (20 ml) に 1-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン塩酸塩 (0.52 g) および炭酸カリウム (0.64 g) を加えて 60℃ で 6 時間攪拌した。室温まで冷却し、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1→50:1) で精製し、エタノールから結晶化して白色粉末として標記化合物 (0.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.68-1.78 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.72 (4H, m), 3.19 (4H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=8.5$, 2.5Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.69 (1H, brs)

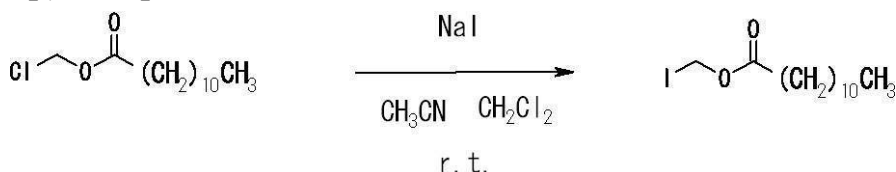
【0267】

参考例 19

ヨードメチルドデカノエートの合成

【0268】

【化75】



【0269】

クロロメチル ドデカノエート [61413-67-0] (800 mg) のジクロロメタン (10 ml) とアセトニトリル (10 ml) 溶液に、よう化ナトリウム (1.45 g) を加え、室温で 3 日間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、ヨードメチルドデカノエート (1.05 g) を得た。

油状物：褐色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.20-1.40 (16H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 5.91 (2H, s)

【0270】

実施例 1

7-〔4-(4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

10

20

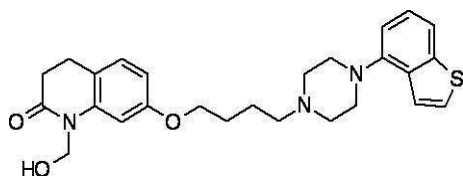
30

40

50

【0271】

【化76】



【0272】

WO2006/112464（実施例11）と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン（1g）のDMF（10ml）溶液に、37%ホルマリン水溶液（3.7ml）とトリエチルアミン（0.05ml）を加え、80℃で20時間加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝30：1）により精製し、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンと7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの混合物（1g, 3：2）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.66-2.78 (4H, m), 2.78-2.85 (1.2H, m), 2.86-2.92 (0.8H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.94-4.40 (2H, m), 5.36 (1.2H, s), 6.31 (0.4H, d, J=2.3Hz), 6.53 (0.4H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.58 (0.6H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 6.86 (0.6H, d, J=2.4Hz), 6.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.20-7.80 (1H, m), 7.27 (1H, t, J=8.4Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74-7.80 (0.4H, br)

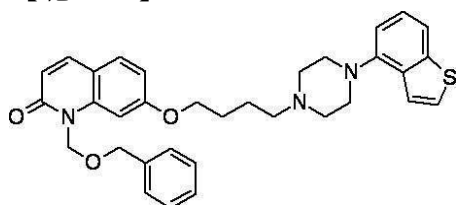
【0273】

実施例2

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ベンジルオキシメチル-1H-キノリン-2-オンの合成

【0274】

【化77】



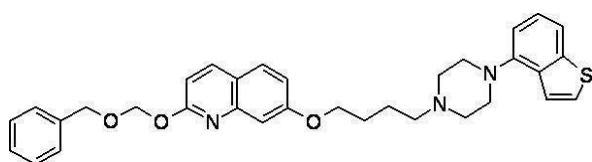
【0275】

実施例3

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-ベンジルオキシメトキシーキノリンの合成

【0276】

【化78】



【0277】

WO2006/112464（実施例1）と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2

ーオン (1.0 g, 2.31 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (20 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (55% 油性) (0.15 g, 3.44 mmol) を加えて、30 分間加熱還流下撹拌した。混合物を氷冷し、ベンジルククロメチルエーテル (0.48 ml, 3.46 mmol) を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物に氷水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 から 0:100) で精製した。第一画分を減圧下に濃縮して無色油状物として 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-2-ベンジルオキシメトキシキノリン (0.15 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.83 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.66-2.79 (4H, m), 3.15-3.25 (4H, m), 4.14 (2H, t, J=6.5Hz), 4.83 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=0.5Hz, J=7.5Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.5Hz, J=9.0Hz), 7.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.24-7.43 (8H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 7.94 (1H, d, J=8.5Hz)

第2画分を減圧下に濃縮乾固して白色アモルファス固体として 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-1-ベンジルオキシメチル-1H-キノリン-2-オン (0.86 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-1.81 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.78 (4H, m), 3.13-3.25 (4H, m), 4.09 (2H, t, J=6.0Hz), 4.67 (2H, s), 5.84 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=0.5Hz, J=7.5Hz), 7.10 (1H, d, J=2.0Hz), 7.22-7.46 (9H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=9.5Hz)

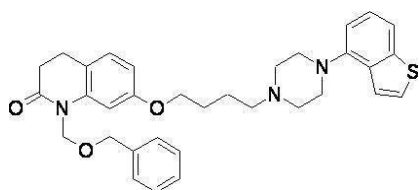
【0278】

実施例 4

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-1-ベンジルオキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0279】

【化79】



【0280】

WO 2006/112464 (実施例 11) と同様にして合成した 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (1.0 g, 2.30 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (20 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (55% 油性) (0.15 g, 3.44 mmol) を加えて、30 分間加熱還流下撹拌した。混合物を氷冷し、ベンジルククロメチルエーテル (0.48 ml, 3.46 mmol) を加えて、室温で3時間撹拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 から 0:100) で精製し、減圧下に濃縮して淡黄色油状物として標記化合物 (収率 0.95 g, 74%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.90 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.59-2.76 (6H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.13-3.24 (4H, m), 3.98 (2H, t, J=6.0Hz), 4.66 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.08 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.0Hz), 6.89 (1H, dd, J=0.5Hz, J=7.5Hz), 7.00 (1H, d, J=2.5Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.43 (8H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

【0281】

10

20

30

40

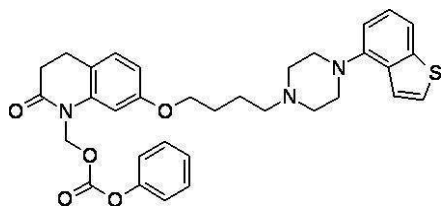
50

実施例 5

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
フェニル エステルの合成

【0282】

【化80】



10

【0283】

WO 2006/112464 (実施例 11) と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (1.0 g, 2.30 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (20 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (55% 油性) (0.11 g, 2.52 mmol) を加えて、30 分間加熱還流下撹拌した。混合物を -70 °C に冷却し、クロロメチルフェニルカーボネート (0.64 g, 3.43 mmol) を加えて、-70 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 から 0:100) で精製し、減圧下に濃縮して無色油状物として標記化合物 (収率 0.95 g, 74%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.91 (4H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.77 (6H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 4.01 (2H, t, J=6.5Hz), 6.06 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.19-7.29 (5H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

【0284】

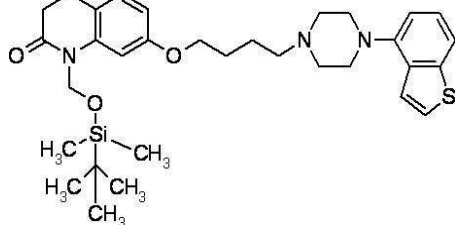
実施例 6

7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -1- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) -3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

30

【0285】

【化81】



40

【0286】

WO 2006/112464 (実施例 11) と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (1.5 g) のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (15 ml) に 37% ホルマリン水溶液 (5.5 ml) および触媒量のトリエチルアミン (0.08 ml) を加えて 80 °C で 20 時間撹拌した。室温に戻した後、反応混合物に水を加えた。得られた不溶物を濾取、乾燥後、ジクロロメタン (15 ml) に溶解した。イミダゾール (0.313 g)、tert-ブチルクロロジメチルシラン (0.519 g) を加えて、室温で 1.5 時間撹拌した。これにメタノールを加えて、濃縮した。これを中圧シリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：０から２：１）で精製し、無色アモルファス固体として標記化合物（収率 ５５０ｍｇ，４１．３％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.58-2.64 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.76 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 0.6Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.27 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

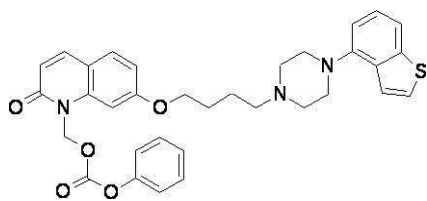
【０２８７】

実施例 7

炭酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルの合成

【０２８８】

【化 8 2】



【０２８９】

WO 2006/112464（実施例 1）と同様にして合成した 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 5 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.76 (4H, m), 3.14-3.23 (4H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 6.46 (2H, brs), 6.53 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84-6.91 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.18-7.30 (4H, m), 7.35-7.43 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

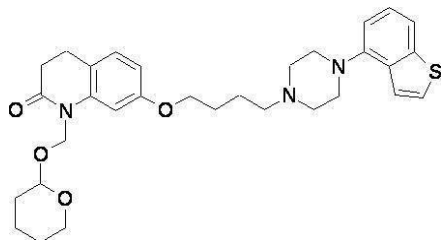
【０２９０】

実施例 8

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシメチル）-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【０２９１】

【化 8 3】



【０２９２】

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンとの混合物である 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-1-ヒドロキシメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン（0.26g）溶液を、ジクロロメタン（10ml）に懸濁させ、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン（0.08ml）を加え、氷冷攪拌下、p-トルエンスルホン酸水和物（0.11g）を加え、該混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロ

ロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝60：1）により精製し、7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン（180mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.80 (10H, m), 2.40-2.90 (6H, m), 2.72 (4H, brs), 3.20 (4H, brs), 3.40-4.00 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.90-5.30 (3H, m), 6.58 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

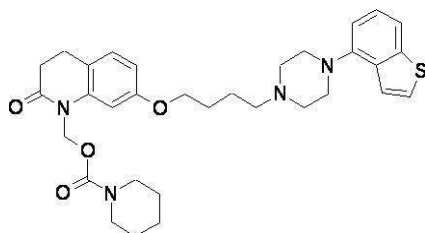
【0293】

実施例9

ピペリジン-1-カルボン酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0294】

【化84】



【0295】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステル（0.29g）のTHF溶液（3ml）にピペリジン（0.5ml）および1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）（0.05ml）を加えて室温で16時間攪拌した。水を加えて応液混合物を酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0から1：1）でフェノールを除去し、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0から0：1）で精製し、無色油状物として標記化合物（収率 0.21g, 74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.62 (6H, m), 1.69-1.90 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62-2.79 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.31-3.51 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.93 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.78 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.86-6.92 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=0.5\text{Hz}$, 5.5Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

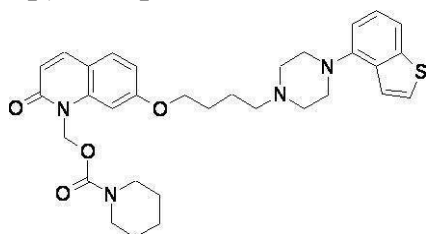
【0296】

実施例10

ピペリジン-1-カルボン酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

【0297】

【化 8 5】



【0 2 9 8】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル
 エステル フェニル エステル (0.44 g) の THF 溶液 (5 ml) にピペリジン (0.76 ml) を加えて室温で 3.5 日間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧塩基性シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 から 1:1) で精製し、無色
 アモルファス固体として標記化合物 (0.44 g, 収率定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.61 (6H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.54
 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.80 (4H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.29-3.52 (4H, m), 4.10
 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.36 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8
 .5Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23-7.31 (1H, m), 7.37-7.4
 6 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

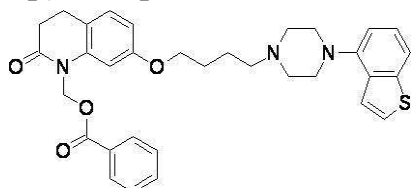
【0 2 9 9】

実施例 11

安息香酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)
 ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステ
 ルの合成

【0 3 0 0】

【化 8 6】



【0 3 0 1】

水素化ナトリウム (55%油性) (0.15 g, 2.52 mmol) をテトラヒドロフ
 ラン (THF) (20 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、WO2006/112464 (実
 施例 11) と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピ
 ペラジン-1-イル) ブトキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (1.
 0 g, 2.30 mmol) を加えて、25 分間加熱還流下攪拌した。混合物を 0 °C に冷却
 し、安息香酸クロロメチル (0.627 g, 3.67 mmol) を加えて、室温で 2.5
 時間攪拌した。氷冷下反応混合物に塩化アンモニウム水を加えて、反応を停止し、該混
 合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣
 を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 から 2:3
) で精製し、減圧下に濃縮して無色アモルファス固体として標記化合物 (収率 1.13
 2 g, 86.55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.75 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.61
 -2.77 (m, 6H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.11-3.22 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H), 6
 .17 (brs, 2H), 6.61 (dd, $J = 2.4, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.84-6.
 91 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.7, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.46 (m
 , 4H), 7.51-7.58 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H)

【0 3 0 2】

10

20

30

40

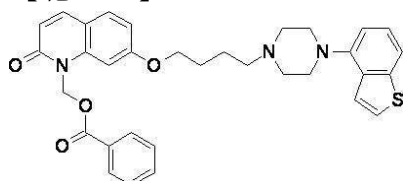
50

実施例 1 2

安息香酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0303】

【化87】



10

【0304】

WO 2006/112464 (実施例 1) と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 1 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.78 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 4H), 3.11-3.22 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.59 (brs, 2H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H)

【0305】

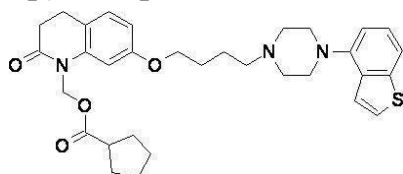
20

実施例 1 3

シクロペンタンカルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0306】

【化88】



30

【0307】

実施例 1 と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -1-ヒドロキシメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (962 mg, 2.066 mmol)、シクロペンタンカルボン酸 (0.448 ml, 4.13 mmol)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド (768 mg, 4.55 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、トリエチルアミン (1.267 ml, 9.09 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド (768 mg, 4.55 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。これを中圧塩基性シリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 3) で精製し、減圧下に濃縮して無色油状物として標記化合物 (収率 261 mg, 22.49%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.63 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 4H), 1.79-1.95 (m, 6H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.83 (m, 7H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 4H), 3.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【0308】

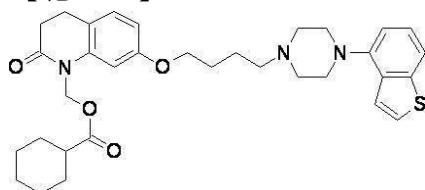
実施例 1 4

50

シクロヘキサンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0309】

【化89】



【0310】

実施例1と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(550mg)のジクロロメタン溶液(15ml)にピリジン(0.287ml)を加えて氷冷攪拌下シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.158ml)を加えて室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加えて該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0から1:3)で精製した。減圧下に濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、減圧下に濃縮乾固して無色アモルファス固体として標記化合物(収率 172mg, 25.3%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.32 (m, 3H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 4H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.36 (tt, J = 3.6, 11.2 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.56-6.63 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

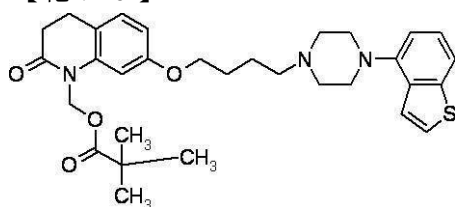
【0311】

実施例15

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0312】

【化90】



【0313】

実施例11と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (s, 9H), 1.68-1.90 (m, 4H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 6H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

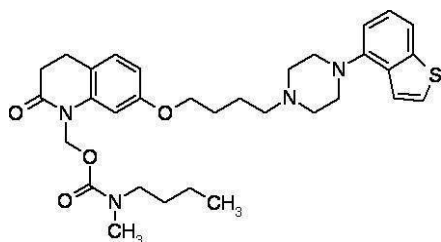
【0314】

実施例16

N-ブチル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0315】

【化91】



【0316】

10

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : {0.82 (t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94 (t, $J=7.0\text{Hz}$) total 3H (1 : 1)}, 1.14-1.58 (4H, m), 1.64-1.91 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.78 (6H, m), 2.81-2.96 (5H, m), 3.13-3.33 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.77 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

20

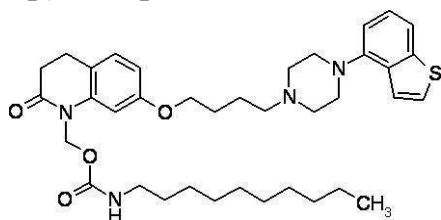
【0317】

実施例17

N-デシルカルバミン酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

【0318】

【化92】



30

【0319】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.34 (14H, m), 1.42-1.53 (2H, m), 1.69-1.89 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62-2.77 (6H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.12-3.25 (6H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.85 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.91 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.86-6.91 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

40

【0320】

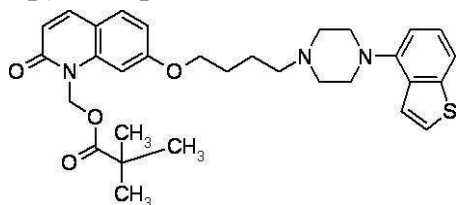
実施例18

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル）ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0321】

50

【化 9 3】



【0 3 2 2】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 1 H - キノリン - 2 - オンを用いて実施例 1 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 9H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

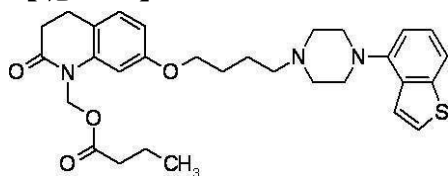
【0 3 2 3】

実施例 1 9

酪酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステルの合成

【0 3 2 4】

【化 9 4】



【0 3 2 5】

実施例 1 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.63-1.79 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

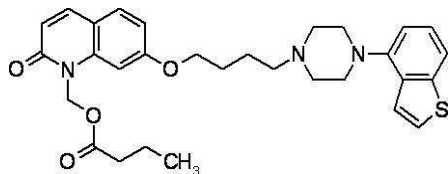
【0 3 2 6】

実施例 2 0

酪酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステルの合成

【0 3 2 7】

【化 9 5】



【0 3 2 8】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 1 H - キノリン - 2

ーオンを用いて実施例 1 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0329】

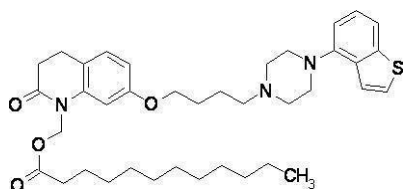
実施例 2 1

ドデカン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0330】

【化96】



【0331】

20

実施例 1 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.36 (16H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.76 (6H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.14-3.26 (4H, br), 3.98 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.92 (2H, brs), 6.56-6.64 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J=5.6, 12.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

【0332】

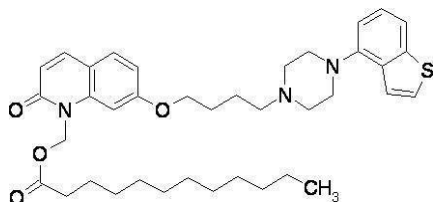
実施例 2 2

ドデカン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【0333】

【化97】



【0334】

40

実施例 2 1 と同様にして合成したドデカン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (150 mg) の THF 溶液 (5 ml) にトリフルオロ酢酸 (TFA) (0.11 ml) を加え、次いで 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) (0.27 g) の THF 溶液 (3 ml) を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に水と炭酸ナトリウムを加えて、該混合物をジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標記化合物 (収率 50 mg, 33.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.20-1.34 (16H, m), 1.55-1.68 (2H, m)

50

, 1.72-1.82 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.73 (4H, m), 3.20 (4H, m), 4.08 (2H, t, J=5.3 Hz), 6.34 (2H, brs), 6.52 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.40 (2H, dd, J=5.6, 10.9 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.5 Hz)

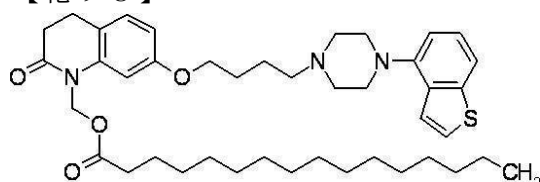
【0335】

実施例 23

ヘキサデカン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0336】

【化98】



【0337】

実施例 14と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (t, J = 6.8, 3H), 1.18-1.34 (m, 26H), 1.57-1.80 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63-2.77 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.59 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

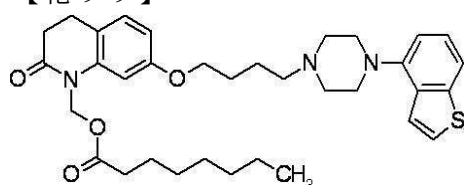
【0338】

実施例 24

オクタン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0339】

【化99】



【0340】

実施例 14と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 8H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

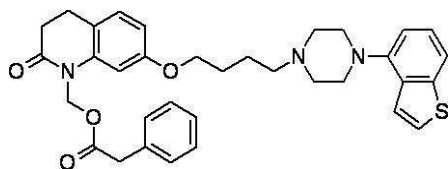
【0341】

実施例 25

フェニル酢酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0342】

【化100】



【0343】

実施例14と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.86 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65-2.77 (m, 6H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.94 (brs, 2H), 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 6H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)

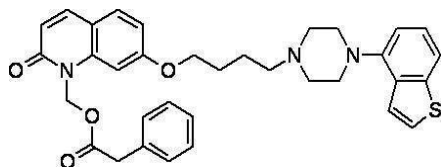
【0344】

実施例26

フェニル酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0345】

【化101】



【0346】

WO 2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例11と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.88 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.78 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.35 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

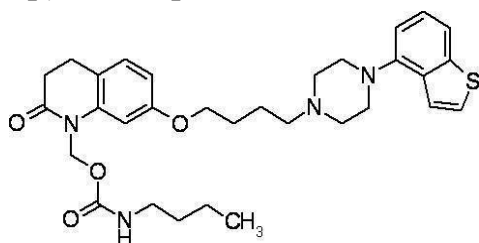
【0347】

実施例27

N-ブチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0348】

【化102】



【0349】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-

10

20

30

40

50

イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] - 2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.24-1.40 (2H, m), 1.43-1.53 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.77 (6H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.13-3.27 (6H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.74-4.82 (1H, m), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

【0350】

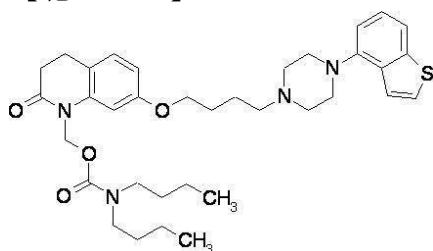
10

実施例28

N, N-ジブチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] - 2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0351】

【化103】



20

【0352】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] - 2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.13-1.58 (8H, m), 1.68-1.90 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62-2.78 (6H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.09-3.30 (8H, m), 3.98 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.93 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.76 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

30

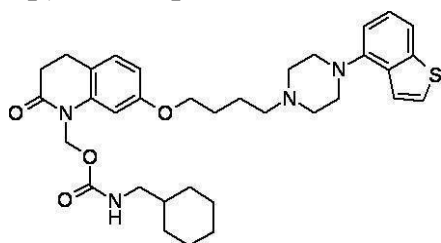
【0353】

実施例29

N-シクロヘキシルメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] - 2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0354】

【化104】



40

【0355】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-

50

イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81-0.98 (2H, m), 1.07-1.30 (3H, m), 1.36-1.50 (1H, m), 1.59-1.80 (7H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.78 (6H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.05 (2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.14-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.84 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

【0356】

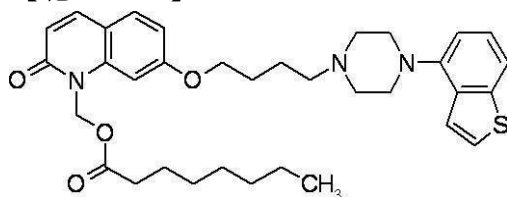
10

実施例30

オクタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0357】

【化105】



20

【0358】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.16-1.33 (m, 8H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 4H), 3.15-3.29 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.1, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H)

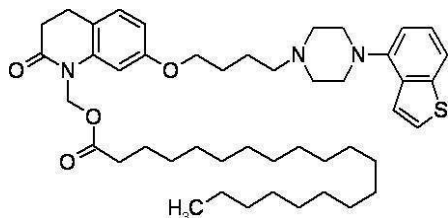
【0359】

実施例31

イコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0360】

【化106】



40

【0361】

アラキジン酸 (1048 mg, 3.35 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (6 ml) に塩化チオニル (1.217 ml, 16.77 mmol) を加え、加熱還流後、減圧下に濃縮して酸クロリドを調製した。実施例1と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (781 mg, 1.677 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 ml) に、ピリジン (1.357 ml, 16.77 mmol)、上記酸クロリドを加え、室温で3時間攪拌した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢

50

酸エチル＝１：０から１：１）で精製した。減圧下に濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：０から１：１）で精製し、減圧下に濃縮乾固して無色油状物として標記化合物（収率 ８５６ｍｇ，６７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 32H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

【０３６２】

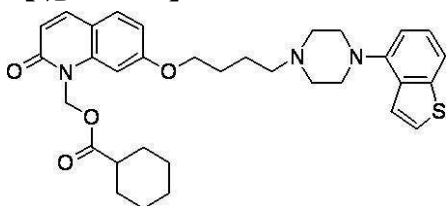
10

実施例 3 2

シクロヘキサンカルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【０３６３】

【化 1 0 7】



20

【０３６４】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4（実施例 1）と同様にして合成した 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル) ブトキシ] -1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 1 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.31 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65-2.79 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

30

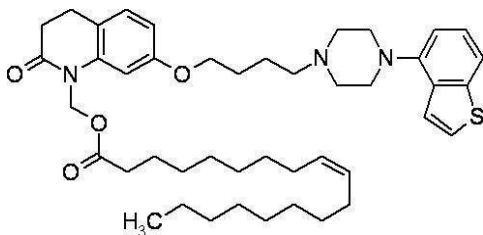
【０３６５】

実施例 3 3

(Z)-オクタデカ-9-エン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【０３６６】

【化 1 0 8】



40

【０３６７】

実施例 1 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 20H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz,

50

2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.28-5.40 (m, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H)

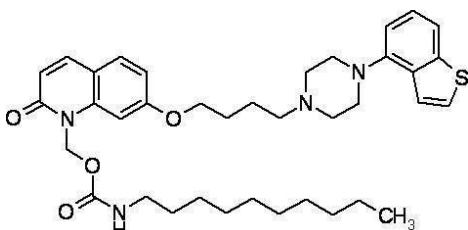
【0368】

実施例 34

N-デシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0369】

【化109】



【0370】

実施例 7と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7.0Hz), 1.16-1.35 (12H, m), 1.42-1.53 (4H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.67-2.80 (4H, m), 3.13-3.28 (6H, m), 4.11 (2H, t, J=6.0Hz), 4.87 (1H, t, J=5.5Hz), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=1.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=9.5Hz)

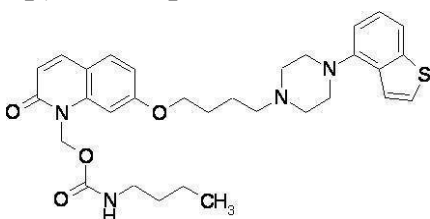
【0371】

実施例 35

N-ブチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

【0372】

【化110】



【0373】

実施例 7と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.28-1.39 (2H, m), 1.43-1.53 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.67-2.78 (4H, m), 3.15-3.24 (6H, m), 4.11 (2H, t, J=6.0Hz), 4.88 (1H, t, J=5.5Hz), 6.32 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.15 (1H, d, J=1.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5Hz)

【0374】

10

20

30

40

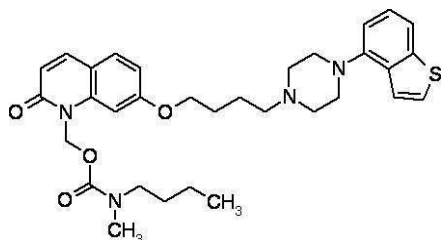
50

実施例 36

N-ブチル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0375】

【化111】



10

【0376】

実施例7と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例9と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : {0.87 (t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (t, $J=7.5\text{Hz}$) total 3H (1 : 1)}, 1.08-1.19 (1H, m), 1.26-1.43 (2H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.79 (4H, m), {2.82 (s), 2.92 (s) total 3 H (1 : 1)}, 3.12-3.25 (5H, m), 3.30 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.35 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

20

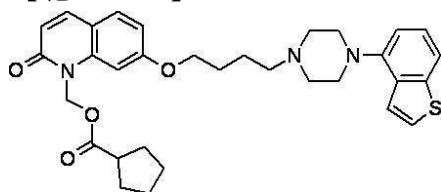
【0377】

実施例 37

シクロペンタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0378】

【化112】



30

【0379】

実施例13と同様にして合成したシクロペンタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (252 mg) の THF 溶液 (10 ml) に 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (509 mg) を加えて室温で2日間攪拌した。反応混合物に水と炭酸ナトリウムを加えて、ジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0から0:1) で精製し、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0から0:1) で精製して無色アモルファス固体として標記化合物 (収率 38 mg, 15%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.62 (m, 2H), 1.62-1.95 (m, 10H), 2.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.83 (m, 5H), 3.14-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.89 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t

50

, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

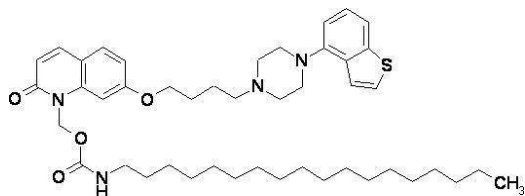
【0380】

実施例 38

N-オクタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0381】

【化113】



【0382】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7.0Hz), 1.13-1.34 (30H, m), 1.43-1.53 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.85-1.965 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.66-2.79 (4H, m), 3.13-3.25 (6H, m), 4.12 (2H, t, J=6.0Hz), 4.85 (1H, t, J=5.5Hz), 6.33 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=1.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=9.5Hz)

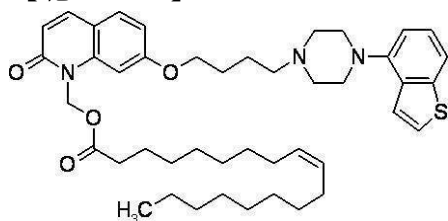
【0383】

実施例 39

(Z)-オクタデカ-9-エン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0384】

【化114】



【0385】

WO 2006/112464 (実施例 1) と同様にして合成した 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 11 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.35 (m, 20H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 6H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.26-5.39 (m, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

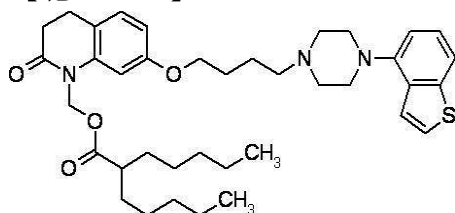
【0386】

実施例 40

2-ペンチルヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0387】

【化115】



10

【0388】

実施例31と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (t, 6H), 1.17-1.31 (m, 12H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.55-1.78 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.94 (brs, 2H), 6.59 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

【0389】

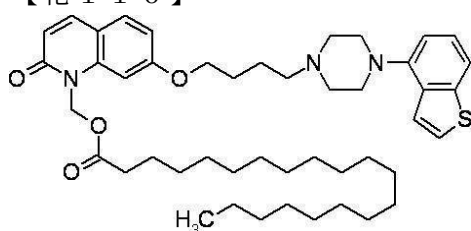
実施例41

20

イコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0390】

【化116】



30

【0391】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 32H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0392】

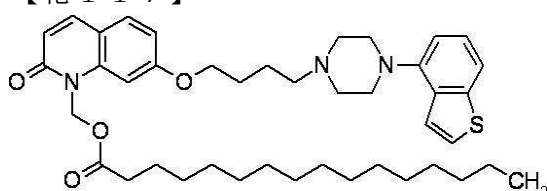
実施例42

40

ヘキサデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0393】

【化117】



【0394】

50

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.18-1.32 (m, 24H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.72-1.95 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

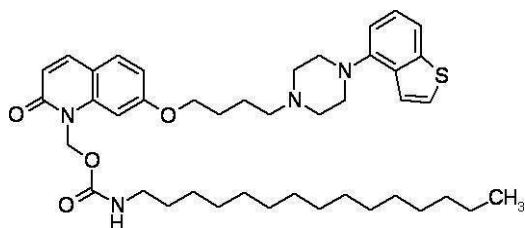
【0395】

実施例 43

N-ペンタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0396】

【化118】



【0397】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16-1.33 (24H, m), 1.42-1.53 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.67-2.78 (4H, m), 3.14-3.24 (6H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.24-7.29 (1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

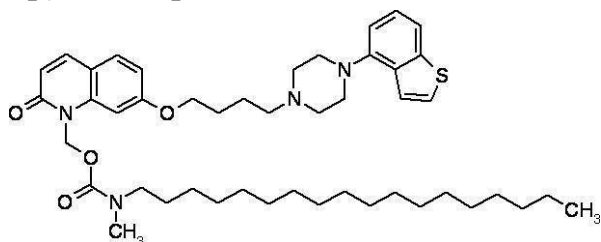
【0398】

実施例 44

N-メチル-N-オクタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0399】

【化119】



【0400】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01-1.32 (30H, m), 1.33-1.43 (1H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$),

2.66-2.78 (4H, m), {2.82 (s), 2.93 (s) total 3H (1 : 1)}, 3.12-3.24 (5H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=5.5Hz), 6.36 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.0Hz, J=9.5Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.10 (1H, d, J=17.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, dd, J=4.0Hz, J=9.5Hz)

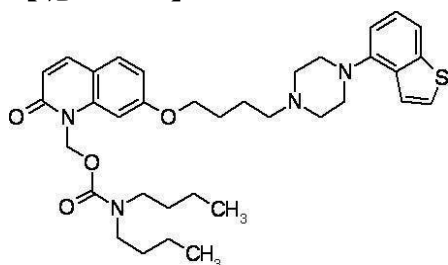
【0401】

実施例 45

N, N-ジブチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0402】

【化120】



【0403】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.5Hz), 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.06-1.19 (2H, m), 1.24-1.42 (4H, m), 1.48-1.59 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.65-2.83 (4H, m), 3.12 (2H, t, J=7.5Hz), 3.15-3.23 (4H, m), 3.26 (2H, J=7.5Hz), 4.09 (2H, t, J=6.0Hz), 6.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5Hz)

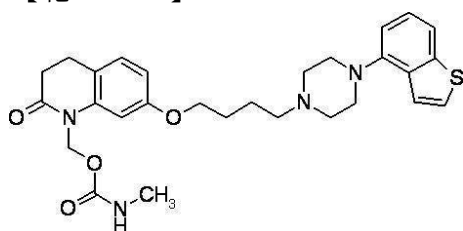
【0404】

実施例 46

N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0405】

【化121】



【0406】

実施例 5 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 10 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.80 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.63-2.77 (6H, m), 2.79-2.89 (5H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, J=6.0Hz),

10

20

30

40

50

4.75 (1H, d, J=4.0Hz), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.5Hz), 6.78 (1H, d, J=2.5Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

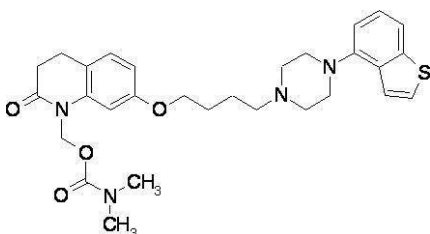
【0407】

実施例 47

N, N-ジメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0408】

【化122】



【0409】

実施例 5 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 10 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.77 (6H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.14-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, J=6.5Hz), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.5Hz), 6.78 (1H, d, J=2.5Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.42 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

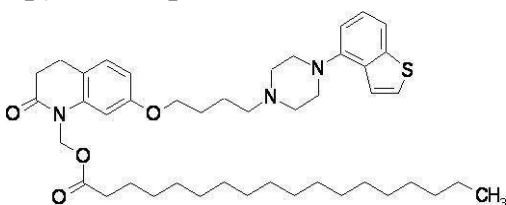
【0410】

実施例 48

オクタデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0411】

【化123】



【0412】

実施例 1 と同様にして合成した 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (640 mg, 2.066 mmol)、ステアリン酸 (587 mg, 2.062 mmol)、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 (395 mg, 2.062 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、4-ジメチルアミノピリジン (33.6 mg, 0.275 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 から 0:1) で精製、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 から 0:1) で精製し、減圧下に濃縮して無色油状物として標記化合物 (収率 649 mg, 64.5%) を

10

20

30

40

50

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18-1.35 (m, 28H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

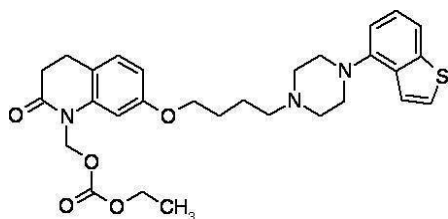
【0413】

実施例 49

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル エチル エステルの合成

【0414】

【化124】



【0415】

実施例 14 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.65-2.73 (2H, m), 2.72 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.14-3.24 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

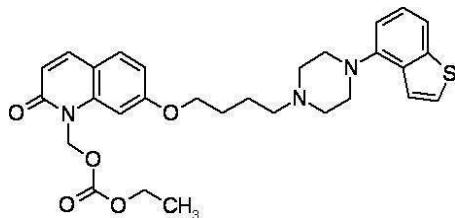
【0416】

実施例 50

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル エチル エステルの合成

【0417】

【化125】



【0418】

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.70-2.80 (4H, m), 3.16-3.26 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.35 (2H, brs), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

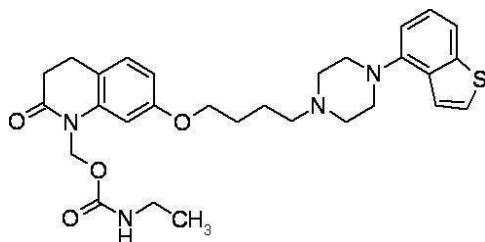
【0419】

実施例 51

N-エチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0420】

【化126】



10

【0421】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 1.69-1.80 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.61-2.79 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.09-3.31 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.0Hz), 4.73-4.84 (1H, m), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.5Hz), 6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

20

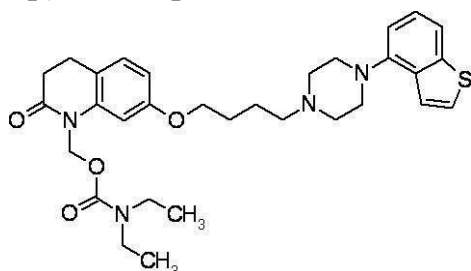
【0422】

実施例52

N,N-ジエチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0423】

【化127】



30

【0424】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.19 (6H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.63-2.78 (6H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.14-3.38 (8H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 5.93 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.5Hz), 6.77 (1H, d, J=2.5Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

【0425】

実施例53

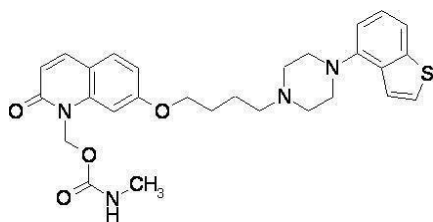
N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの

50

合成

【0426】

【化128】



【0427】

10

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.84 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.78 (4H, m), {2.82 (s), 2.84 (s) total 3H (1 : 1)}, 3.13-3.26 (4H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.76-4.86 (1H, m), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0428】

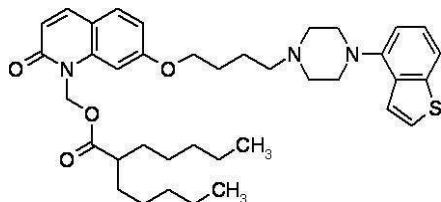
20

実施例 5 4

2-ペンチルヘプタン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0429】

【化129】



30

【0430】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

【0431】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H), 1.13-1.24 (m, 12H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.54 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.13-3.26 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.36 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.1, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H)

40

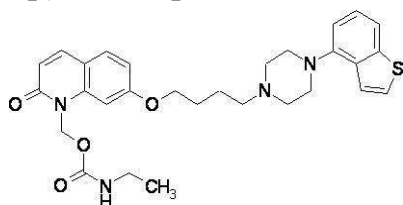
【0432】

実施例 5 5

N-エチルカルバミン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0433】

【化 1 3 0】



【 0 4 3 4】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル
エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.72-1.82 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.78 (4H, m), 3.13-3.30 (6H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.80-4.89 (1H, m), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【 0 4 3 5】

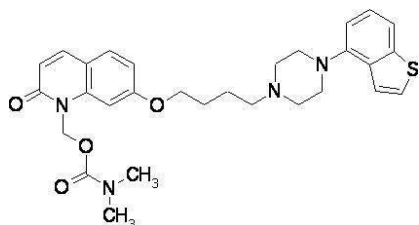
実施例 5 6

N, N-ジメチルカルバミン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エス
テルの合成

20

【 0 4 3 6】

【化 1 3 1】



【 0 4 3 7】

30

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル
エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.82 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.67-2.78 (4H, m), 2.86 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.15-3.24 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.35 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【 0 4 3 8】

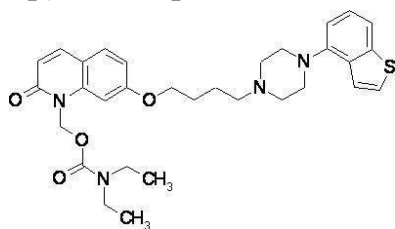
実施例 5 7

40

N, N-ジエチルカルバミン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エス
テルの合成

【 0 4 3 9】

【化 1 3 2】



【 0 4 4 0】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-〔4-〔4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル〕ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル
エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.72-1.82 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.808 (4H, m), 3.11-3.26 (6H, m), 3.34 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.36 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【 0 4 4 1】

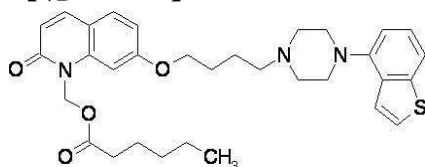
実施例 5 8

ヘキサン酸 7-〔4-〔4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル〕ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

20

【 0 4 4 2】

【化 1 3 3】



【 0 4 4 3】

WO 2006/112464 (実施例 1) と同様にして合成した 7-〔4-〔4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル〕ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 11 と同様にして標記化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.25-1.33 (m, 4H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.67-2.78 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H)

【 0 4 4 4】

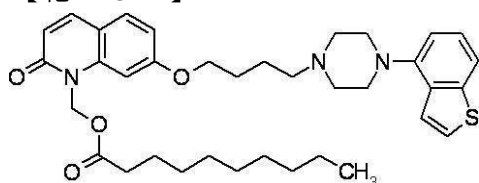
実施例 5 9

デカン酸 7-〔4-〔4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル〕ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

40

【 0 4 4 5】

【化 1 3 4】



【 0 4 4 6】

50

WO 2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例11と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 12H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

【0447】

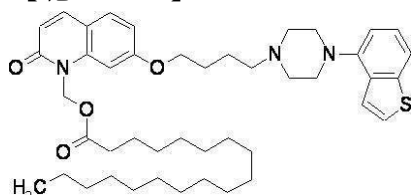
10

実施例60

オクタデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0448】

【化135】



20

【0449】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 28H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.79 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

【0450】

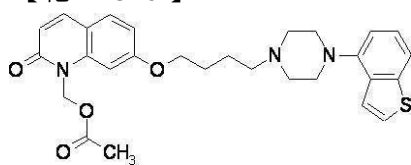
実施例61

30

酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0451】

【化136】



【0452】

酢酸 7-(4-クロロブトキシ)-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (299 mg)、1-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン塩酸塩 (235 mg)、炭酸カリウム (319 mg)、よう化ナトリウム (152 mg) を DMF 5 ml に懸濁し、これを 70 °C で 3 時間、80 °C でさらに 4 時間攪拌した。室温まで冷却し、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 から 1:9) で精製し、さらに塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、減圧下に濃縮して無色アモルファス固体の標記化合物 (132 mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.83 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68-2.77 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 4H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

50

, 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

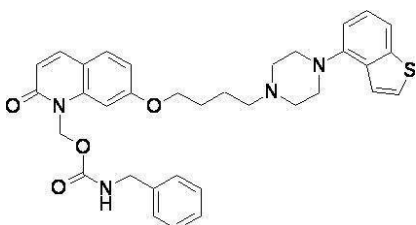
【0453】

実施例 6 2

N-ベンジルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0454】

【化137】



【0455】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.80 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.77 (4H, m), 3.11-3.24 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.41 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.26 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.37 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.23-7.34 (6H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

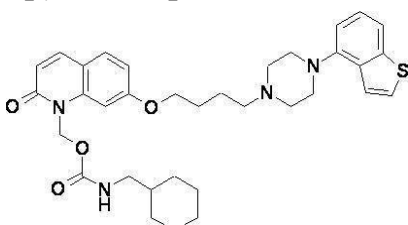
【0456】

実施例 6 3

N-シクロヘキシルメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0457】

【化138】



【0458】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83-0.97 (2H, m), 1.02-1.28 (3H, m), 1.36-1.50 (1H, m), 1.54-1.84 (7H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.81 (4H, m), 3.05 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.13-3.27 (4H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0459】

10

20

30

40

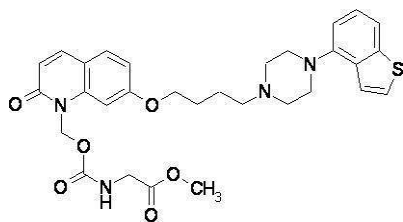
50

実施例 6 4

{7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルアミノ} 酢酸 メチル エステルの合成

【0460】

【化139】



10

【0461】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.84 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.81 (4H, m), 3.12-3.27 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.34-5.44 (1H, m), 6.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

20

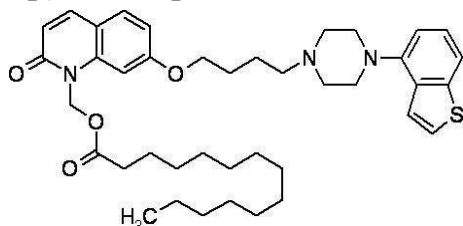
【0462】

実施例 6 5

テトラデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0463】

【化140】



30

【0464】

実施例 6 1 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.18-1.33 (m, 20H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.66-2.79 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H)

40

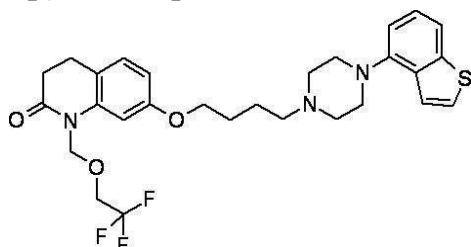
【0465】

実施例 6 6

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの合成

【0466】

【化 1 4 1】



【 0 4 6 7】

窒素雰囲気下、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0. 1 0 m l) を無水 T H F (3 m l) に溶かし、氷冷攪拌下約 5 5 % 油性水素化ナトリウム (6 0 m g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で 3 0 分間攪拌した。得られた溶液を再び氷冷し、窒素雰囲気下、実施例 5 で得られた炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステル (0. 2 5 g) の無水 T H F 溶液 (3 m l) をカニューレを用いて加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌した。氷水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し無色油状物として標記化合物 (9 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.93 (4H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 2.64-2.76 (6H, m), 2.80 -2.87 (2H, m), 3.13-3.25 (4H, m), 3.93-4.14 (4H, m), 5.42 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

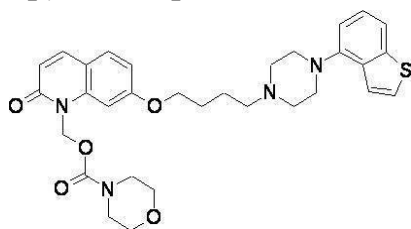
【 0 4 6 8】

実施例 6 7

モルホリン-4-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2 H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 4 6 9】

【化 1 4 2】



【 0 4 7 0】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2 H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.82 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.80 (4H, m), 3.16-3.34 (4H, m), 3.37-3.73 (8H, m), 4.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.37 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

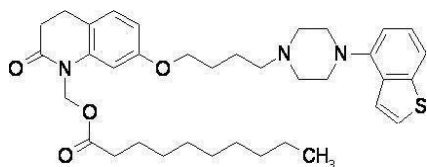
【 0 4 7 1】

実施例 6 8

デカン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0472】

【化143】



【0473】

実施例11と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 12H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

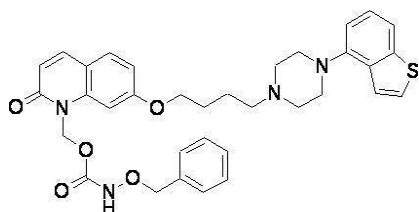
【0474】

実施例69

ベンジルオキシカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチルの合成

【0475】

【化144】



【0476】

実施例7と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例9と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.79 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.60-2.74 (4H, m), 3.07-3.21 (4H, m), 4.05 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.85 (2H, s), 6.37 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.23-7.45 (9H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.11 (1H, s)

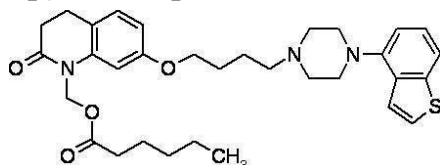
【0477】

実施例70

ヘキサノ酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0478】

【化145】



【0479】

実施例11と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26-1.34 (m, 4H), 1.59-1.69 (m, 2H)

), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

【0480】

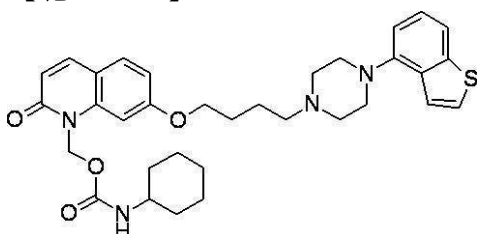
実施例 7 1

N-シクロヘキシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0481】

【化146】



【0482】

実施例 7 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.22 (3H, m), 1.24-1.41 (2H, m), 1.52-1.97 (9H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.82 (4H, m), 3.11-3.28 (4H, m), 3.45-3.59 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=6.0Hz), 4.83 (1H, d, J=8.0Hz), 6.31 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.14 (1H, brs), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=9.5Hz)

【0483】

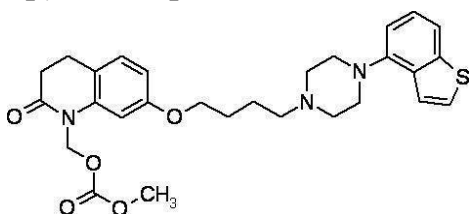
実施例 7 2

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル メチル エステルの合成

30

【0484】

【化147】



40

【0485】

実施例 1 4 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.64-2.78 (6H, m), 2.86 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.14-3.24 (4H, br), 3.83 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.2 Hz), 5.95 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz)

【0486】

実施例 7 3

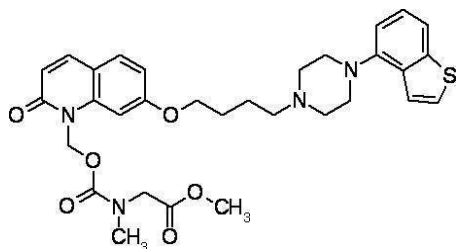
({ 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ

50

シ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメトキシカルボニル} メチルアミノ) 酢酸
メチル エステルの合成

【0487】

【化148】



10

【0488】

実施例7と同様にして合成した炭酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル
エステル フェニル エステルを用いて実施例9と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72-1.83 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.66-2.81 (4H, m), {2.92 (s), 3.02(s) total 3H (1:1)}, 3.14-3.27 (4H, m), {3.53 (s), 3.74 (s) total 3H (1:1)}, 3.91 (1H, s), 4.06 (1H, s), 4.07-4.17 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.38 (1H, s), {6.50 (d, J=9.5Hz), 6.52 (d, J=9.5Hz total 1H (1:1)}, 6.80-6.86 (1H, m), {6.88 (brs), 6.90 (brs) total 1H (1:1)}, {6.98 (d, J=2.0Hz), 7.06 (d, J=2.0Hz) total 1H (1:1)}, 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), {7.61 (d, J=9.5Hz), 7.63 (d, J=9.0Hz) total 1H (1:1)}

20

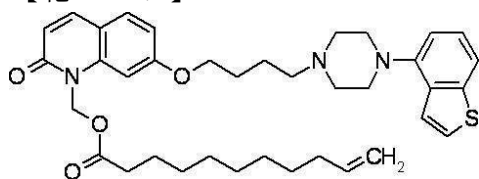
【0489】

実施例74

ウンデカ - 10 - エン酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステルの
合成

【0490】

【化149】



30

【0491】

実施例61と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.38 (m, 10H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.79 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.94 (m, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 5.73-5.85 (m, 1H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

40

【0492】

実施例75

N - オクタデシルカルバミン酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステルの合成

【0493】

50

CCCCCCCCCCCCCCCCNC(=O)OCn1ccc2cc(OCCCCN3CCN(CC3)c4cc5ccccc45s5)ccc2n1=O

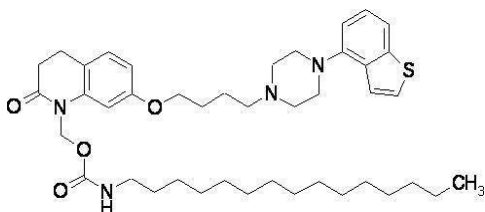
実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

10

实施例 76

20

【化 1 5 1】



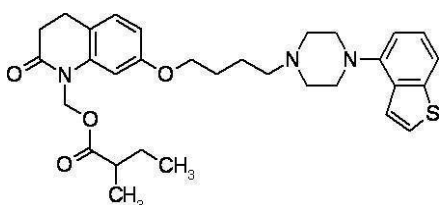
実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

30

实施例 77

40

【化 1 5 2】



50

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.64-1.92 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (br s, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【0501】

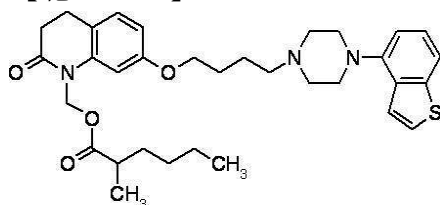
実施例 78

2-メチルヘキサノ酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0502】

【化153】



【0503】

20

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.32 (m, 4H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.58-1.79 (m, 3H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.43-2.56 (m, 3H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【0504】

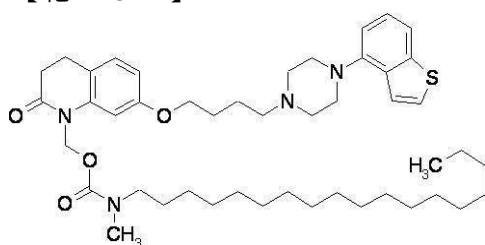
実施例 79

N-メチル-N-オクタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【0505】

【化154】



40

【0506】

実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.34 (30H, m), 1.38-1.57 (2H, m), 1.68-1.90 (4H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.79 (6H, m), 2.81-2.95 (5H, m), 3.13-3.31 (6H, m), 3.99 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.93 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

【0507】

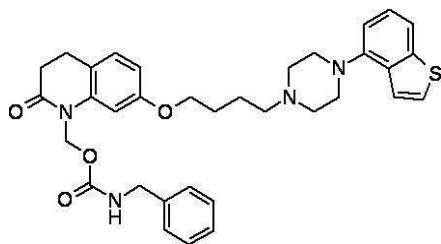
実施例 80

50

N-ベンジルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0508】

【化155】



10

【0509】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.89 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.63-2.77 (6H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.25 (4H, m), 3.98 (2H, t, J=6.0Hz), 4.40 (2H, t, J=6.0Hz), 5.10-5.18 (1H, m), 5.97 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.80 (1H, d, J=2.0Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.35 (6H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

20

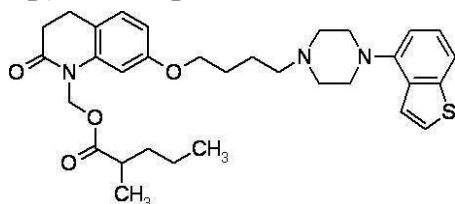
【0510】

実施例81

2-メチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0511】

【化156】



30

【0512】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.46 (m, 3H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

40

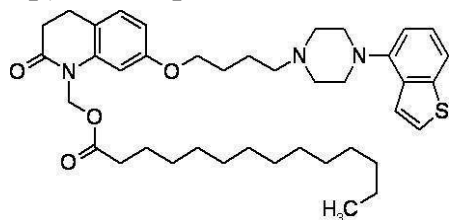
【0513】

実施例82

テトラデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0514】

【化 1 5 7】



【 0 5 1 5 】

実施例 1 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 20H), 1.57-1.68 (m, 2 H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

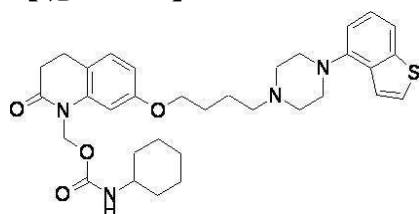
【 0 5 1 6 】

実施例 8 3

N-シクロヘキシルカルバミン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 1 7 】

【化 1 5 8】



【 0 5 1 8 】

実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.21 (4H, m), 1.25-1.43 (2H, m), 1.63-1.93 (8H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.78 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.14-3.26 (4H, m), 3.46-3.58 (1H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.71 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.91 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=0.5\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=0.5\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

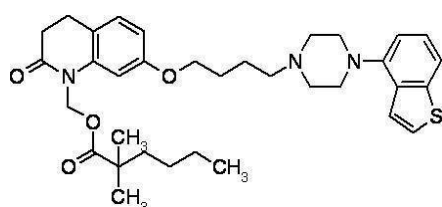
【 0 5 1 9 】

実施例 8 4

2, 2-ジメチルヘキサン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 2 0 】

【化 1 5 9】



【 0 5 2 1 】

10

20

30

40

50

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14-1.29 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

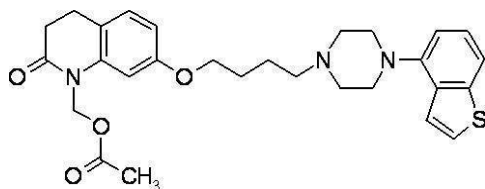
【0522】

実施例 85

酢酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0523】

【化160】



【0524】

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.65-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

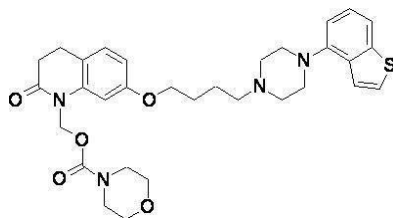
【0525】

実施例 86

モルホリン-4-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0526】

【化161】



【0527】

実施例 5 と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 10 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.78 (6H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.13-3.25 (4H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 3.56-3.74 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=0.5\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d

10

20

30

40

50

, J=8.0Hz)

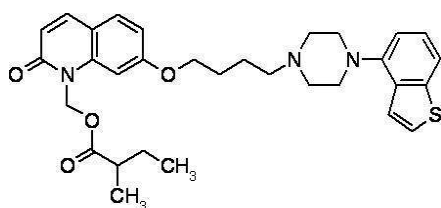
【0528】

実施例 87

2-メチル酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0529】

【化162】



10

【0530】

実施例 22と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42-1.54 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.44 (dt, J = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

20

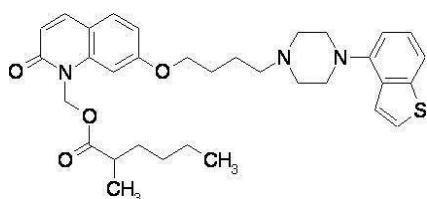
【0531】

実施例 88

2-メチルヘキサ酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0532】

【化163】



30

【0533】

実施例 22と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18-1.29 (m, 4H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.59-1.81 (m, 3H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

40

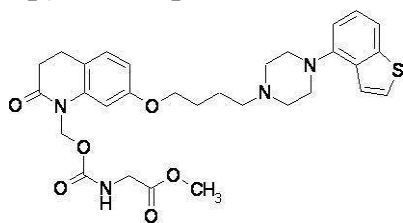
【0534】

実施例 89

{7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルアミノ} 酢酸 メチル エステルの合成

【0535】

【化 1 6 4】



【 0 5 3 6】

実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.79 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.77 (6H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.97-4.05 (4H, m), 4.34 (1H, t, J=5.0Hz), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

10

【 0 5 3 7】

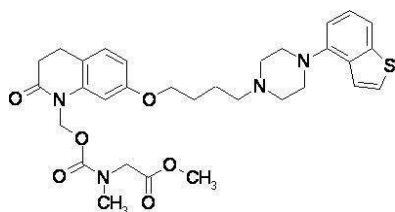
実施例 9 0

({ 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメトキシカルボニル } メチルアミノ) 酢酸 メチル エステルの合成

【 0 5 3 8】

20

【化 1 6 5】



【 0 5 3 9】

実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.49-2.57 (2H, m), 2.63 -2.78 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), {3.64 (s), 3.75 (s) total 3H (1:1)}, 3.14-3.25 (4H, m), {3.64 (s), 3.75 (s) total 3H (1:1)}, 3.93 (s, 1H), 3.97-4.04 (2H, m), 4.06 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.56-6.63 (1H, m), {6.68 (d, J=2.0Hz), 6.77 (d, J=2.0Hz) total 1H (1:1)}, 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

30

【 0 5 4 0】

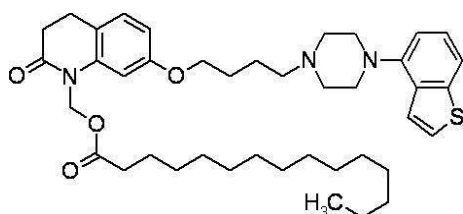
実施例 9 1

ペンタデカン酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステルの合成

40

【 0 5 4 1】

【化 1 6 6】



【 0 5 4 2】

50

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.17-1.35 (m, 22H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.76 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.59 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【0543】

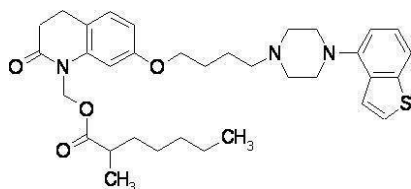
実施例 92

2-メチルヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0544】

【化167】



【0545】

20

実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.34 (m, 6H), 1.34-1.47 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.42-2.56 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【0546】

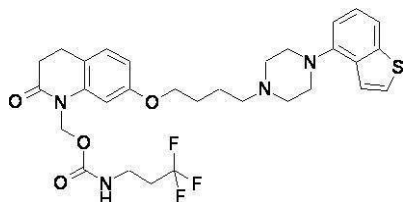
実施例 93

N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【0547】

【化168】



【0548】

実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.61-2.77 (6H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.46 (2H, dt, $J=6.5\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 3.99 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.20 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

【0549】

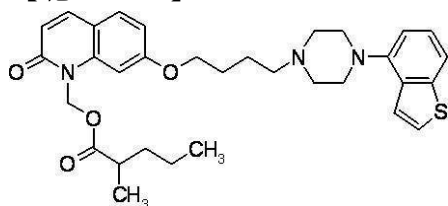
実施例 94

50

2-メチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0550】

【化169】



10

【0551】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.45 (m, 3H), 1.59-1.82 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 3H), 2.65-2.79 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0552】

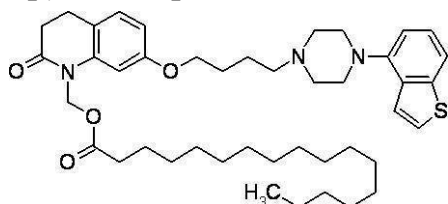
20

実施例95

ヘプタデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0553】

【化170】



30

【0554】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16-1.35 (m, 26H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

40

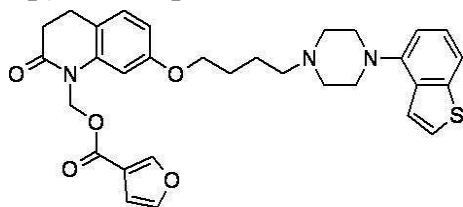
【0555】

実施例96

フラン-3-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0556】

【化 1 7 1】



【 0 5 5 7】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.77 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.63-2.75 (m, 6H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 4H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.09 (brs, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H)

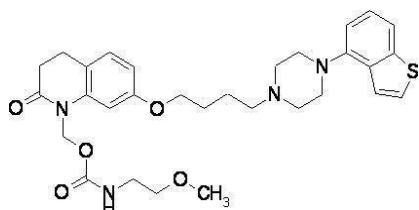
【 0 5 5 8】

実施例 9 7

N-(2-メトキシエチル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 5 9】

【化 1 7 2】



【 0 5 6 0】

実施例 5 と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例 10 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.91 (4H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62-2.78 (6H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.35-3.48 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.12-5.21 (1H, m), 5.92 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

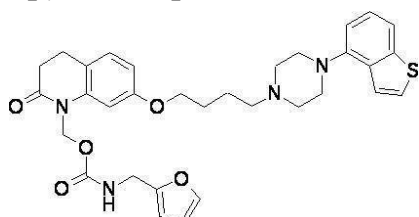
【 0 5 6 1】

実施例 9 8

N-フラン-2-イル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 6 2】

【化 1 7 3】



【0563】

実施例5と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例10と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69-1.90 (4H, m), 2.52 (2H, t, J=7.5Hz), 2.62-2.77 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.12-3.27 (4H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 5.11-5.19 (1H, m), 5.95 (2H, s), 6.23 (1H, brs), 6.30 (1H, brs), 6.59 (1H, d, J=2.5Hz, J=8.0Hz), 6.77 (1H, d, J=2.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, brs), 7.38 (1H, d, J=5.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz)

10

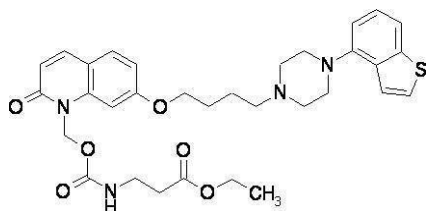
【0564】

実施例99

3-{7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルアミノ}-プロピオン酸 エチル エステルの合成

【0565】

【化174】



20

【0566】

実施例7と同様にして合成した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例9と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 1.73-1.83 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.49-2.59 (4H, m), 2.66-2.80 (4H, m), 3.15-3.27 (4H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 4.07-4.15 (4H, m), 5.36-5.43 (1H, m), 6.32 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11 (1H, d, J=2.0Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5Hz)

30

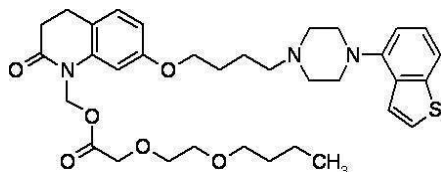
【0567】

実施例100

(2-ブトキシエトキシ)酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0568】

【化175】



40

【0569】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 4H), 3.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.58-3.63

50

(m, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.99 (brs, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

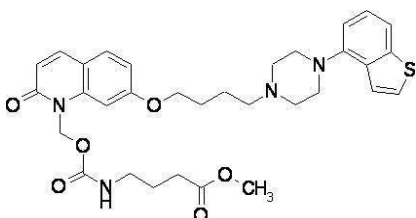
【0570】

実施例101

4- {7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルアミノ} 酪酸 メチル エステルの合成

【0571】

【化176】



【0572】

実施例7と同様にして合成した炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルを用いて実施例9と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.95 (6H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0Hz), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.66-2.80 (4H, m), 3.116-3.31 (6H, m), 3.64 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=6.0Hz), 5.06 (1H, t, J=6.0Hz), 6.32 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, J=8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 7.12 (1H, d, J=1.5Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5Hz)

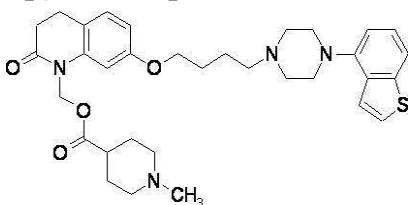
【0573】

実施例102

1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0574】

【化177】



【0575】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.06 (m, 10H), 2.04 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.63-2.82 (m, 8H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.93 (brs, 2H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

【0576】

実施例103

2, 2-ジメチルヘキサノ酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

20

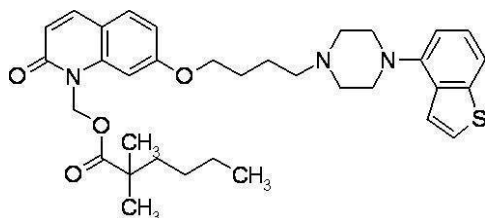
30

40

50

【 0 5 7 7 】

【 化 1 7 8 】



【 0 5 7 8 】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.20 (m, 10H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 4H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.78 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

【 0 5 7 9 】

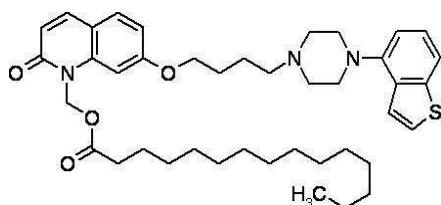
実施例 1 0 4

ペンタデカン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 8 0 】

20

【 化 1 7 9 】



【 0 5 8 1 】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16-1.34 (m, 22H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.79 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

30

【 0 5 8 2 】

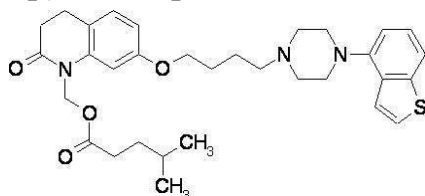
実施例 1 0 5

4-メチルペンタン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

40

【 0 5 8 3 】

【 化 1 8 0 】



【 0 5 8 4 】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.51-1.63 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 2H)

50

), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

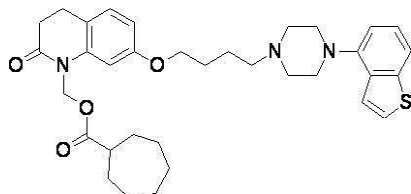
【0585】

実施例106

シクロヘプタンカルボン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0586】

【化181】



【0587】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.59 (m, 6H), 1.64-1.79 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 6H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.91 (brs, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

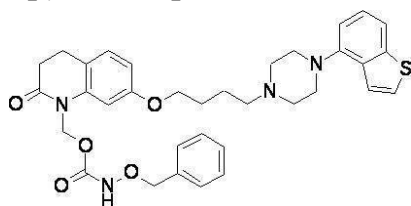
【0588】

実施例107

ベンジルオキシカルバミン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0589】

【化182】



【0590】

実施例9と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.89 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.61-2.76 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.10-3.23 (4H, m), 4.00 (2H, t, J=6.0Hz), 4.87 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=2.5Hz, J=8.5Hz), 6.73 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.42 (8H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, brs)

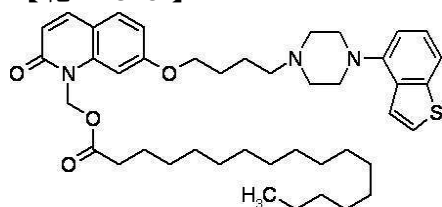
【0591】

実施例108

ヘプタデカン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0592】

【化 1 8 3】



【 0 5 9 3】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17-1.33 (m, 26H), 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

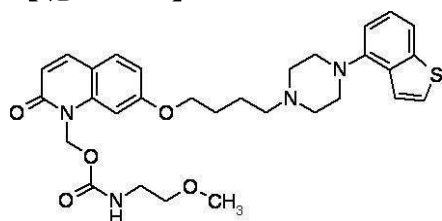
【 0 5 9 4】

実施例 1 0 9

N-(2-メトキシエチル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 9 5】

【化 1 8 4】



【 0 5 9 6】

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.83 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.67-2.80 (4H, m), 3.16-3.25 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.36-3.47 (4H, m), 4.11 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.17-5.24 (1H, m), 6.33 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

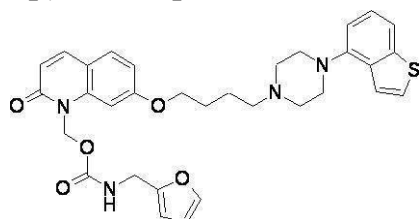
【 0 5 9 7】

実施例 1 1 0

N-フラン-2-イル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 5 9 8】

【化 1 8 5】



【 0 5 9 9】

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.82 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.80 (4H, m), 3.13-3.28 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.39 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.19-5.29 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.36 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87-6.91 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, brs), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0600】

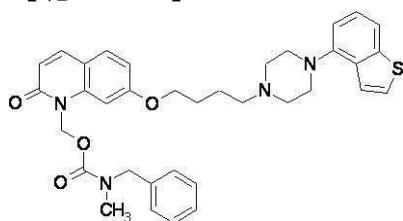
実施例 1 1 1

N-ベンジル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

10

【0601】

【化186】



【0602】

20

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.64-2.76 (4H, m), {2.80 (s), 2.93 (s) total 3H (1:1)}, 3.13-3.25 (4H, m), 4.02 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.08 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.37 (1H, s), 4.52 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.52 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80-6.91 (2H, m), {6.99-7.09 (m), 7.14-7.19 (m) total 3H (1:1)}, 7.21-7.35 (4H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J=9.0\text{Hz}$)

【0603】

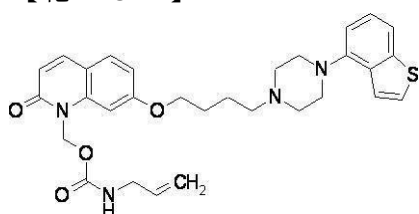
実施例 1 1 2

N-アリルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【0604】

【化187】



40

【0605】

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.83 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.80 (4H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.84 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.91-5.01 (1H, m), 5.08-5.24 (2H, m), 5.77-5.90 (1H, m), 6.35 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, brs), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0606】

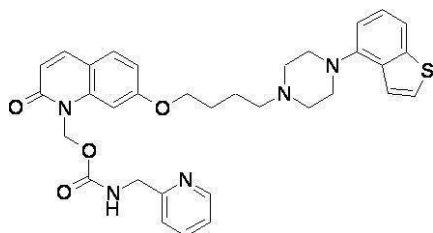
実施例 1 1 3

50

N-ピリジン-2-イル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0607】

【化188】



10

【0608】

実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.81 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.80 (4H, m), 3.12-3.25 (4H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.01 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.38 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.03-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59-7.67 (2H, m), 8.40-8.57 (1H, m)

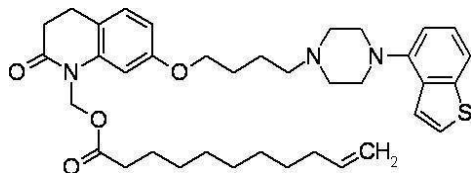
【0609】

実施例114

ウンデカ-10-エン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0610】

【化189】



30

【0611】

実施例48と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.40 (m, 10H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.36 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.64-2.76 (m, 6H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 4H), 3.99 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 5.73-5.86 (m, 1H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=7.9$, 7.9Hz , 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)

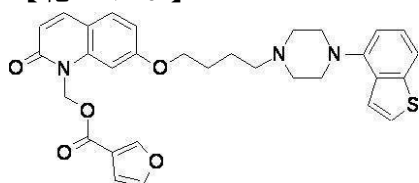
【0612】

実施例115

フラン-3-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0613】

【化190】



50

【0614】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.81 (m, 2H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.52 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62-2.78 (m, 4H), 3.11-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.51 (brs, 2H), 6.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H)

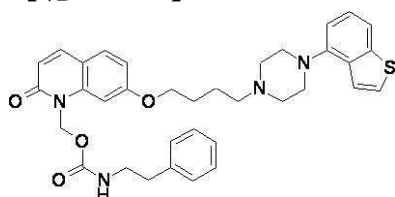
【0615】

実施例116

N-フェネチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0616】

【化191】



【0617】

実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.82 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.77 (4H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.13-3.26 (4H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.32 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.12-7.34 (7H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

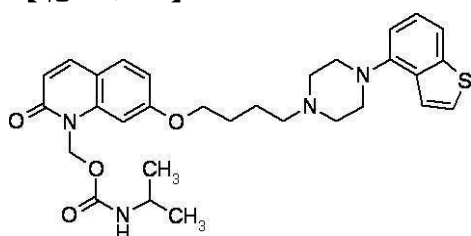
【0618】

実施例117

N-イソプロピルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0619】

【化192】



【0620】

実施例10と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.72-1.82 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66-2.78 (4H, m), 3.12-3.26 (4H, m), 3.78-3.90 (1H, m), 4.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0621】

実施例118

10

20

30

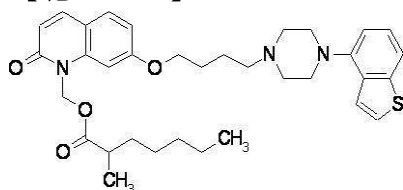
40

50

2-メチルヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0622】

【化193】



10

【0623】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17-1.30 (m, 6H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.43-2.58 (m, 3H), 2.66-2.79 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.35 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

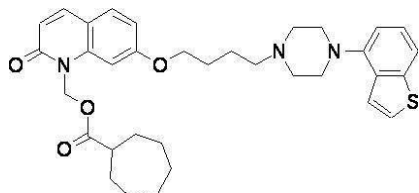
【0624】

実施例119

シクロヘプタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0625】

【化194】



30

【0626】

実施例22と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37-1.58 (m, 6H), 1.62-1.81 (m, 6H), 1.84-1.97 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

【0627】

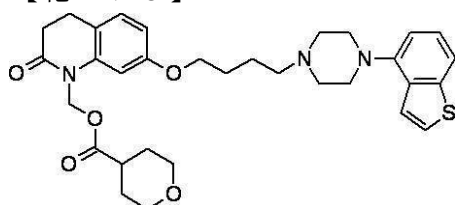
実施例120

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

40

【0628】

【化195】



50

【 0 6 2 9 】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.90 (m, 8H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 4H), 5.94 (brs, 2H), 6.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.2$, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)

【 0 6 3 0 】

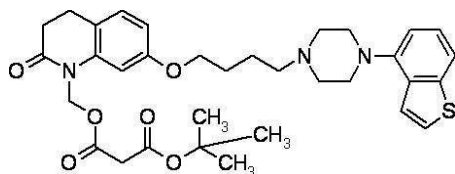
実施例 1 2 1

マロン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル tert-ブチル エステルの合成

10

【 0 6 3 1 】

【 化 1 9 6 】



【 0 6 3 2 】

20

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 6H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.96 (brs, 2H), 6.00 (dd, $J = 2.3$, 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

【 0 6 3 3 】

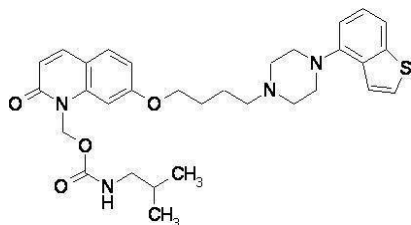
実施例 1 2 2

N-イソブチルカルバミン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

30

【 0 6 3 4 】

【 化 1 9 7 】



【 0 6 3 5 】

40

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86-0.93 (6H, m), 1.69-1.82 (3H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.78 (4H, m), 3.03 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.13-3.25 (4H, m), 4.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.32 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【 0 6 3 6 】

実施例 1 2 3

4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-

50

【 0 6 4 4 】

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.82 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.78 (4H, m), {2.84 (s), 2.97 (s) total 3H (1:1)}, 3.13-3.26 (4H, m), 4.05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.31 (1H, s), 4.49 (1H, s), {6.02 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.24 (d, $J=2.5\text{Hz}$) total 1H (1:1)}, {6.17 (brs), 6.32 (brs) total 1H (1:1)}, 6.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), {7.02 (brs), 7.12 (brs) total 1H (1:1)}, {7.19 (brs), 7.36 (brs) total 1H (1:1)}, 7.24-7.31 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

10

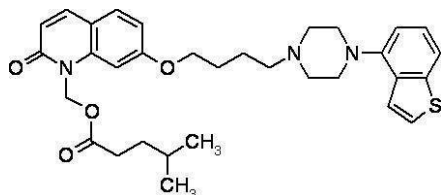
【 0 6 4 5 】

実施例 1 2 6

4-メチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 6 4 6 】

【 化 2 0 1 】



20

【 0 6 4 7 】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.50-1.62 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.66-2.79 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 6.33 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H)

30

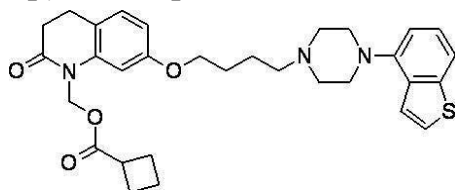
【 0 6 4 8 】

実施例 1 2 7

シクロブタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 6 4 9 】

【 化 2 0 2 】



40

【 0 6 5 0 】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.79 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.64-2.77 (m, 6H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 5H), 3.98 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.92 (brs, 2H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)

【 0 6 5 1 】

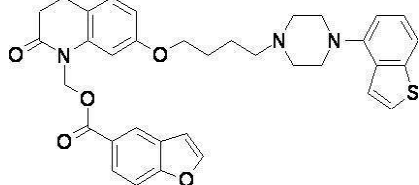
50

実施例 1 2 8

ベンゾフラン-5-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0652】

【化203】



10

【0653】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.74 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58-2.71 (m, 4H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.07-3.20 (m, 4H), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.19 (brs, 2H), 6.61 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 1.7, 8.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)

20

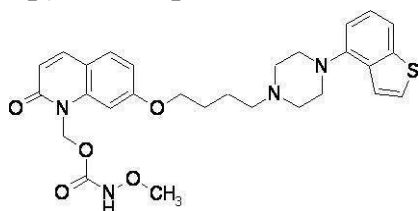
【0654】

実施例 1 2 9

N-メトキシカルバミン酸 (7- {4- [4- (ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-1-イル] ブトキシ} -2-オキソ-2H-キノリン-1-イル) メチルの合成

【0655】

【化204】



30

【0656】

実施例 1 0 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.82 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.79 (4H, m), 3.13-3.26 (4H, m), {3.51(s), 3.73 (s) total 3H (1:3)}, 4.07-4.17 (2H, m), {6.33 (s), 6.39 (s) total 2H (1:3)}, 6.48-6.53 (1H, m), 6.80-6.88 (2H, m), {7.05 (d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$) total 1H (3:1)}, 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), {7.58 (brs), 7.83 (brs) total 1H (1:3)}, 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

40

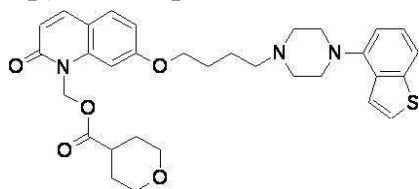
【0657】

実施例 1 3 0

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0658】

【化 2 0 5】



【 0 6 5 9】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71-1.95 (m, 8H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.93 (dt, J = 3.6, 7.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.35 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

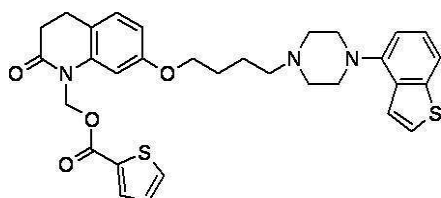
【 0 6 6 0】

実施例 1 3 1

チオフエン-2-カルボン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 6 6 1】

【化 2 0 6】



【 0 6 6 2】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.76 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62-2.76 (m, 6H), 2.85-2.92 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.14 (brs, 2H), 6.61 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 1.2, 3.8 Hz, 1H)

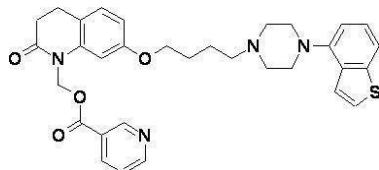
【 0 6 6 3】

実施例 1 3 2

ニコチン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジーン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【 0 6 6 4】

【化 2 0 7】



【 0 6 6 5】

実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.76 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61-2.78 (m, 6H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.19 (brs, 2H), 6.62 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (ddd, $J = 2.0, 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 9.21-9.25 (m, 1H)

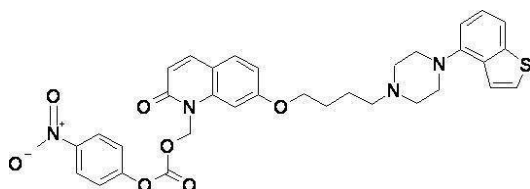
【0666】

実施例 133

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル 4-ニトロフェニル エステルの合成

【0667】

【化208】



【0668】

窒素雰囲気下 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (2.0 g) を無水 THF (40 ml) に懸濁させ、約 55% 油性水素化ナトリウム (0.22 g) を加えた。混合物を窒素雰囲気下、30 分間還流した。得られた溶液を -70°C に冷却し、クロロメチル-4-ニトロフェニルカーボネート (1.50 g) の無水 THF 溶液 (20 ml) をカニューレを用いて加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、淡黄色アモルファス化合物として、成分 (R_f 値: 0.62、酢酸エチル、0.67 g) を得た。得られた化合物をさらに精製することなく次の反応工程に用いた。

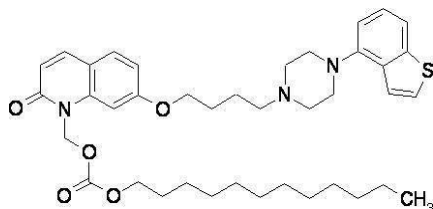
【0669】

実施例 134

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ドデシル エステルの合成

【0670】

【化209】



【0671】

窒素雰囲気下 1-ドデカノール (0.10 g) を無水 THF (5 ml) に溶かし、氷冷攪拌下約 55% 油性水素化ナトリウム (25 mg) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌後、再び氷冷した。この混合物に、実施例 133 で調製した炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル 4-ニトロフェニル エステル (0.33 g) の無水 THF 溶液 (5 ml) をカニューレを用いて加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、氷冷しながら 2 時間、引き続き室温で 1 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製して無色油状物として標記化合物 (0.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.17-1.38 (18H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.69-2.78 (4H, m), 3.16-3.24 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.35 (2H, brs), 6.50 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

【0672】

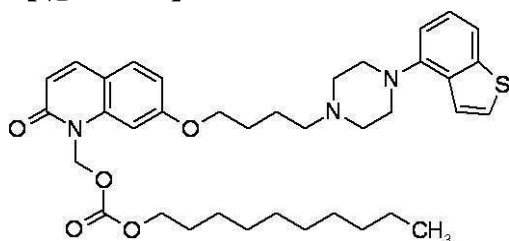
実施例 135

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル デシル エステルの合成

10

【0673】

【化210】



20

【0674】

WO 2006/112464 (実施例 1) と同様にして合成した 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例 5 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.17-1.38 (14H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.81 (4H, m), 3.12-3.26 (4H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.35 (2H, brs), 6.50 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

30

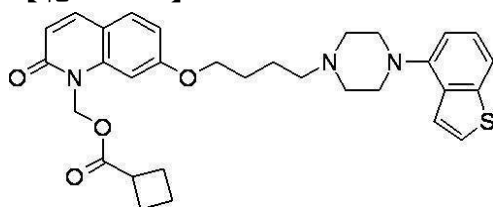
【0675】

実施例 136

シクロブタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0676】

【化211】



40

【0677】

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.84 (m, 2H), 1.84-2.05 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.12-3.26 (m, 5H), 4.08 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 6.34 (brs, 2H), 6.52 (d, $J = 9.5\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H)

50

z, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

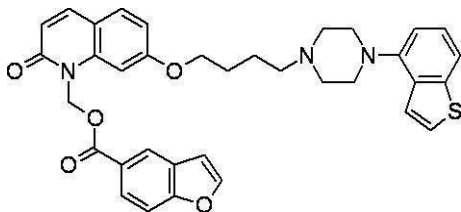
【0678】

実施例 137

ベンゾフラン-5-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0679】

【化212】



10

【0680】

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.78 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.59-2.74 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.61 (brs, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H)

20

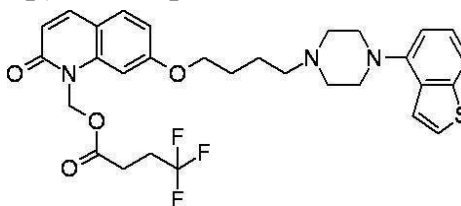
【0681】

実施例 138

4, 4, 4-トリフルオロ酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0682】

【化213】



30

【0683】

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.82 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.43-2.58 (m, 4H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 4H), 3.14-3.26 (m, 4H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.36 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H)

40

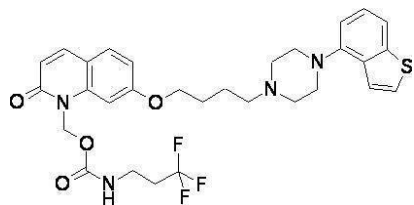
【0684】

実施例 139

N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0685】

【化 2 1 4】



【0 6 8 6】

実施例 1 3 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.95 (4H, m), 2.30-2.44 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65-2.82 (4H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.48 (2H, dt, $J=6.5\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 4.04-4.14 (2H, m), 5.32-5.39 (1H, m), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

10

【0 6 8 7】

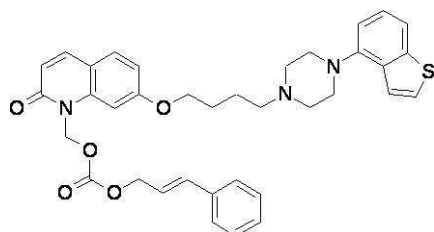
実施例 1 4 0

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル (E)-3-フェニル-アリル エステルの合成

【0 6 8 8】

【化 2 1 5】

20



【0 6 8 9】

実施例 1 3 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.80 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63-2.77 (4H, m), 3.12-3.24 (4H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.34 (1H, dd, $J=1.0\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 4.83 (1H, dd, $J=1.0\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 6.16-6.30 (1H, m), 6.38 (2H, brs), 6.50 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=9.5\text{Hz}$), 6.57-6.70 (1H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.87 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, brs), 7.20-7.46 (9H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=3.5\text{Hz}$, $J=9.5\text{Hz}$)

30

【0 6 9 0】

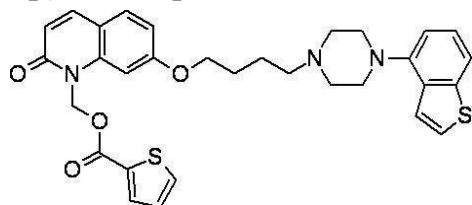
実施例 1 4 1

チオフェン-2-カルボン酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

40

【0 6 9 1】

【化 2 1 6】



【0 6 9 2】

実施例 2 2 と同様にして標記化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.82 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.52-6.60 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 3.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 1.2, 3.8$ Hz, 1H)

【0693】

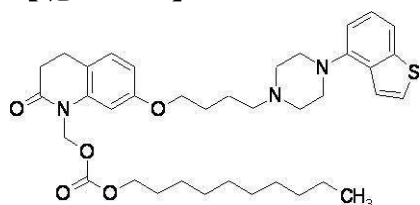
実施例 142

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
デシル エステルの合成

10

【0694】

【化217】



【0695】

20

実施例 5 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19-1.41 (14H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64-2.77 (6H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.94 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}, J=8.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.40-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

【0696】

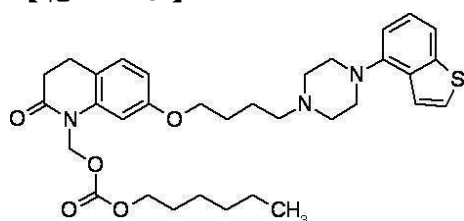
実施例 143

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
ヘキシル エステルの合成

30

【0697】

【化218】



40

【0698】

実施例 14 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.20-1.90 (12H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.60-2.80 (6H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.20 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.18 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

【0699】

実施例 144

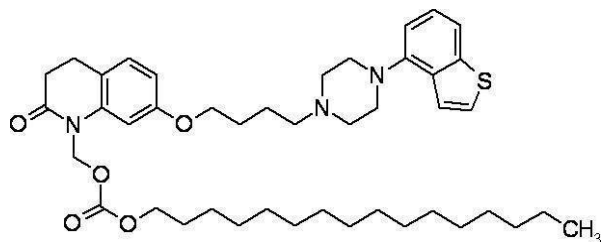
炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブト

50

キシ] - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステル
ヘキサデシル エステルの合成

【0700】

【化219】



10

【0701】

実施例14と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.90 (32H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.78 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.20 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

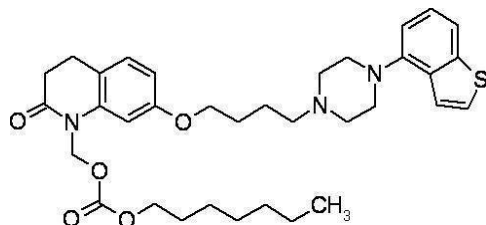
【0702】

実施例145

炭酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステル
ヘプチル エステルの合成

【0703】

【化220】



30

【0704】

実施例14と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.22-1.40 (6H, m), 1.52-1.90 (8H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.78 (6H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.20 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

【0705】

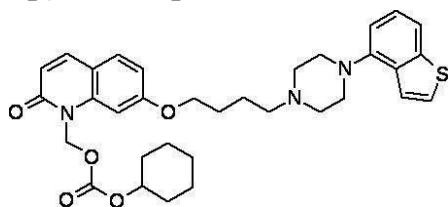
実施例146

炭酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステル シクロヘキシル エステルの合成

【0706】

40

【化 2 2 1】



【 0 7 0 7 】

WO2006/112464（実施例1）と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンを用いて実施例5と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.28 (1H, m), 1.29-1.41 (2H, m), 1.42-1.57 (3H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.84-1.98 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 2.64-2.80 (4H, m), 3.12-3.26 (4H, m), 4.09 (2H, t, J=6.0Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 6.34 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.5Hz), 6.89 (1H, d, J=7.5Hz), 6.92 (1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, d, J=9.5Hz)

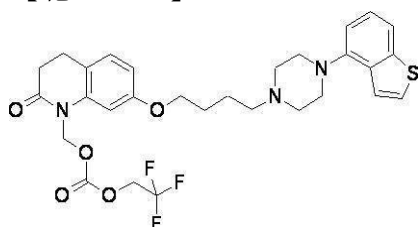
【 0 7 0 8 】

实施例 147

炭酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル 2, 2, 2-トリフルオロエチル エステルの合成

【 0 7 0 9 】

【化 2 2 2】



【 0 7 1 0 】

実施例 5 と同様にして標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.79 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.63-2.76 (6H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz), 4.55 (2H, q, J=8.0Hz), 6.00 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.5Hz, 8.0Hz), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=5.5Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz)

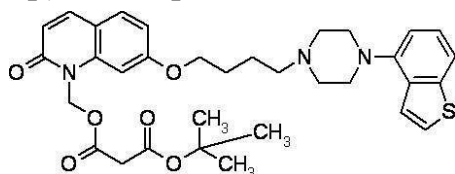
【 0 7 1 1 】

实施例 148

マロン酸 7-〔4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ〕-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル tert-ブチル エステルの合成

【 0 7 1 2 】

【化 2 2 3】



【 0 7 1 3 】

実施例 22 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (s, 9H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.67-2.79 (m, 4H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.37 (brs, 2H), 6.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)

【0714】

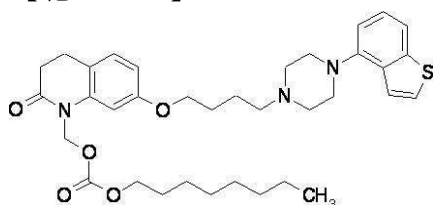
実施例 149

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
オクチル エステルの合成

10

【0715】

【化224】



【0716】

20

実施例 14 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.40 (8H, m), 1.60-1.90 (8H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.78 (6H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.20 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.3, 8.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

【0717】

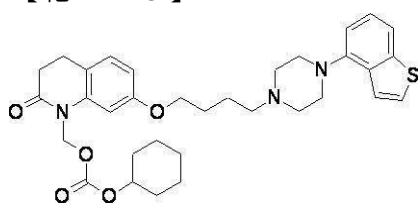
実施例 150

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
シクロヘキシル エステルの合成

30

【0718】

【化225】



【0719】

実施例 5 と同様にして標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.28 (1H, m), 1.29-1.41 (2H, m), 1.43-1.58 (3H, m), 1.68-1.79 (4H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.64-2.77 (6H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.62-4.71 (1H, m), 5.94 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, 8.5 Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

【0720】

実施例 151

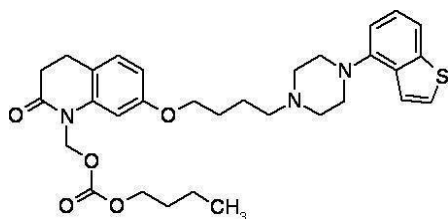
炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

50

ブチル エステルの合成

【0721】

【化226】



【0722】

10

実施例5と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.60-1.90 (6H, m), 2.52 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.76 (6H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 3.16-3.26 (4H, br), 4.00 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 5.94 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=2.3, 8.2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz)

【0723】

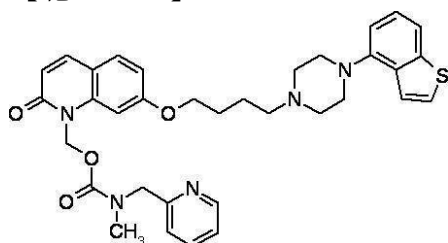
実施例152

N-メチル-N-ピリジン-2-イルメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

20

【0724】

【化227】



30

【0725】

実施例14と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.81 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.64-2.78 (4H, m), {2.91 (s), 3.06 (s) total 3H (1:1)}, 3.13-3.25 (4H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.47 (1H, s), 4.65 (1H, s), 6.37 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), {6.48 (d, $J=9.5$ Hz), 6.53 (d, $J=9.5$ Hz) total 1H (1:1)}, 6.78-6.97 (2H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 7.52-7.68 (3H, m), {8.38 (d, $J=4.5$ Hz), 8.54 (d, $J=4.5$ Hz) total 1H (1:1)}

【0726】

実施例153

チオモルホリン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

40

【0727】

【0734】

参考例18で得られた7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(0.4g)のDMF(10ml)溶液に、37%ホルマリン水溶液(1.5ml)とトリエチルアミン(0.02ml)を加え、80℃で10時間加熱した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンと7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンの混合物(0.46g、1:3)を得た。

アモルファス：無色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27 (1.5H, s), 1.29 (4.5H, s), 1.68-1.78 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 2.46 (1.5H, s), 2.48 (0.5H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.72 (4H, m), 3.19 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.41 (0.5H, s), 6.36 (0.75H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.58 (0.75H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 6.64 (0.25H, dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (1.25H, m), 7.17 (0.75H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18 (0.25H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.32 (0.75H, brs)

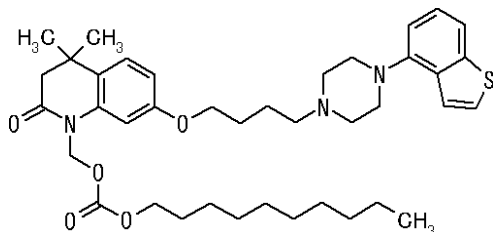
【0735】

実施例156

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル デシル エステルの合成

【0736】

【化231】



【0737】

実施例155で得られた7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンとの混合物である7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ヒドロキシメチル-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(460mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁させ、ピリジン(0.06ml)、クロロギ酸デシル(103mg)を加え、氷冷下、4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)により精製して、炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル デシル エステル(108mg)を得た。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.40 (20H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.50-2.56 (4H, m), 2.73 (4H, m), 3.20 (4H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.99 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

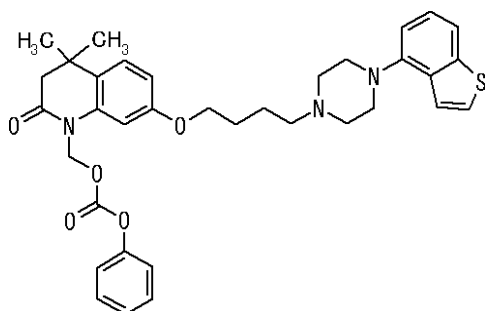
【0738】

実施例 157

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステルの合成

【0739】

【化232】



10

【0740】

参考例 18 で得られた 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (0.38 g) の THF (10 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム (40 mg) を加え、0.5 時間加熱還流した。その後、氷冷攪拌下、クロロメチル フェニルカルボナート (0.23 g) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1) により精製して、炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステル (130 mg) を得た。

20

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.68-1.90 (4H, m), 2.46-2.56 (2H, m), 2.57 (2H, s), 2.68-2.78 (4H, br), 3.14-3.24 (4H, br), 4.02 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.11 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J=2.4, 8.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.16-7.46 (9H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

30

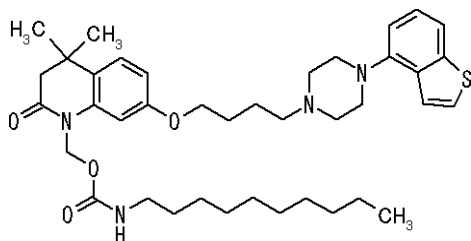
【0741】

実施例 158

N-デシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステルの合成

【0742】

【化233】



40

【0743】

参考例 18 で得られた 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (0.21 g) の THF (10 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム

50

(27 mg)を加え、0.5時間加熱還流した。その後、氷冷攪拌下、クロロメチルフェニルカルボナート(0.17 g)のTHF(1 ml)溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣のTHF(10 ml)溶液に、デシルアミン(0.5 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷攪拌下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)により精製して、N-デシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル(126 mg)を得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.18-1.34 (20H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.48-2.56 (4H, m), 2.66-2.78 (4H, br), 3.12-3.24 (6H, m), 4.01 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 4.76-4.84 (1H, m), 5.96 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=2.3, 8.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

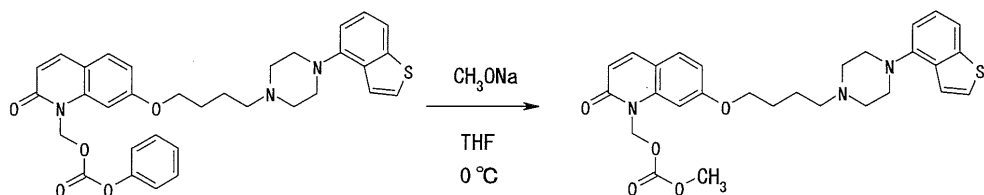
【0744】

実施例163

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル メチル エステルの合成

【0745】

【化234】



【0746】

n-ヘキシルアルコール(50.5 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム(18 mg)を少しずつ加え、これを同温度で0.5時間攪拌後、炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステル(240 mg)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、氷冷攪拌下で、ナトリウムメトキシド(30 mg)を加え、3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル メチル エステル(42 mg)を得た。

油状物：無色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.72-1.84 (2H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.68-2.80 (4H, br), 3.14-3.26 (4H, br), 3.83 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

【0747】

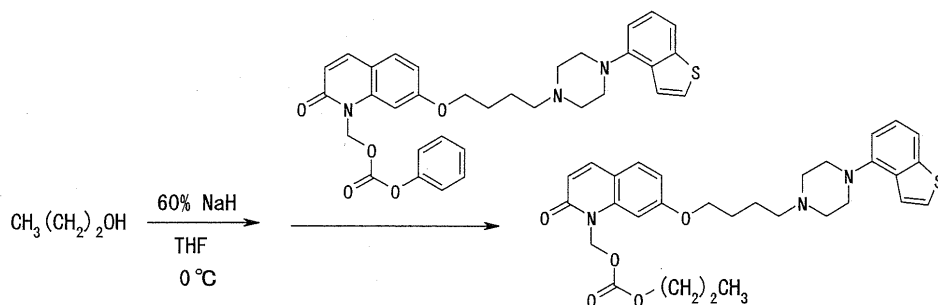
実施例165

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

キシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステル プロピル エステルの合成

【0748】

【化235】



10

【0749】

実施例175と同様の方法で無色の油状物として化合物得た（収率 78 mg、27.5%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.58-1.84 (4H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.66-2.80 (4H, br), 3.14-3.28 (4H, br), 4.09 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.15 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.34 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.5 Hz)

20

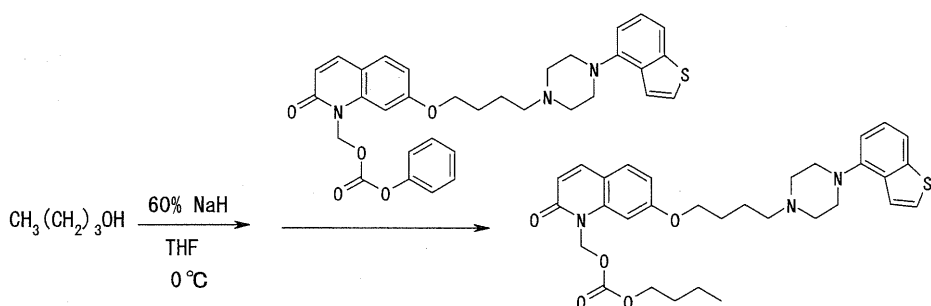
【0750】

実施例168

炭酸 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] - 2 - オキソ - 2 H - キノリン - 1 - イルメチル エステル ブチル エステルの合成

【0751】

【化236】



40

【0752】

実施例175と同様の方法で無色の油状物として化合物を得た（収率 47 mg、14.3%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.68-2.80 (4H, br), 3.16-3.26 (4H, br), 4.06-4.15 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5 Hz)

【0753】

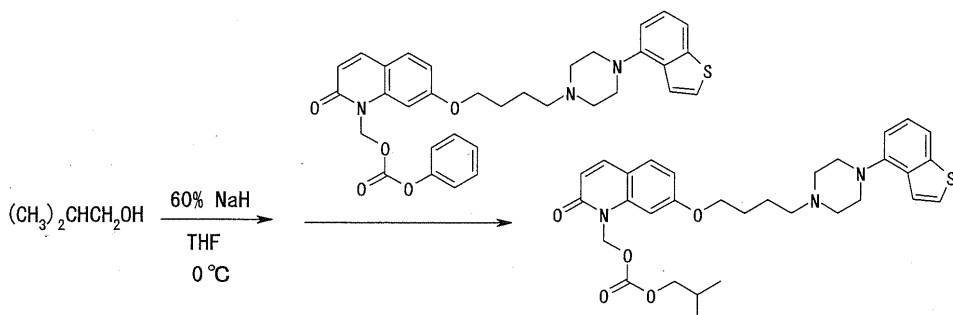
50

実施例 170

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル イソブチル エステルの合成

【0754】

【化237】



10

【0755】

実施例 175 と同様の方法で無色の油状物として化合物を得た (収率 48 mg、14.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.94 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 1.70-2.04 (5H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.66-2.80 (4H, br), 3.14-3.24 (4H, br), 3.98 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.35 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

20

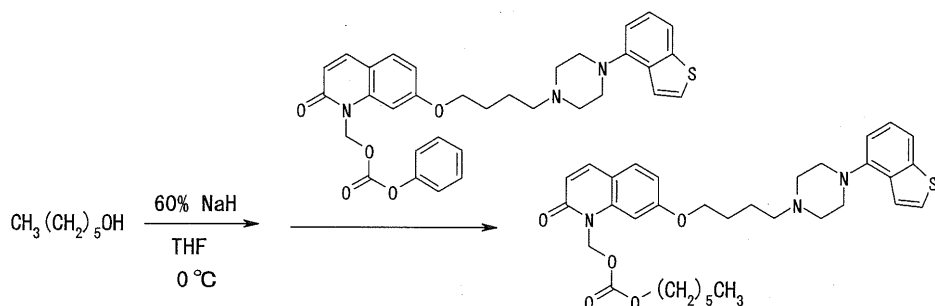
【0756】

実施例 175

炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ヘキシル エステルの合成

【0757】

【化238】



30

【0758】

n-ヘキシルアルコール (50.5 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム (18 mg) を少しずつ加え、これを同温度で0.5時間攪拌後、炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル フェニル エステル (240 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下し、氷冷下で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製して、炭酸 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ] -2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ヘキシル エステル (30 mg) を得た。

40

50

【0764】

実施例175と同様の方法で無色のアモルファス状化合物を得た（収率 33mg、9.3%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.20-1.40 (22H, m), 1.55-1.95 (6H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.68-2.80 (4H, br), 3.15-3.25 (4H, br), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.18 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

【0765】

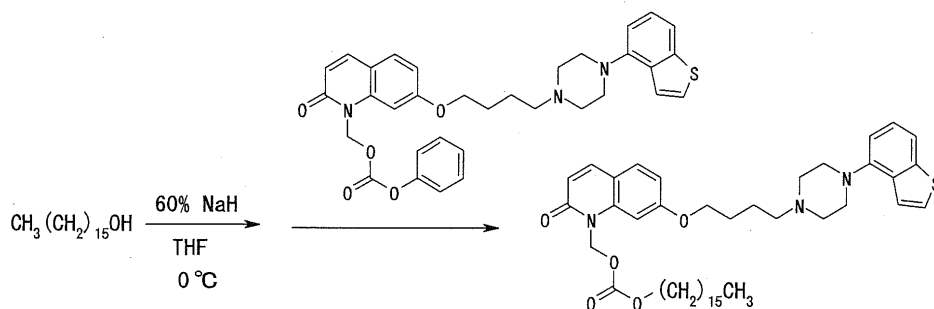
10

実施例180

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ヘキサデシル エステルの合成

【0766】

【化241】



20

【0767】

実施例175と同様の方法で無色のアモルファス状化合物を得た（収率 48mg、15%）。

30

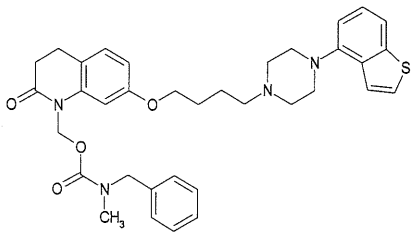
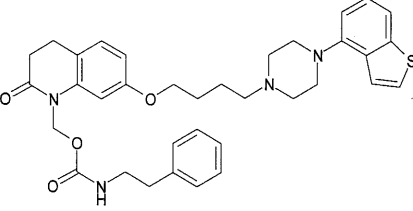
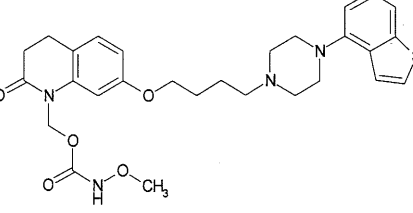
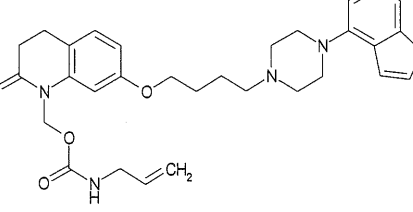
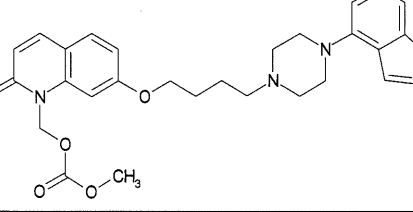
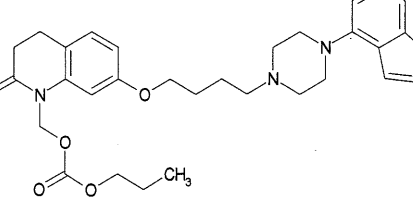
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.38 (26H, m), 1.60-1.96 (6H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.70-2.80 (4H, br), 3.16-3.24 (4H, br), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.18 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

【0768】

上記実施例と同様にして、下記表1に記載の化合物を合成することが出来る。

【0769】

【表 1 - 1】

実施例	構造式	
159		N-ベンジル-N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
160		N-フェネチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
161		(7-[4-[4-(ベンゾ[b]チオフエン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)メチル N-メトキシカルバメート
162		N-アリルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
163		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル メチル エステル
164		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル プロピル エステル

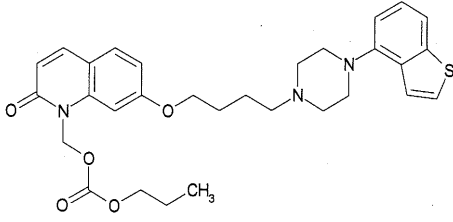
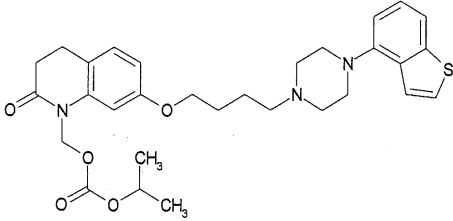
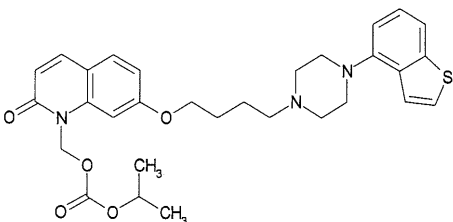
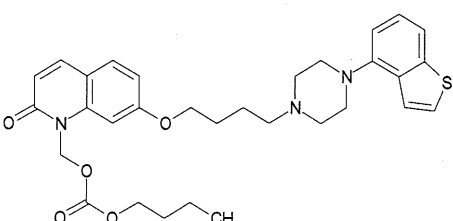
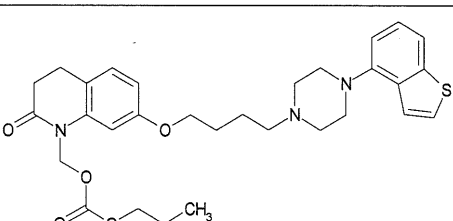
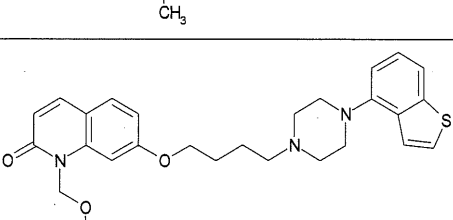
10

20

30

40

【表 1 - 2】

165		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル プロピル エステル
166		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル イソプロピル エステル
167		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル イソプロピル エステル
168		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル ブチル エステル
169		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル イソブチル エ ステル
170		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル イソブチル エステル

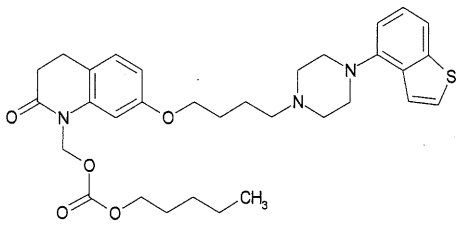
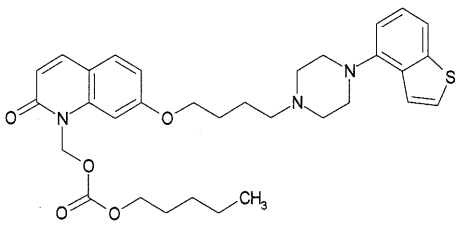
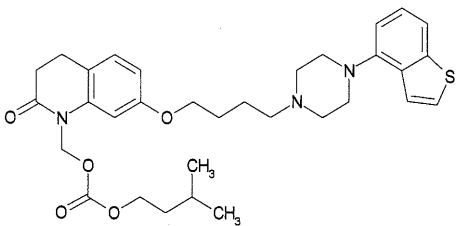
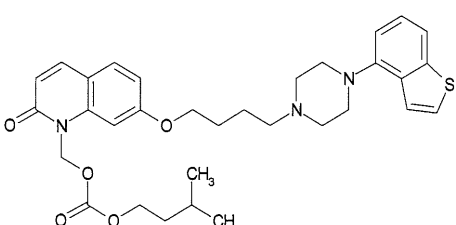
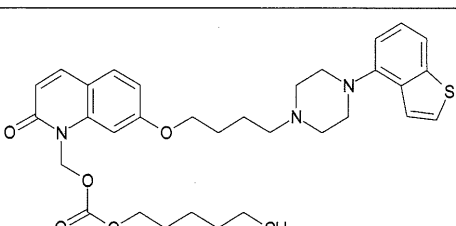
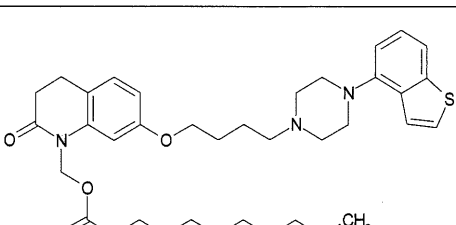
10

20

30

40

【表 1 - 3】

171		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル ペンチル エス テル
172		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル ペンチル エステル
173		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル 3-メチルブチ ル エステル
174		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル 3-メチルブチル エステル
175		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル ヘキシル エステル
176		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル ノニル エステ ル

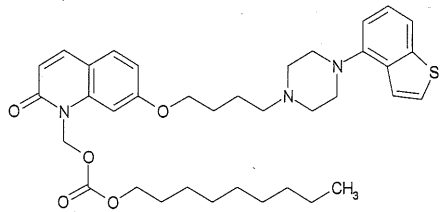
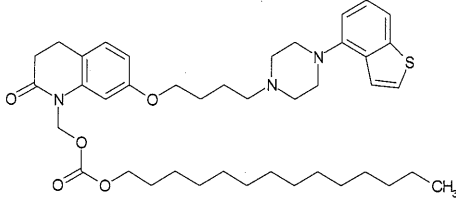
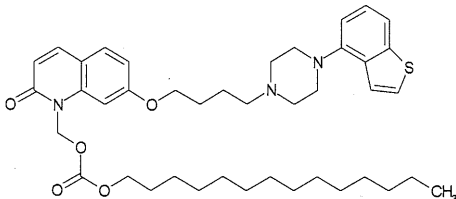
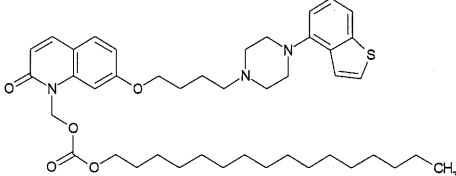
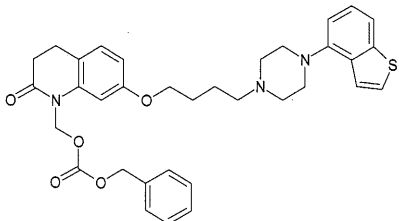
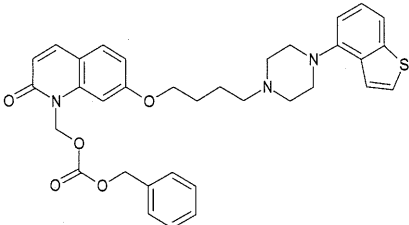
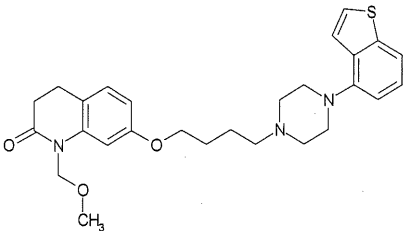
10

20

30

40

【表 1 - 4】

177		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル ノニル エステル
178		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル テトラデシル エステル
179		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル テトラデシル エステル
180		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル ヘキサデシル エステル
181		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル ベンジル エス テル
182		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル ベンジル エステル
183		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-1-メトキシメチル-3,4-ジ ヒドロ-1H-キノリン-2-オン

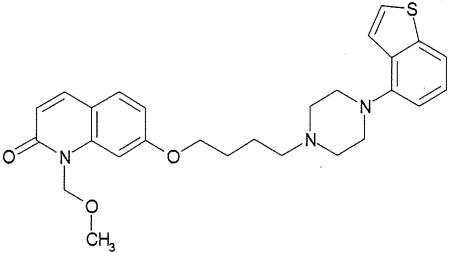
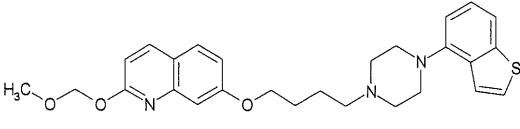
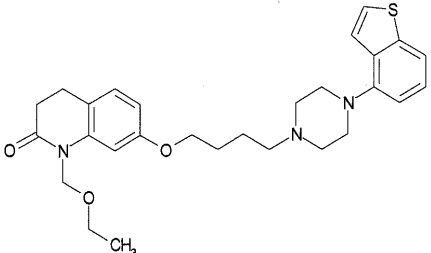
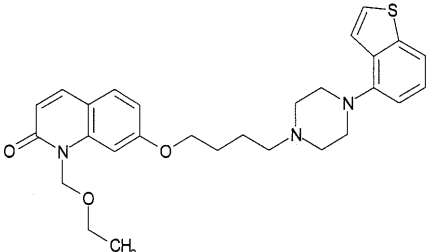
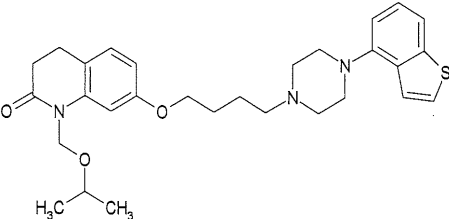
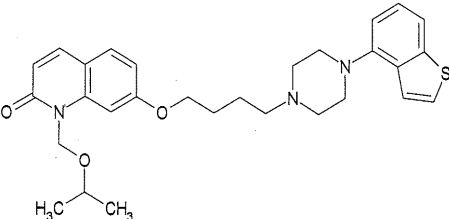
10

20

30

40

【表 1 - 5】

184		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-メトキシメチル-1H-キノリン-2-オン
185		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-メトキシメチル-1H-キノリン
186		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-エトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
187		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-エトキシメチル-1H-キノリン-2-オン
188		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-イソプロポキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
189		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-イソプロポキシメチル-1H-キノリン-2-オン

10

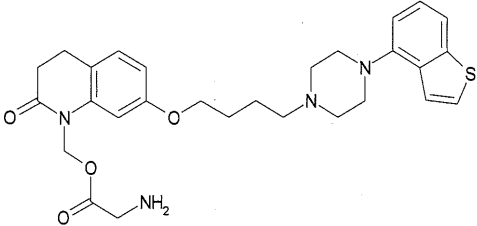
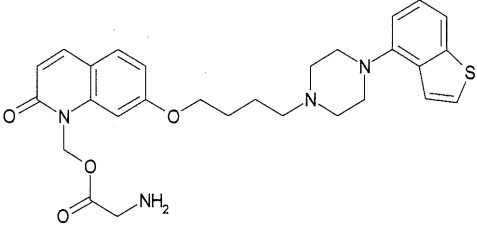
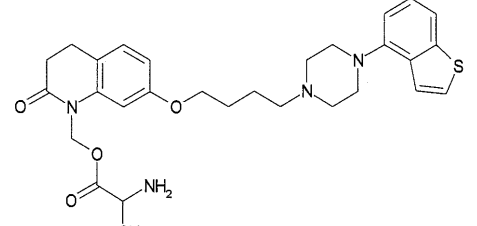
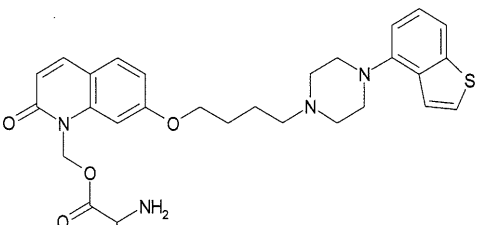
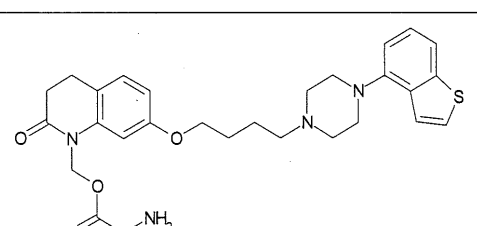
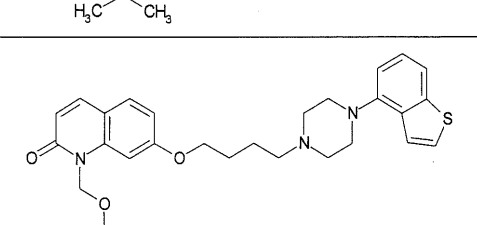
20

30

40

【 0 7 7 4 】

【表 1 - 6】

190		アミノ酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)プトキシ]-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
191		アミノ酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)プトキシ]-2-オキソ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
192		2-アミノプロピオン酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
193		2-アミノプロピオン酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-2-オキソ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
194		2-アミノ-3-メチル酪酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
195		2-アミノ-3-メチル酪酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-2-オキソ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル

10

20

30

40

【表 1 - 7】

196		2-アミノ-4-メチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
197		2-アミノ-4-メチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-2-オキソ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
198		ピロリジン-2-カルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
199		ピロリジン-2-カルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-2-オキソ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
200		カルシウム {7-[4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イル)メチル ホスフェート

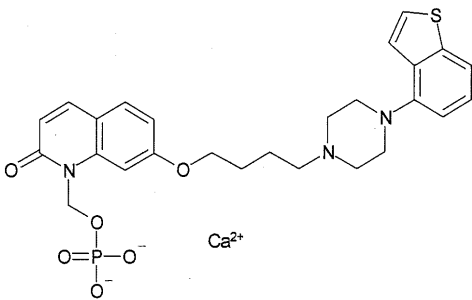
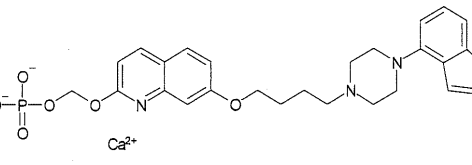
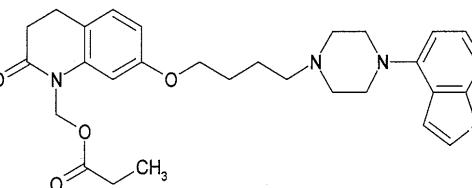
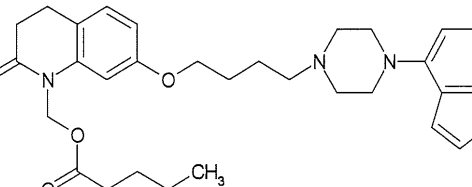
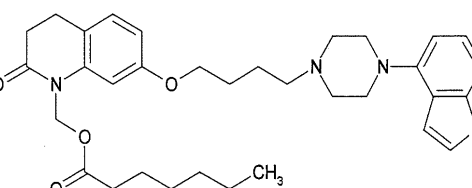
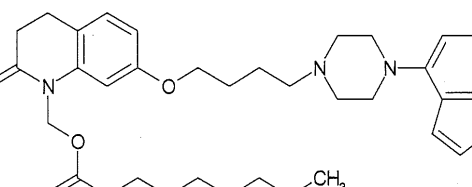
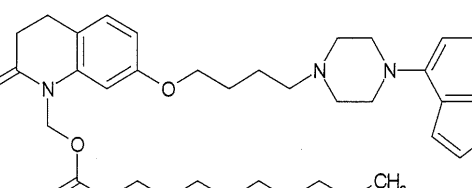
10

20

30

40

【表 1 - 8】

201		カルシウム 7-[4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル]ブトキシ)-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イル)メチル ホスフェート
202		カルシウム (7-[4-[4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル]ブトキシ]キノリン- 2-イルオキシ)メチル ホスフェ ート
203		プロピオン酸 7-[4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル]ブトキシ)-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
204		ペンタン酸 7-[4-(4-(ベンゾ[b] チオフェン-4-イル)ピペラジン- 1-イル]ブトキシ)-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
205		ヘプタン酸 7-[4-(4-(ベンゾ[b] チオフェン-4-イル)ピペラジン- 1-イル]ブトキシ)-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
206		ノナン酸 7-[4-(4-(ベンゾ[b]チ オフェン-4-イル)ピペラジン-1- イル]ブトキシ)-2-オキソ-3,4- ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル メチル エステル
207		ウンデカン酸 7-[4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル]ブトキシ)-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル

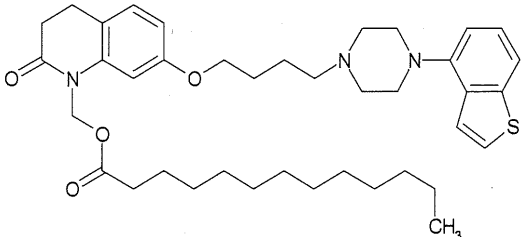
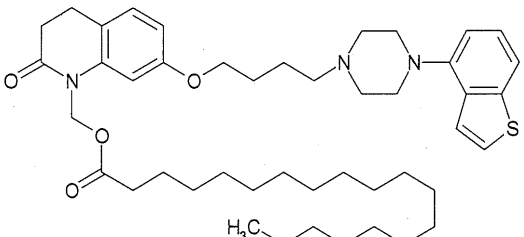
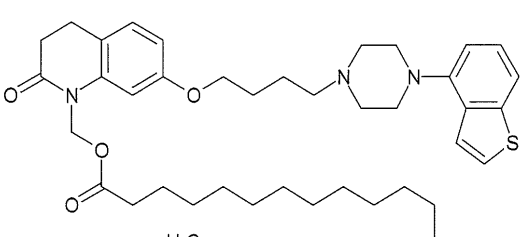
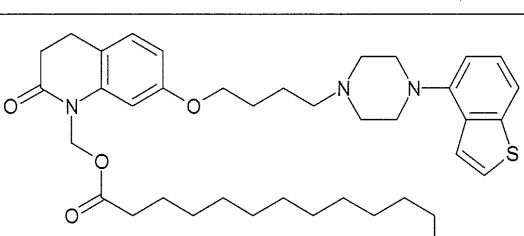
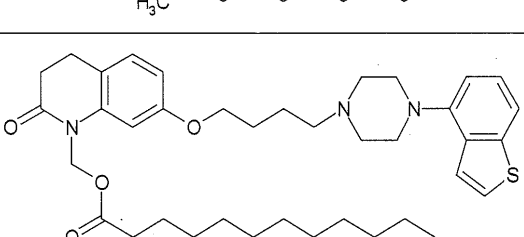
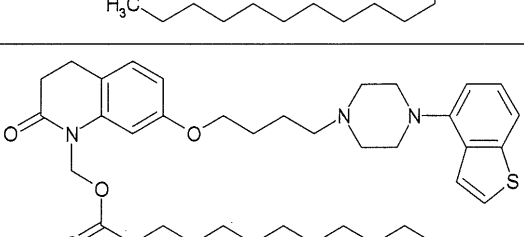
10

20

30

40

【表 1 - 9】

208		トリデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
209		ノナデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
210		ヘニコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
211		ドコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)ブトキシ]-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
212		トリコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル
213		テトラコサン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン- 1-イルメチル エステル

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

214		2,2-ジメチル酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
215		2,2-ジメチルペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
216		2,2-ジメチルドデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
217		イソ酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
218		3-メチル酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
219		デカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]エチル エステル

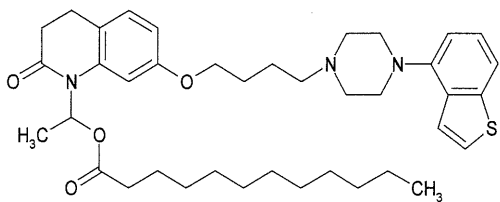
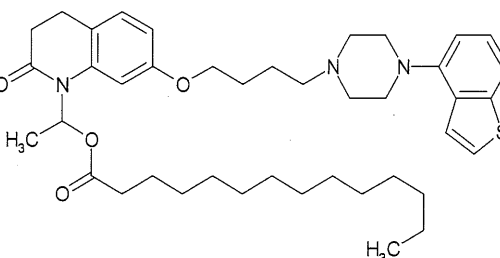
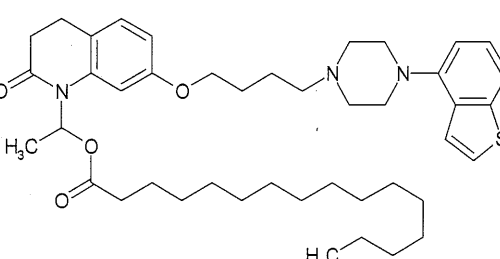
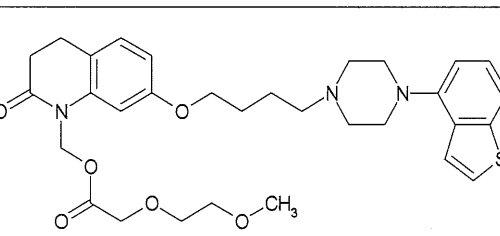
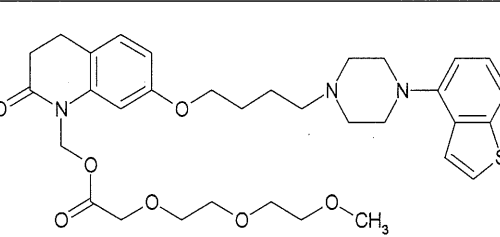
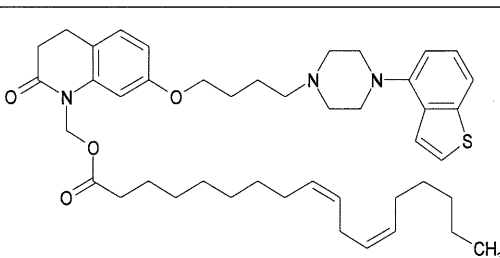
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

220		ドデカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-2-オキ ソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン -1-イル]エチル エステル
221		テトラデカン酸 1-[7-[4-(4-ベ ンゾ[b]チオフェン-4-イルピペ ラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オ キソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリ ン-1-イル]エチル エステル
222		ヘキサデカン酸 1-[7-[4-(4-ベ ンゾ[b]チオフェン-4-イルピペ ラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オ キソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリ ン-1-イル]エチル エステル
223		(2-メトキシエトキシ)酢酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
224		[2-(2-メトキシエトキシ)エトキ シ]酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チ オフェン-4-イルピペラジン-1- イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4- ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル メチル エステル
225		(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジ エン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオ フェン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジ ヒドロ-2H-キノリン-1-イルメ チル エステル

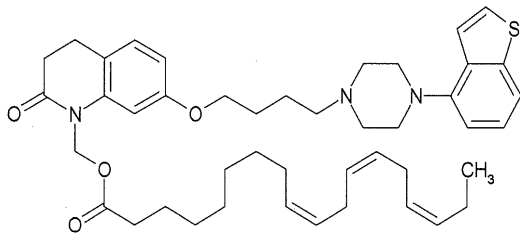
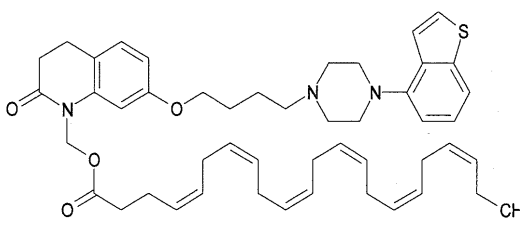
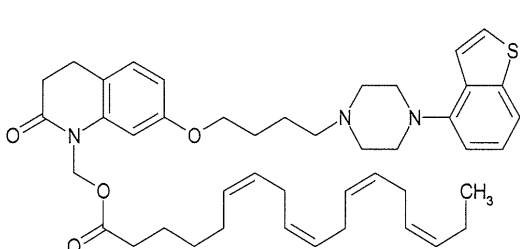
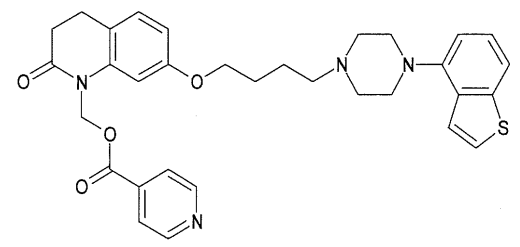
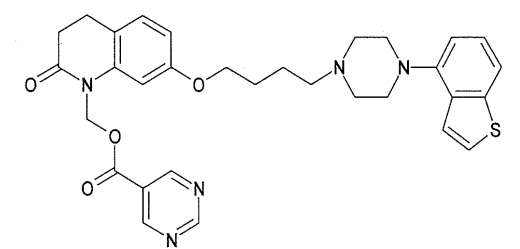
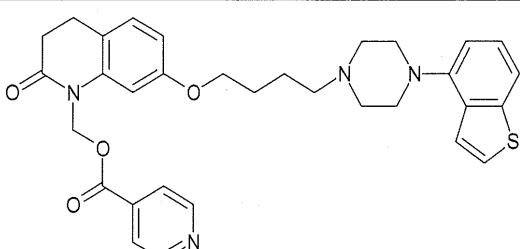
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

226		(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
227		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
228		(6Z,9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-6,9,12,15-テトラエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
229		イソニコチン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
230		ピリミジン-5-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
231		ピリダジン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

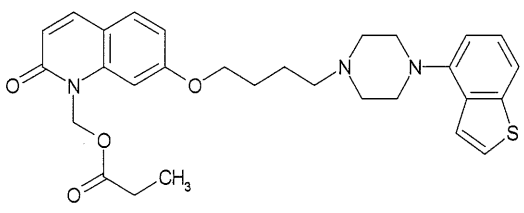
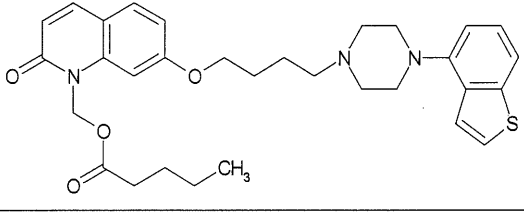
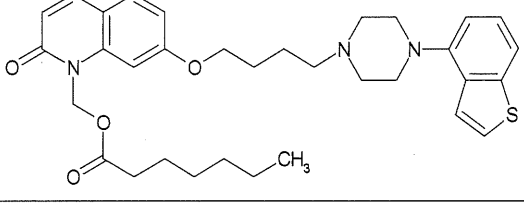
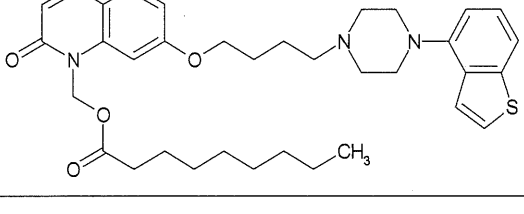
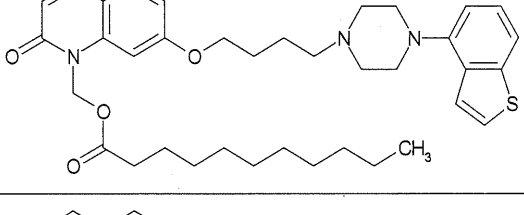
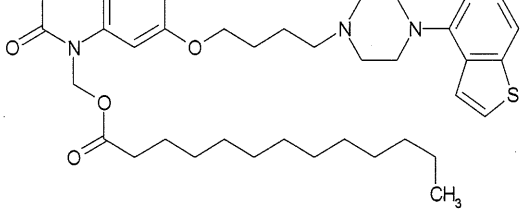
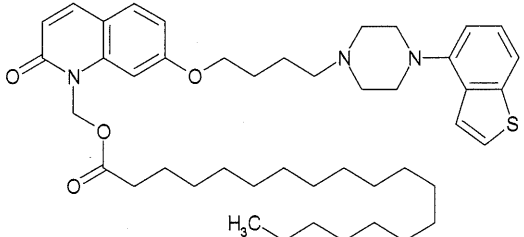
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

232		プロピオン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
233		ペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン -1-イル)プトキシ]-2-オキソ -2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
234		ヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン -1-イル)プトキシ]-2-オキソ -2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
235		ノナン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チ オフェン-4-イルピペラジン-1 -イル)プトキシ]-2-オキソ-2H -キノリン-1-イルメチル エステ ル
236		ウンデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
237		トリデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
238		ノナデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

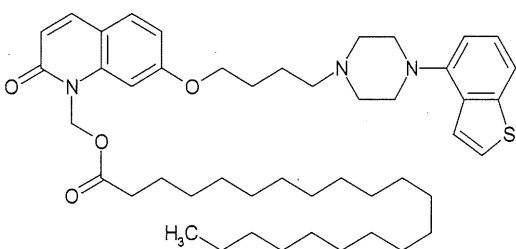
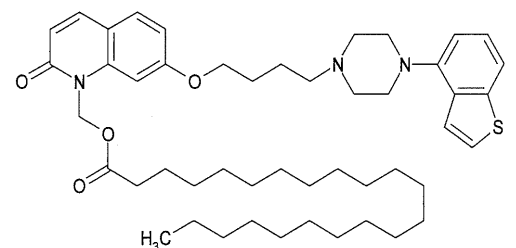
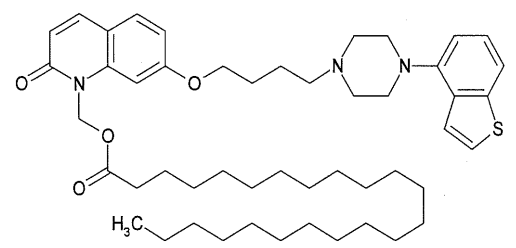
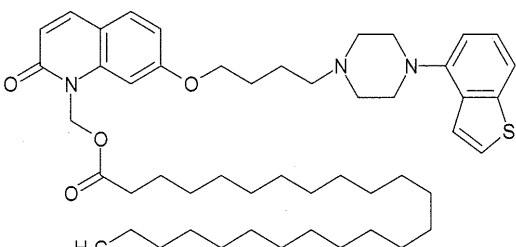
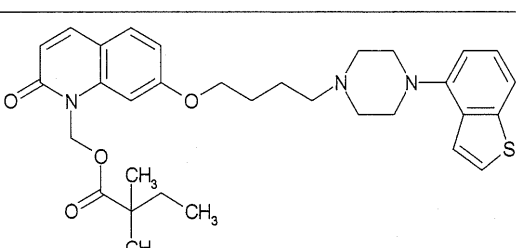
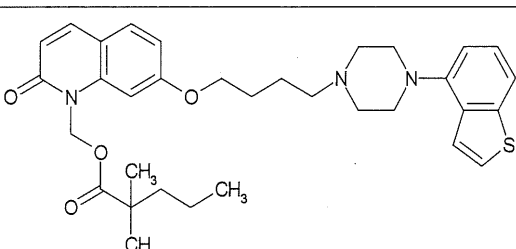
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

239		ヘニコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
240		ドコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)プトキシ]-2-オキソ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
241		トリコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
242		テトラコサン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)プトキシ]-2-オキ ソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
243		2,2-ジメチル酪酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペ ラジン-1-イル)プトキシ]-2-オ キソ-2H-キノリン-1-イルメチ ル エステル
244		2,2-ジメチルペンタン酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-2-オキソ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル

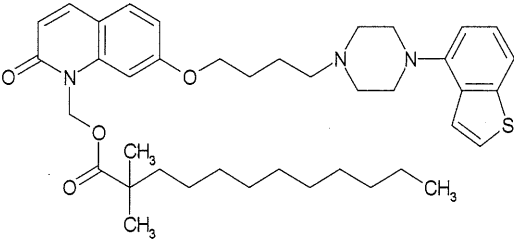
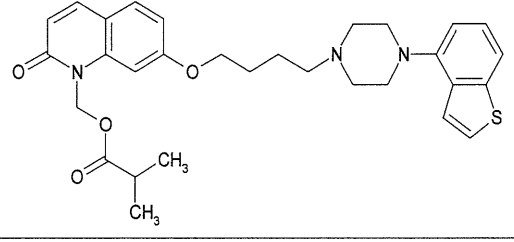
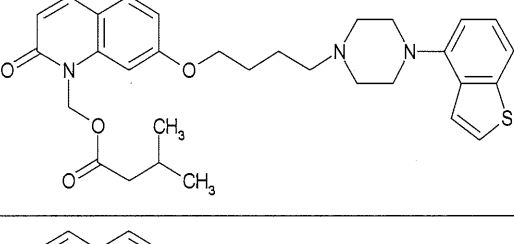
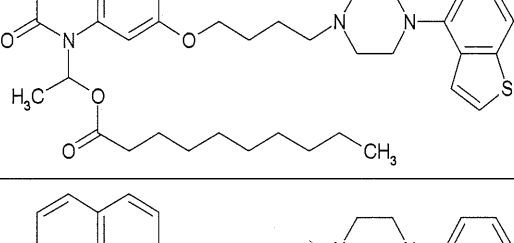
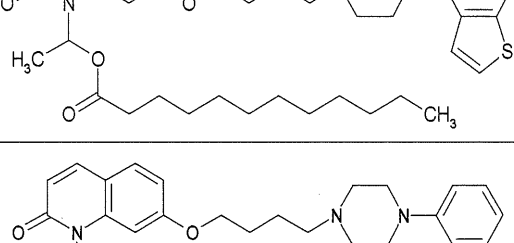
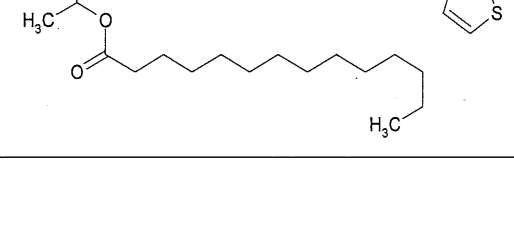
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

245		2,2-ジメチルドデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
246		イソ酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
247		3-メチル酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
248		デカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル]エチル エステル
249		ドデカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル]エチル エステル
250		テトラデカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル]エチル エステル

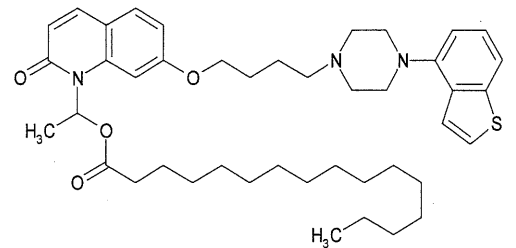
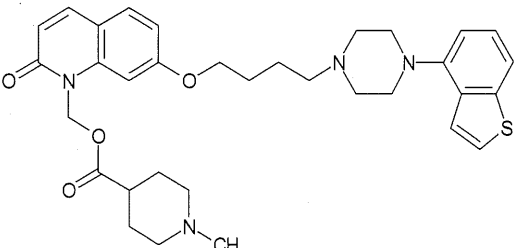
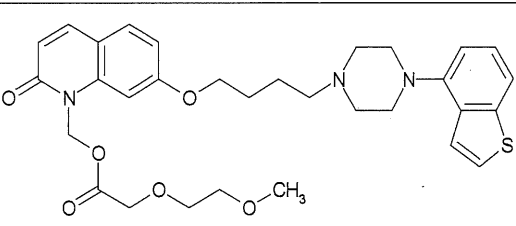
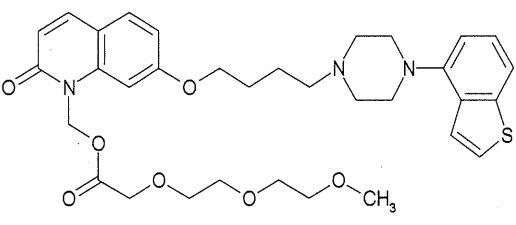
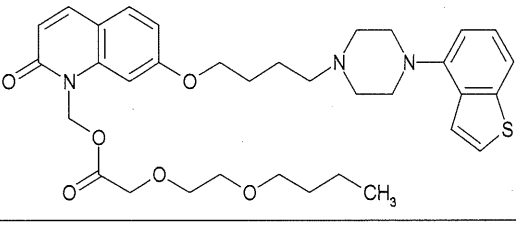
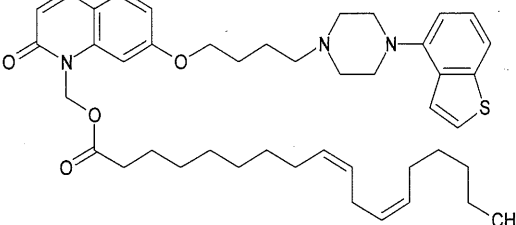
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

251		ヘキサデカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル]エチル エステル
252		1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
253		(2-メトキシエトキシ)酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
254		[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
255		(2-ブトキシエトキシ)酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
256		(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

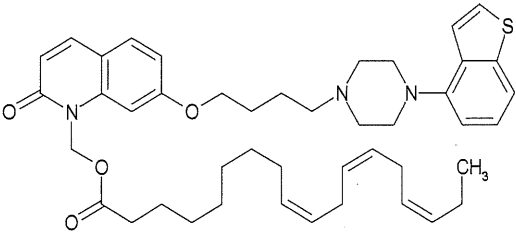
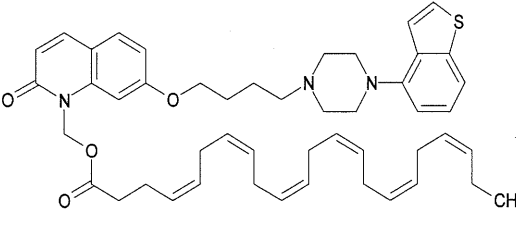
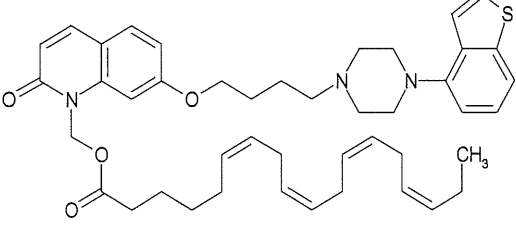
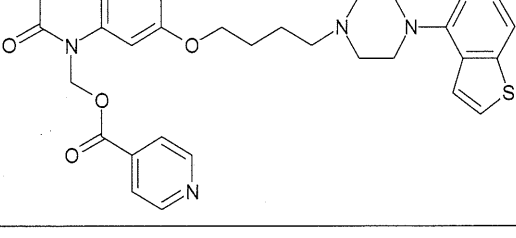
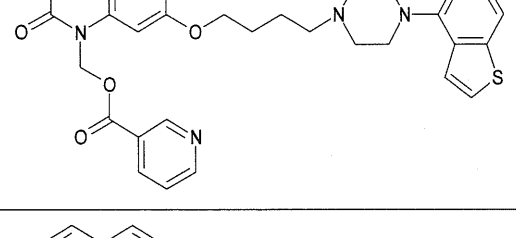
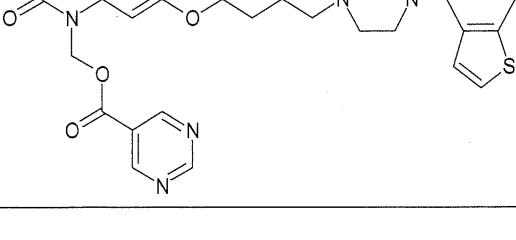
10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

257		(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
258		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
259		(6Z,9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-6,9,12,15-テトラエン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
260		イソニコチン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
261		ニコチン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
262		ピリミジン-5-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

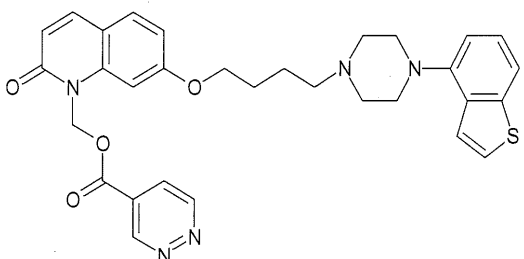
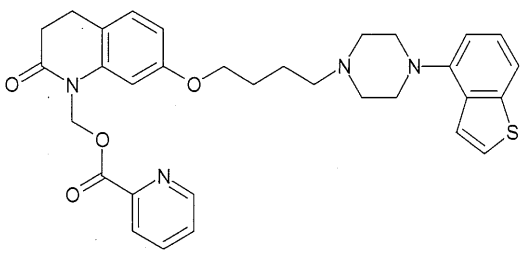
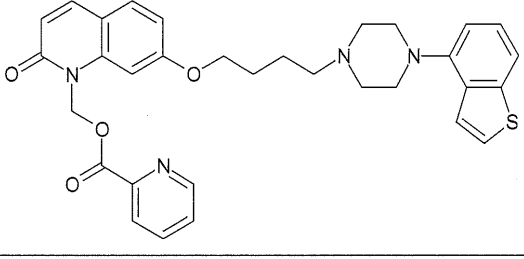
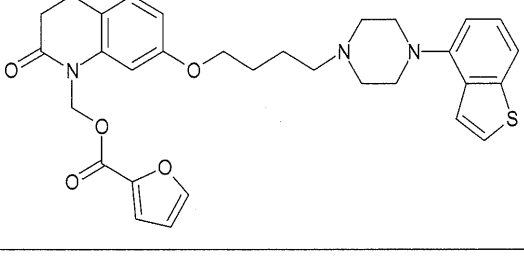
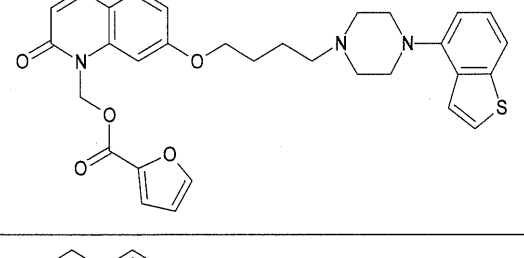
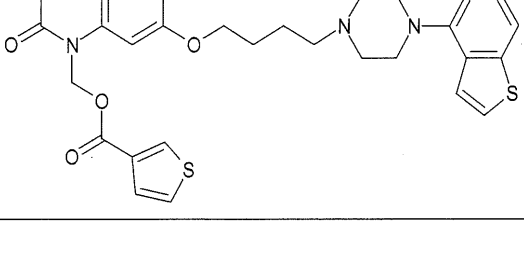
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

263		ピリダジン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
264		ピリジン-2-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
265		ピリジン-2-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
266		フラン-2-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
267		フラン-2-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
268		チオフェン-3-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

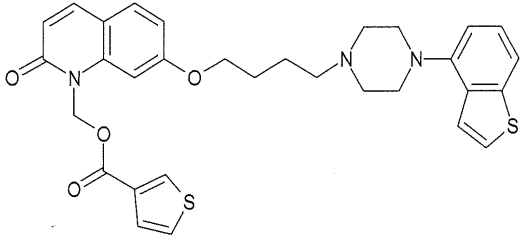
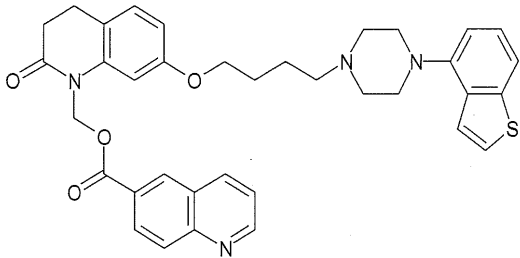
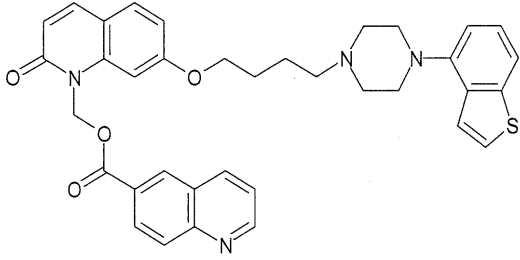
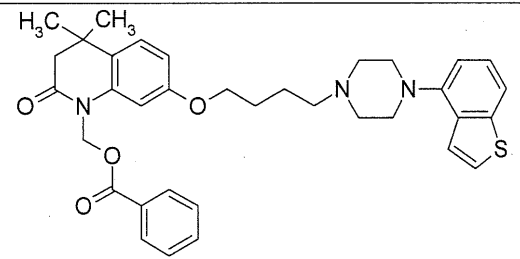
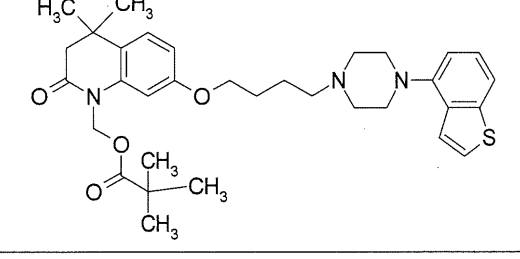
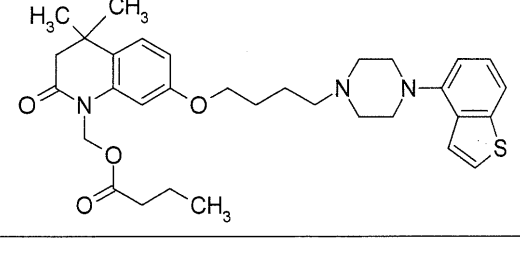
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

269		チオフエン-3-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
270		キノリン-6-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
271		キノリン-6-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
272		安息香酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
273		2,2-ジメチルプロピオン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
274		酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

10

20

30

40

【表 1 - 20】

275		フェニル酢酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
276		オクタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチ ル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
277		シクロヘキサンカルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
278		シクロペンタンカルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
279		(Z)-オクタデカ-9-エン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
280		ヘキサデカン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジ メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

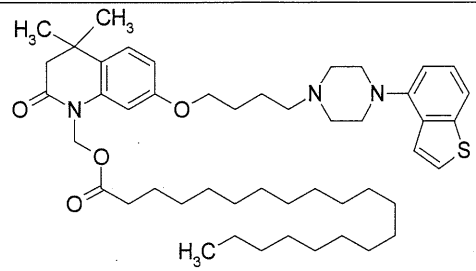
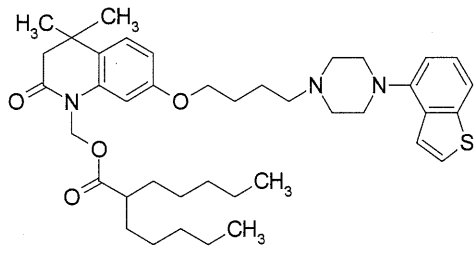
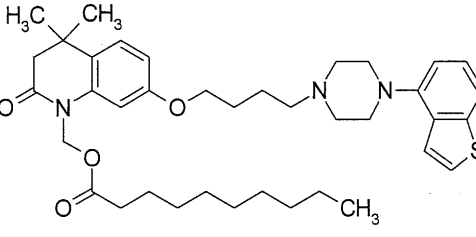
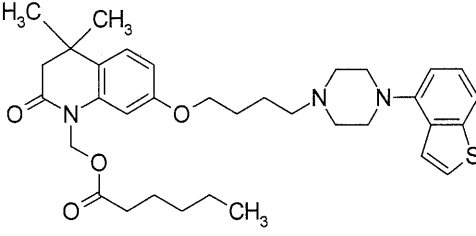
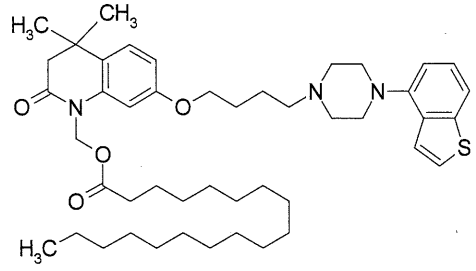
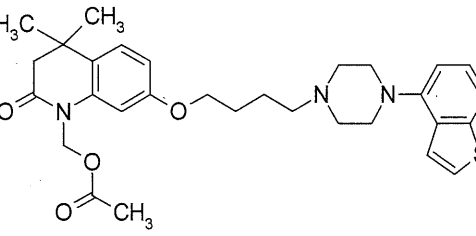
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

281		イコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
282		2-ペンチル-ヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
283		デカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
284		ヘキサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
285		オクタデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
286		酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

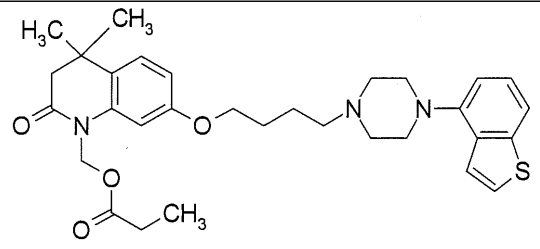
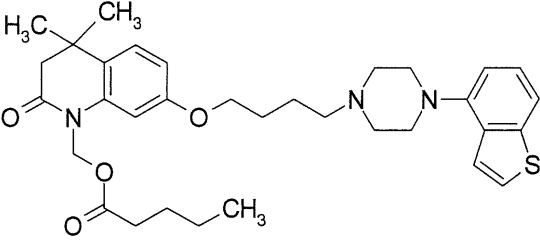
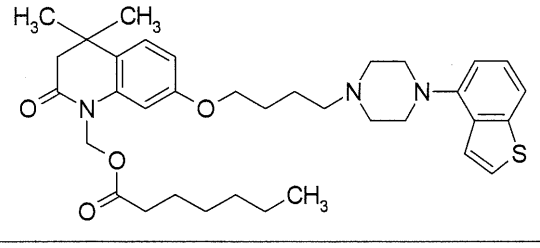
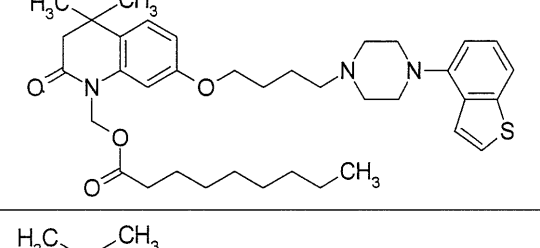
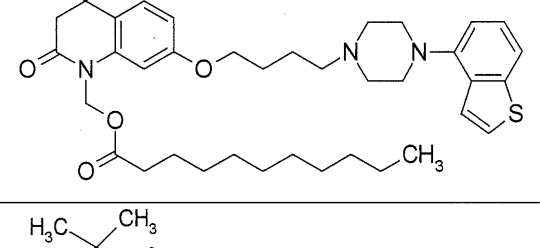
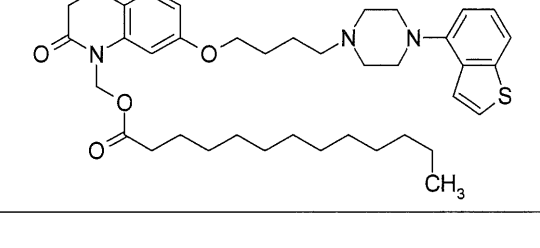
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

287		プロピオン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
288		ペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン -1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチ ル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
289		ヘプタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン -1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチ ル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
290		ノナン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チ オフェン-4-イルピペラジン-1 -イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル -2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル
291		ウンデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
292		トリデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル

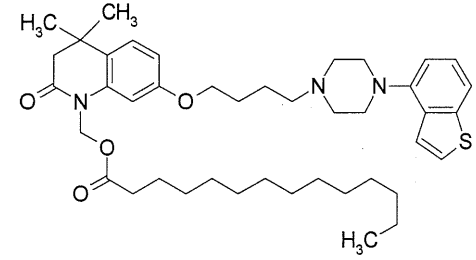
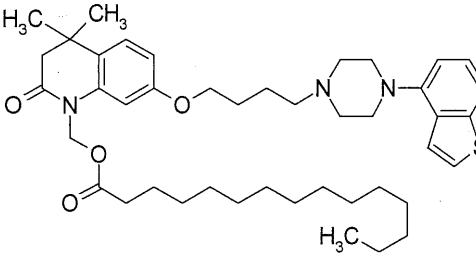
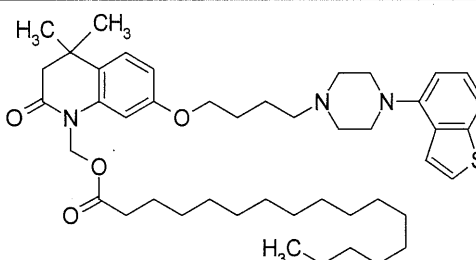
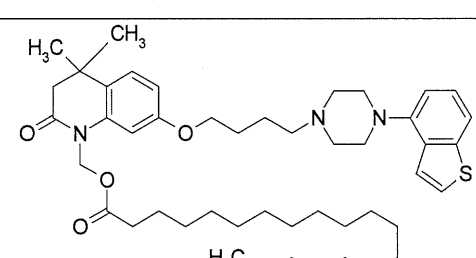
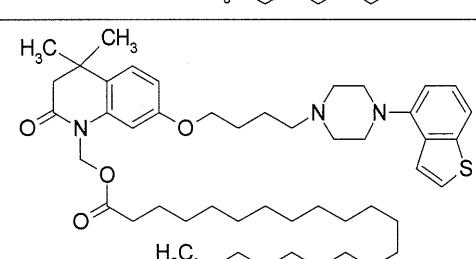
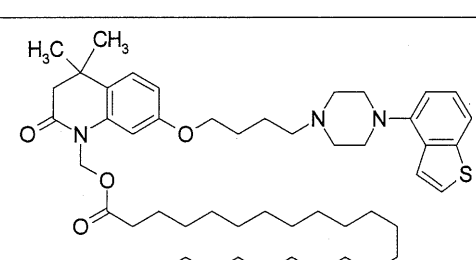
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

293		テトラデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
294		ペンタデカン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジ メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
295		ヘプタデカン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジ メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
296		ノナデカン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
297		ヘニコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
298		ドコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b] チオフェン-4-イルピペラジン- 1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチ ル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル

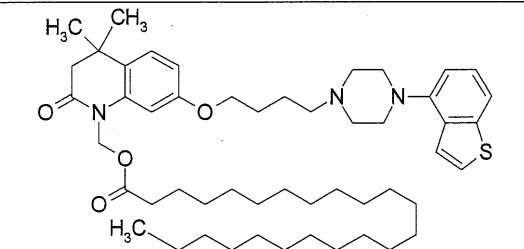
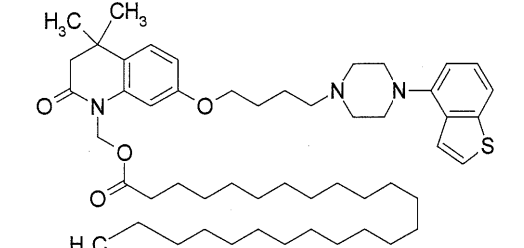
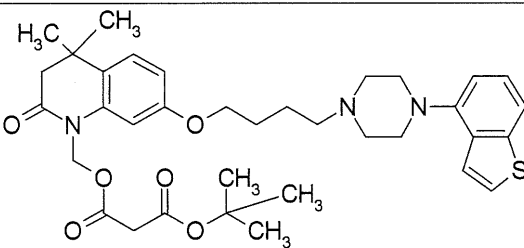
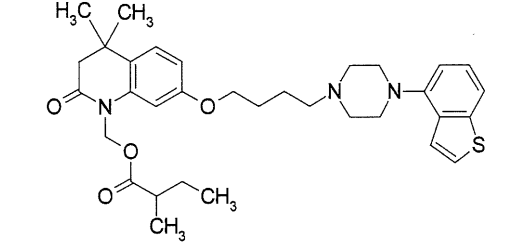
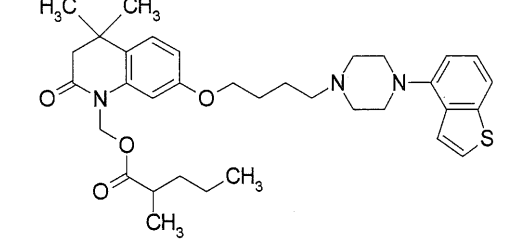
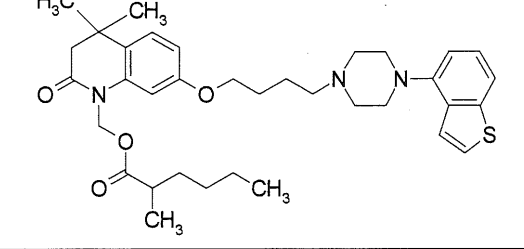
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

299		トリコサン酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフェン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル
300		テトラコサン酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジ メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
301		マロン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チ オフェン-4-イルピペラジン-1- イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル- 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル tert-ブチル エステル
302		2-メチル-酪酸 7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフェン-4-イルピペラ ジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジ メチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
303		2-メチル-ペンタン酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
304		2-メチル-ヘキサン酸 7-[4- (4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イ ルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル

10

20

30

40

305		2,2-ジメチル-ヘキサン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
306		イソ酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
307		3-メチル-酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
308		4-メチル-ペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
309		シクロブタンカルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
310		デカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-エチル エステル

20

30

40

【表 1 - 2 6】

311		ドデカン酸 1-[7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフエン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ 2H-キノリン-1-イル]-エチル エステル
312		テトラデカン酸 1-[7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフエン-4-イルピペ ラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4- ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イル]-エチ ル エステル
313		ヘキサデカン酸 1-[7-[4-(4-ベン ゾ[b]チオフエン-4-イルピペ ラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4- ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒド ロ-2H-キノリン-1-イル]-エチ ル エステル
314		テトラヒドロ-ピラン-4-カルボ ン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル
315		(2-メトキシ-エトキシ)-酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン -4-イルピペラジン-1-イル)ブ トキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ -3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1 -イルメチル エステル
316		[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エ トキシ]-酢酸 7-[4-(4-ベンゾ [b]チオフエン-4-イルピペラジ ン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメ チル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ 2H-キノリン-1-イルメチル エ ステル

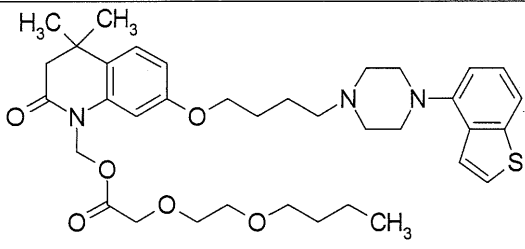
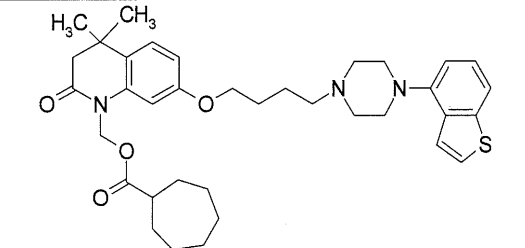
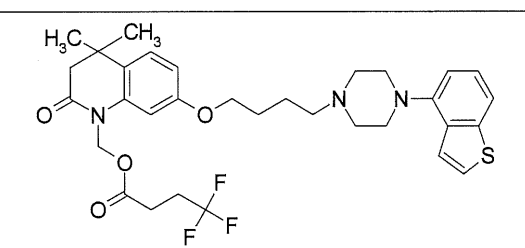
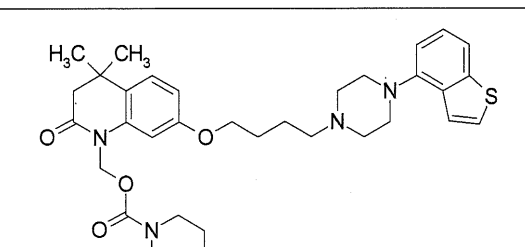
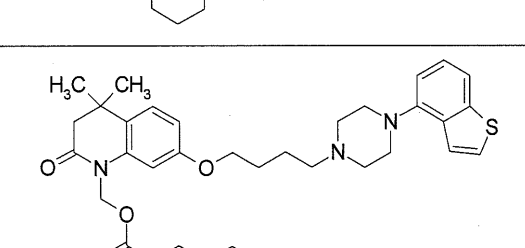
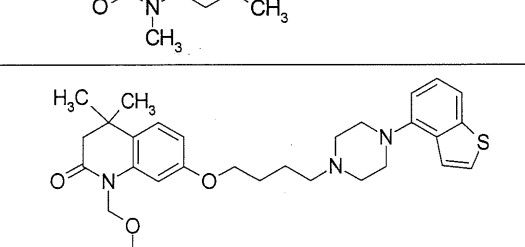
10

20

30

40

【表 1 - 2 7】

317		(2-ブトキシ-エトキシ)-酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
318		シクロヘプタンカルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
319		4,4,4-トリフルオロ-酪酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
320		ピペリジン-1-カルボン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
321		N-ブチル-N-メチルカルバミン 酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェ ン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オ キソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリ ン-1-イルメチル エステル
322		N,N-ジブチルカルバミン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)ブトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル

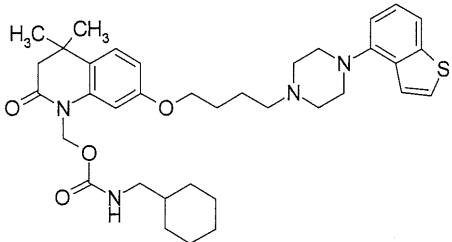
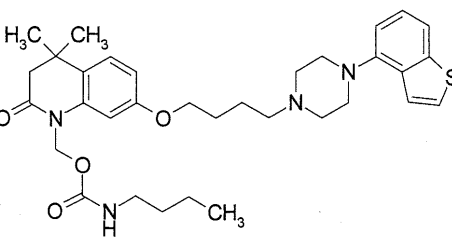
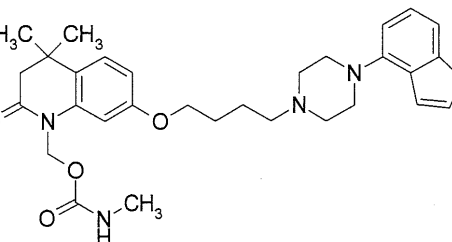
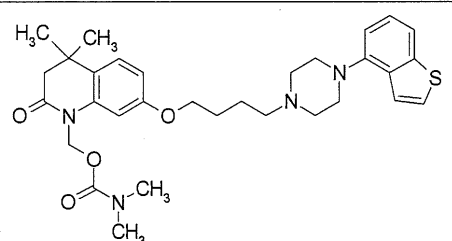
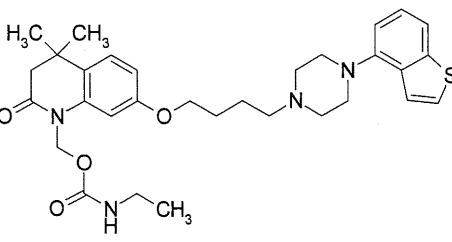
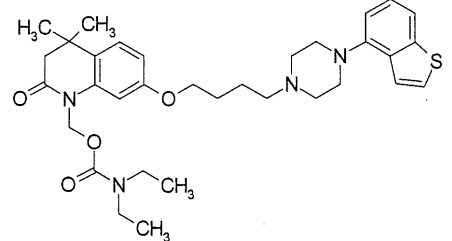
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

323		N-シクロヘキシルメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
324		N-ブチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
325		N-メチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
326		N,N-ジメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
327		N-エチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
328		N,N-ジエチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

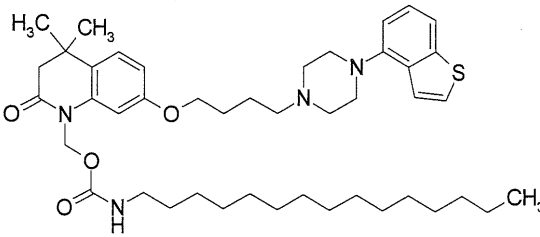
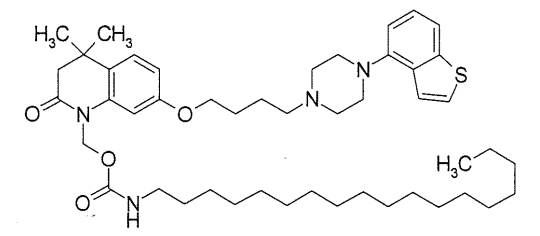
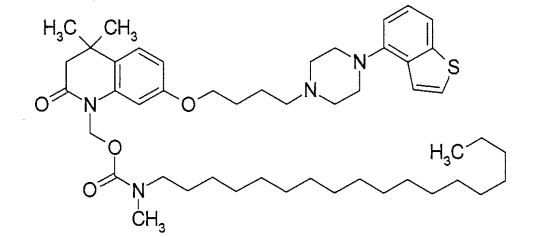
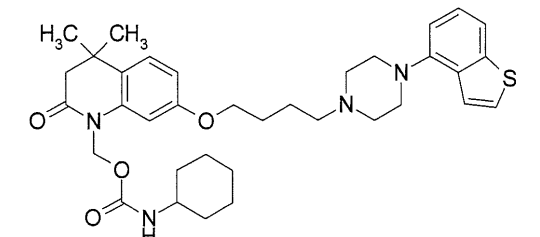
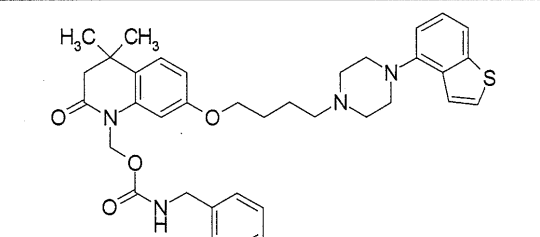
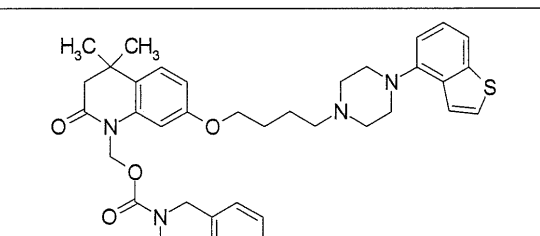
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

329		N-ペンタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン- 4-イルピペラジン-1-イル)プト キシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
330		N-オクタデシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン- 4-イルピペラジン-1-イル)プト キシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
331		N-メチル-N-オクタデシルカル バミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チ オフェン-4-イルピペラジン-1- イル)プトキシ]-4,4-ジメチル- 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キ ノリン-1-イルメチル エステル
332		N-シクロヘキシルカルバミン 酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェ ン-4-イルピペラジン-1-イル) プトキシ]-4,4-ジメチル-2-オ キソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリ ン-1-イルメチル エステル
333		N-ベンジルカルバミン酸 7- [4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4- イルピペラジン-1-イル)プトキ シ]-4,4-ジメチル-2-オキソ- 3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1- イルメチル エステル
334		N-ベンジル-N-メチルカルバミ ン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イ ル)プトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル

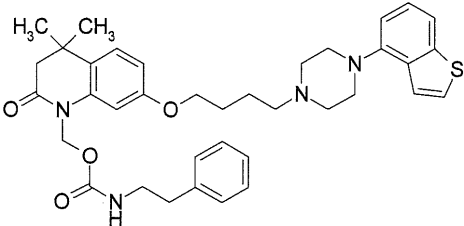
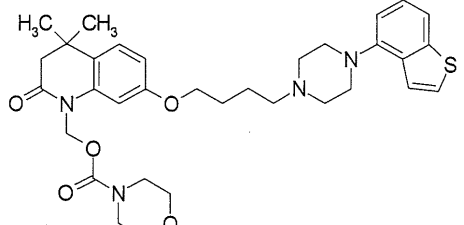
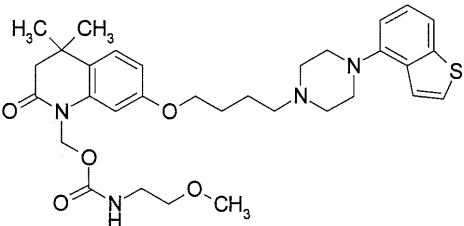
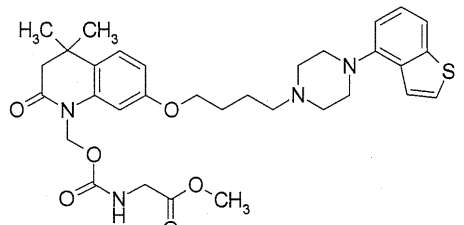
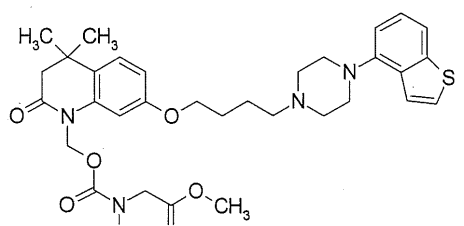
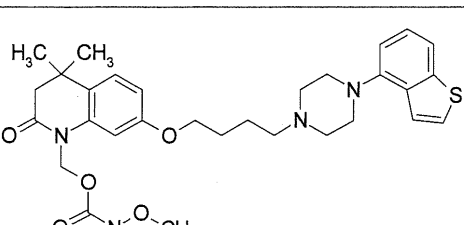
10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

335		N-フェネチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
336		モルホリン-4-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
337		N-(2-メトキシエチル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
338		{7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルアミノ}酢酸 メチル エステル
339		{(7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメトキシカルボニルトメチル-アミノ)酢酸 メチル エステル
340		(7-[4-[4-(ベンゾ[b]チオフエン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)メチル N-メトキシカルバメート

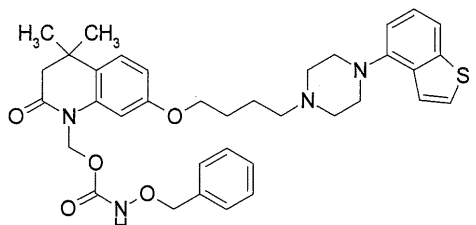
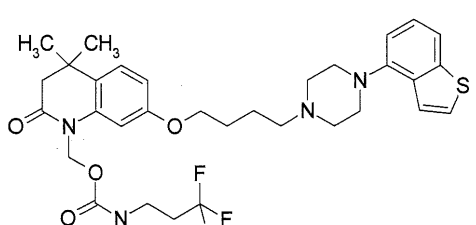
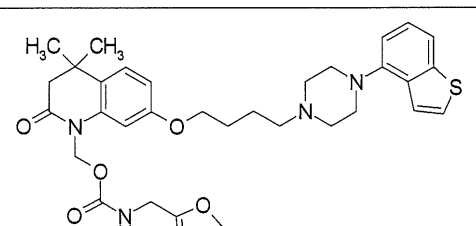
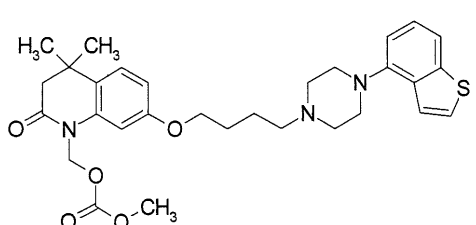
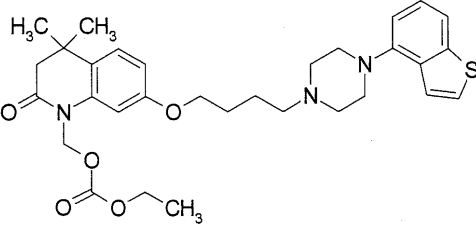
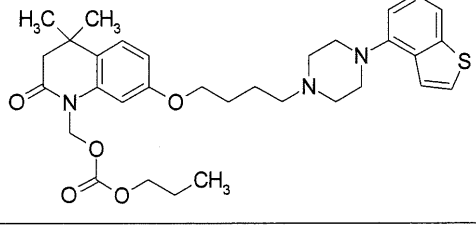
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

341		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル N-ベンジルオキシカルバメート
342		N-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)カルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
343		N-フラン-2-イルメチルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
344		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル メチル エステル
345		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル エチル エステル
346		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル プロピル エステル

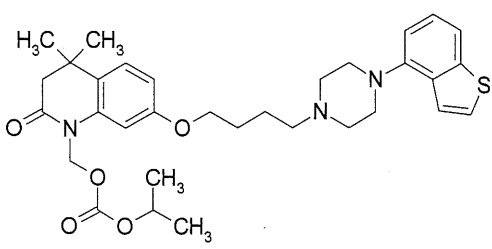
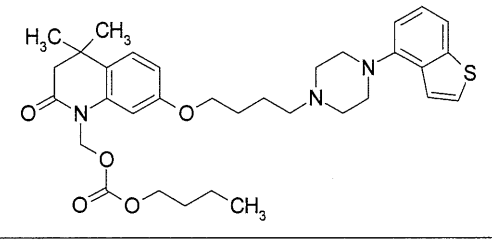
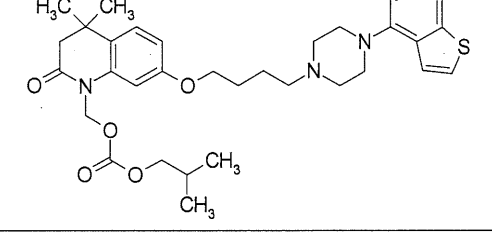
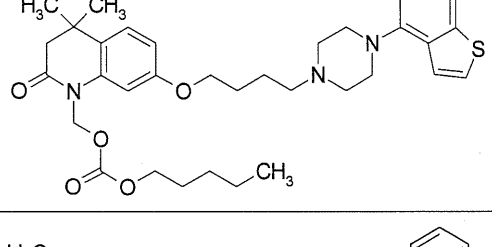
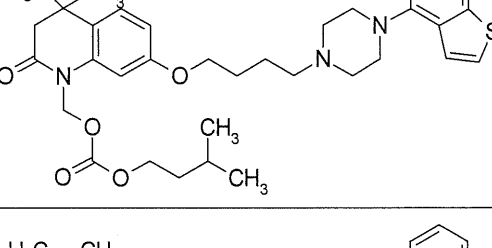
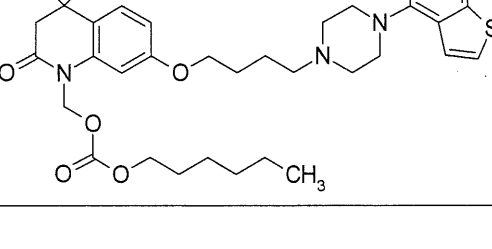
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

347		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル イソプロピル エステル
348		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル ブチル エステル
349		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル イソブチル エステル
350		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル ペンチル エステル
351		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル 3-メチル-ブチル エステル
352		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル ヘキシル エステル

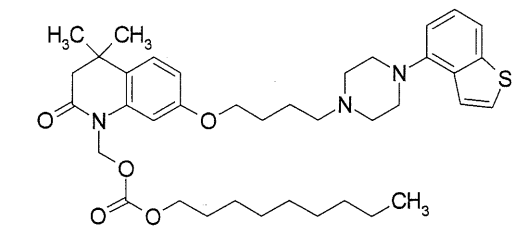
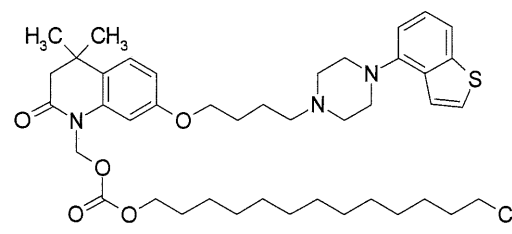
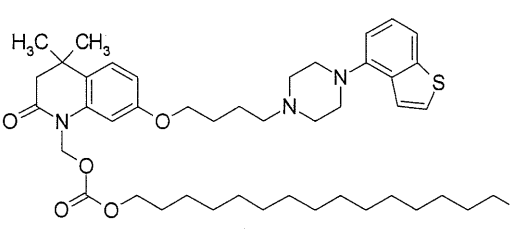
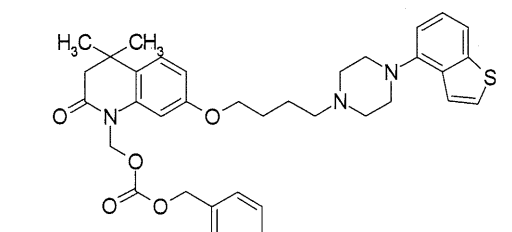
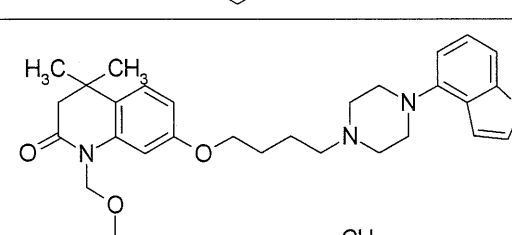
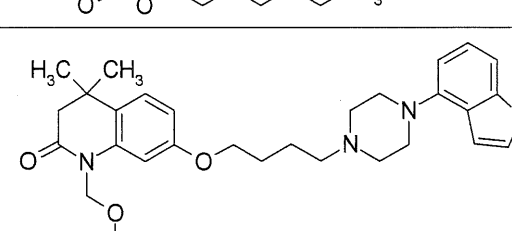
10

20

30

40

【 0 8 0 2 】

353		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ノニル エステル
354		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル テトラデシル エステル
355		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ヘキサデシル エステル
356		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ベンジル エステル
357		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル ヘプチル エステル
358		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル オクチル エステル

20

30

40

【表 1 - 3 4】

359		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル 2,2,2-トリフルオロ-エチル エ ステル
360		炭酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフ エン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2- オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノ リン-1-イルメチル エステル シクロヘキシル エステル
361		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-1-メトキシメチル-4,4-ジ メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノ リン-2-オン
362		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-1-エトキシメチル-4,4- ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キ ノリン-2-オン
363		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-1-イソプロポキシメチ ル-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ- 1H-キノリン-2-オン
364		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフエン- 4-イルピペラジン-1-イル)ブト キシ]-1-ベンジルオキシメチ ル-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ- 1H-キノリン-2-オン

10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

365		7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン
366		アミノ-酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
367		2-アミノ-プロピオン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
368		2-アミノ-3-メチル-酪酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
369		2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル
370		ピロリジン-2-カルボン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル)ブトキシ]-4,4-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルメチル エステル

10

20

30

40

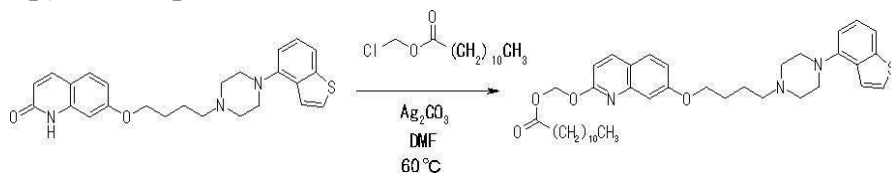
【0804】

実施例 371

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチル ドデカノエートの合成

【0805】

【化 2 4 2】



【0 8 0 6】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン (800 mg) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、炭酸銀 (I) (0.76 g) を加え、クロロメチルドデカノエート [61413-67-0] (1.15 g) を加え、60℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1) により精製して、7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ〕キノリン-2-イルオキシメチル ドデカノエート (22 mg) を得た。

油状物：無色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.87 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.16-2.10 (18H, m), 2.36 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.76 (4H, br), 3.21 (4H, br), 4.15 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.25 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.7 Hz)

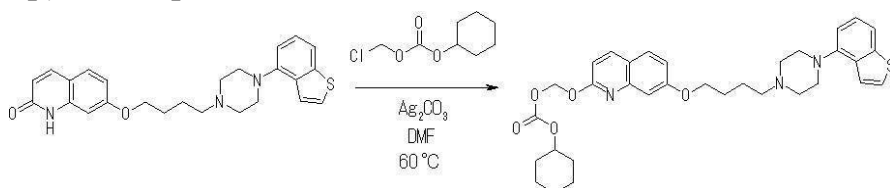
【0 8 0 7】

実施例 3 7 2

7-〔4-(4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ)キノリン-2-イルオキシメチル シクロヘキシル カーボネートの合成

【0 8 0 8】

【化 2 4 3】



【0 8 0 9】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン (700 mg) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、炭酸銀 (I) (0.53 g) を加え、クロロメチル シクロヘキシル カルボネート [40510-86-9] (0.68 g) を加え、混合物を 60℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1) により精製して、7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ〕-キノリン-2-イルオキシ) メチル シクロヘキシル カーボネート (60 mg) を得た。

アモルファス：無色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.10-2.00 (14H, m), 2.56 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.75 (4H, br), 3.21 (4H, br), 4.14 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.64-4.74 (1H, m), 6.27 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.9 Hz), 7

.96 (1H, d, J=8.7 Hz)

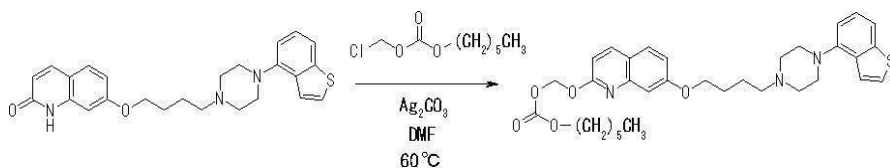
【0810】

実施例 373

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルヘキシルカーボネートの合成

【0811】

【化244】



10

【0812】

WO2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (730 mg) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、炭酸銀 (I) (0.56 g) を加え、クロロメチルヘキシルカーボネート [663597-51-1] (0.72 g) を加え、混合物を60°Cで10時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルヘキシルカーボネート (95 mg) を得た。

20

油状物：黄色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.87 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.20-1.40 (6H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.76 (4H, br), 3.21 (4H, br), 4.14 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.19 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.27 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.7 Hz)

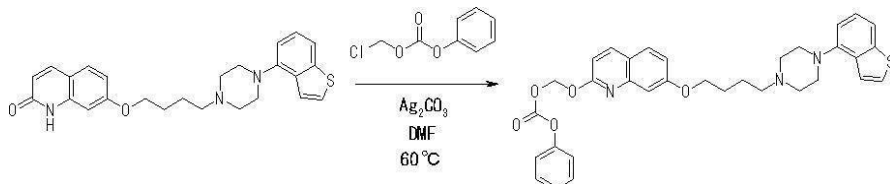
【0813】

実施例 374

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルフェニルカーボネートの合成

【0814】

【化245】



40

【0815】

WO2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (1.5 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、炭酸銀 (I) (1.14 g) を加え、クロロメチルフェニルカーボネート [35180-03-1] (1.42 g) を加え、混合物を60°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルフェニルカーボネート (20 mg) を得た。

50

油状物：無色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.70-2.10 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.78 (4H, br), 3.22 (4H, br), 4.10-4.18 (2H, m), 6.38 (2H, s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.08 (1H, d, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.18-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.7$ Hz)

【0816】

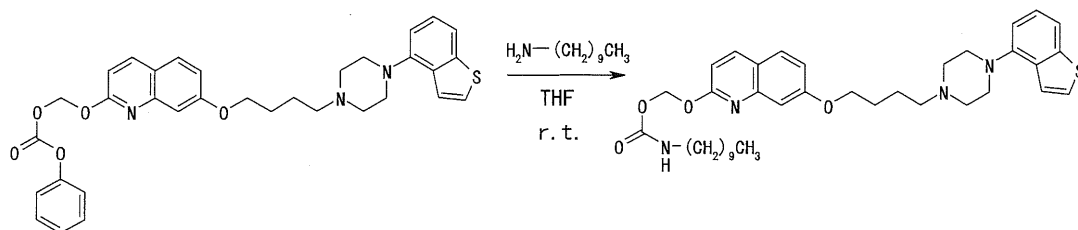
実施例 375

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルデシルカルバメートの合成

【0817】

【化246】

10



【0818】

実施例 374と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチルフェニルカーボネート (20 mg) の THF (10 ml) 溶液に、デシルアミン [2016-57-1] (0.1 ml) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル： n -ヘキサン=2:1) により精製して、デシルカルバミン酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-ピペラジン-1-イル-ブトキシ]-キノリン-2-イルオキシメチル (18 mg) を得た。

20

油状物：無色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.10-2.40 (20H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.76 (4H, br), 3.16-3.26 (6H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.83 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.23 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.5$, 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.7$ Hz)

30

【0819】

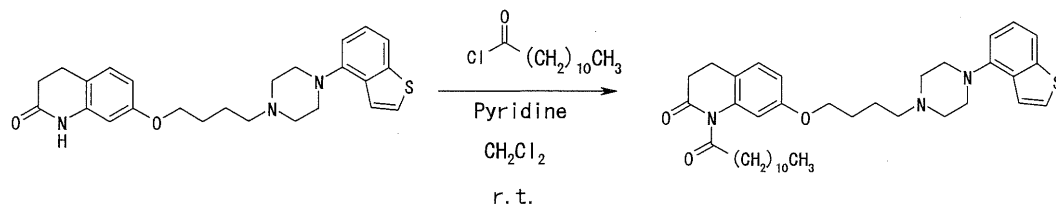
実施例 376

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-1-ドデカノイル-3,4-ジヒドロキノリン-2-イルオキシの合成

【0820】

【化247】

40



【0821】

WO 2006/112464 (実施例 11)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-イルオキシ (0.3 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、ピリジン

50

(0.11 ml)を加え、氷冷攪拌下、ドデカノイルクロリド(0.24 ml)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えて塩化メチレンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)精製し、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-1-ドデカノイル-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(0.4 g)を得た。

油状物：無色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.40 (16H, m), 1.68-1.90 (6H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.65-2.80 (6H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.16-3.26 (4H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=0.6, 7.7$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

10

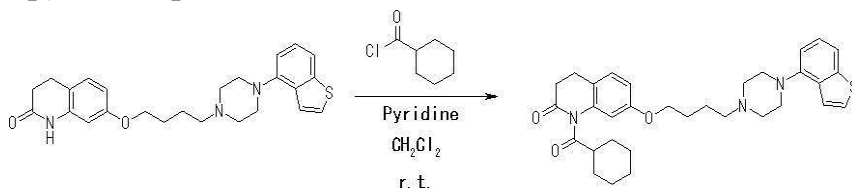
【0822】

実施例377

7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロヘキサンカルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの合成

【0823】

【化248】



20

【0824】

WO2006/112464(実施例11)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(1 g)のジクロロメタン(30 ml)溶液にピリジン(0.37 ml)を加えて、氷冷攪拌下、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.46 ml)を加えて、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=9:1)により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-1-(シクロヘキサンカルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.2 g)を得た。

30

油状物：黄色

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.20-2.25 (14H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.64-2.78 (6H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.12-3.24 (5H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

40

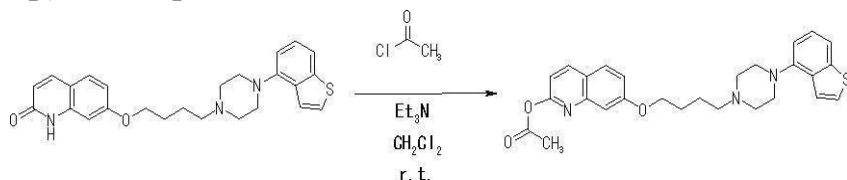
【0825】

実施例378

酢酸 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]キノリン-2-イルの合成

【0826】

【化 2 4 9】



【0 8 2 7】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン (3.14 g) の塩化メチレン (32 mL) 溶液に氷冷攪拌下、トリエチルアミン (4.0 mL) とアセチルクロリド (1.5 mL) を加え、混合物を室温で 39 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル=7:3→1:9) で精製し、酢酸 7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ〕キノリン-2-イル (1.24 g) を得た。

油状物：黄色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.62-1.81 (2H, m), 1.81-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.67-2.86 (4H, m), 3.10-3.29 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.10-7.29 (3H, m), 7.29-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.5 Hz)

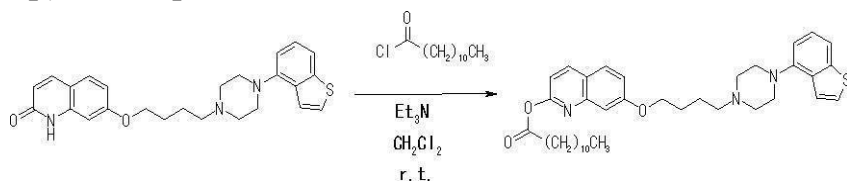
【0 8 2 8】

実施例 3 7 9

7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ〕-キノリン-2-イル ドデカノエートの合成

【0 8 2 9】

【化 2 5 0】



【0 8 3 0】

WO 2 0 0 6 / 1 1 2 4 6 4 (実施例 1) と同様にして合成した 7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン (800 mg) のジクロロメタン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.77 mL) を加えて、氷冷攪拌下、ドデカノイルクロリド (1.1 mL) を加えて、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製して、7-〔4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イルピペラジン-1-イル) ブトキシ〕キノリン-2-イル ドデカノエート (1.34 g) を得た。

油状物：黄色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20-1.50 (16H, m), 1.72-1.86 (4H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.66 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.75 (4H, br), 3.20 (4H, br), 4.14 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz)

【0 8 3 1】

実施例 3 8 0

10

20

30

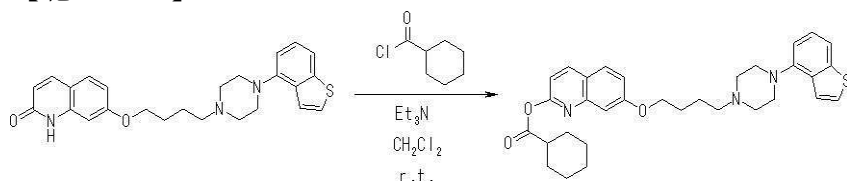
40

50

7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -キノリン-2-イル シクロヘキサンカルボキシレート の合成

【0832】

【化251】



【0833】

10

WO2006/112464 (実施例1) と同様にして合成した7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -1H-キノリン-2-オン (800 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.64 ml) を加えて、氷冷撹拌下、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.49 ml) を加えて、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 4 : 1) により精製して、7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -キノリン-2-イル シクロヘキサンカルボキシレート (1.08 g) を得た。

油状物 : 黄色

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.20-2.20 (14H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.60-2.80 (5H, m), 3.20 (4H, br), 4.08-4.18 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.5, 8.9$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz)

【0834】

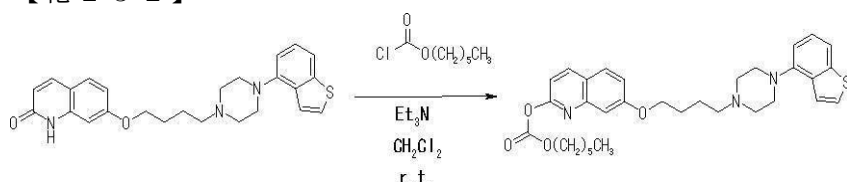
実施例381

7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -キノリン-2-イル ヘキシル カーボネートの合成

【0835】

30

【化252】



【0836】

WO2006/112464 (実施例1) と同様にして合成した7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -1H-キノリン-2-オン (800 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.65 ml) を加えて、氷冷撹拌下、ヘキシルクロロホルメート (0.6 g) を加えて、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) により精製して、7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -キノリン-2-イル ヘキシル カーボネート (1.09 g) を得た。

油状物 : 無色

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.91 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30-1.50 (6H, m), 1.70-1.84 (4H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.72 (4H, br), 3.20 (4H, br), 4.15 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=0.4, 7.6$ Hz), 7.0

50

8 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.4, 8.9 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6 Hz)

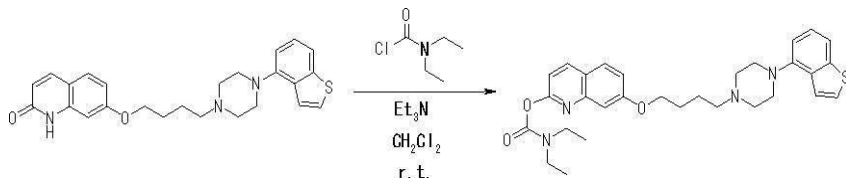
【0837】

実施例 382

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-キノリン-2-イル ジエチルカルバメート

【0838】

【化253】



10

【0839】

WO2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン(800mg)のジクロロメタン(20ml)溶液にトリエチルアミン(0.65ml)を加えて、氷冷攪拌下、ジエチルカルバモイルクロリド(0.5g)を加えて、混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=20:1)により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-キノリン-2-イル ジエチルカルバメート(120mg)を得た。

20

油状物：無色

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.73 (4H, br), 3.20 (4H, br), 3.43 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.52 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.13 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36-7.44 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz)

30

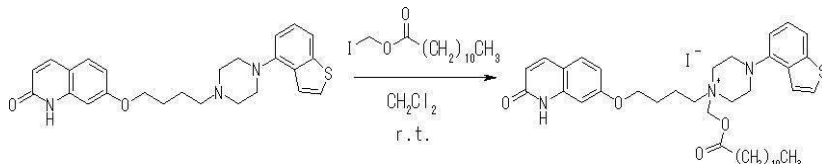
【0840】

実施例 383

4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ドデカノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨウ化物の合成

【0841】

【化254】



40

【0842】

WO2006/112464 (実施例1)と同様にして合成した7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン(0.85g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、参考例19と同様にして合成したヨードメチルドデカノエート(1g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、エーテルを加えて放置した。得られた結晶をろ取して、4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ドデカノイルオキシメチル)-1-(4-(

50

2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ) ブチル) ピペラジン-1-イル) ヨウ化物 (1.07 g) を得た。

粉末：黄色

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm : 0.84 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.10-2.56 (24H, m), 3.44-3.56 (4H, m), 3.60-3.90 (6H, m), 4.09 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 5.57 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.56-7.62 (1H, m), 7.68-7.86 (3H, m), 11.63 (1H, s)

【0843】

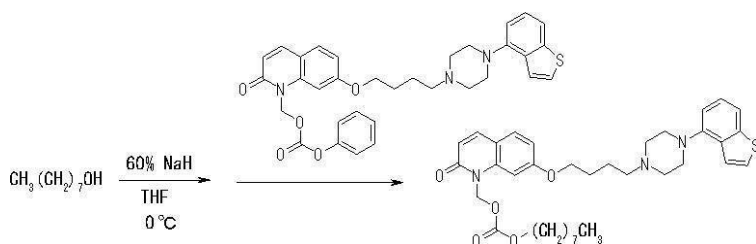
実施例 384

(7-(4-(4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ブトキシ)-2-オキソキノリン-1 (2H)-イル) メチル オクチル カーボネートの合成

10

【0844】

【化255】



20

【0845】

実施例 175 と同様の方法で無色の油状物として化合物を得た (収率 25 mg, 8.7% 得た)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.86 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.16-1.40 (10H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.68-2.80 (4H, br), 3.14-3.26 (4H, br), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.18 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.35 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.27 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz)

30

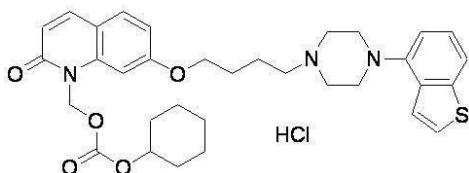
【0846】

実施例 385

炭酸 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ブトキシ]-2-オキソ-2H-キノリン-1-イル) メチル エステル シクロヘキシル エステル 塩酸塩の合成

【0847】

【化256】



40

【0848】

水素化ナトリウム (55% 油性) (0.962 g, 22.04 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (200 ml) に懸濁し、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (8.31 g, 19.17 mmol) を加えた後、混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。これを 0°C へと冷却した後、クロロメチル クロロヘキシル カーボネート (4.80 g, 24.92 mmol) を滴下し、室温で終夜攪拌した。0°C へと冷却した後、過剰の 2N 塩酸を加えてクエンチした。析出した固体をろ過により回収し、乾燥させた。またろ液から酢酸

50

エチルで抽出した。有機層を濃縮し、これ中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：０から２０：１）にて精製した。固体も同様に中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。減圧下に濃縮し、白色固体として標記化合物（収率 ５．０４ｇ、４２％）を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 1.16 (m, 6H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 3.00-3.60 (m, 10H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.8, 5.5 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

上記実施例と同様にして、下記表２に記載の化合物を合成することが出来る。

10

【０８４９】

【表 2 - 1】

実施例	構造式	
386		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ジプロピルカルバメート
387		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ジイソブチルカルバメート
388		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ジヘキシルカルバメート
389		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ノナデシルカーボネート
390		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル メチル(ノニル)カルバメート
391		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル メチル(テトラデシル)カルバメート

10

20

30

40

【 0 8 5 0 】

【表 2 - 2】

392		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ジテトラデシルカルバメート
393		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ジノニルカルバメート
394		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 2,2-ジメチルデカノエート
395		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル デカノエート
396		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 2,2-ジメチルオクタノエート
397		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル ブチレート
398		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル 3-メチルブタノエート
399		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル ヘキサノエート

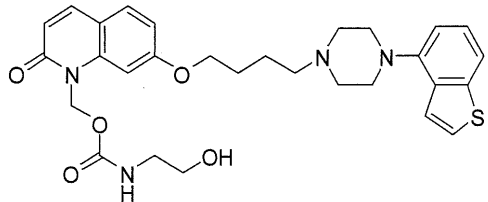
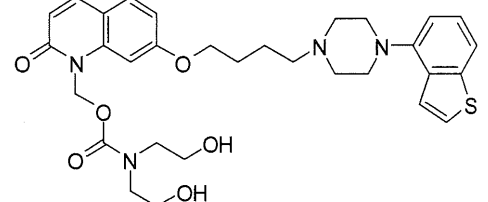
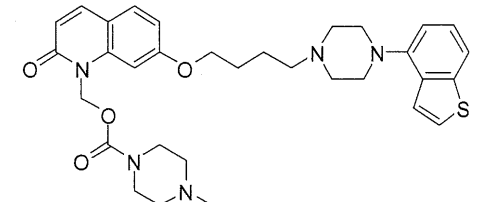
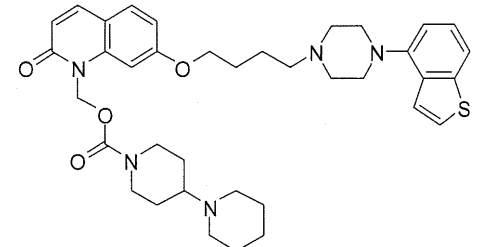
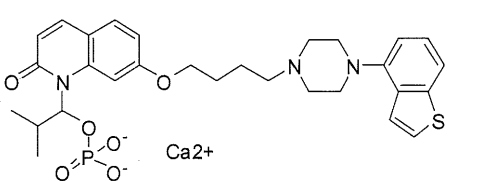
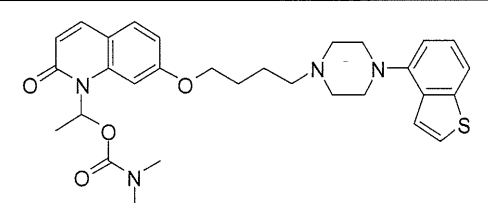
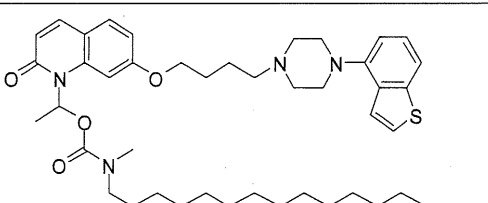
10

20

30

40

【表 2 - 3】

400		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 2-ヒドロキシエチルカルバメート
401		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバメート
402		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
403		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート
404		カルシウム 1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-2-メチルプロピル ホスフェート
405		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル ジメチルカルバメート
406		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル メチル(テトラデシル)カルバメート

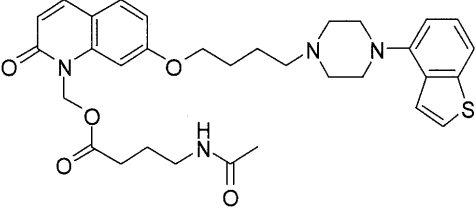
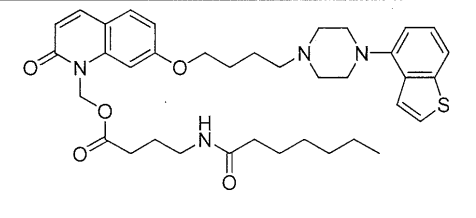
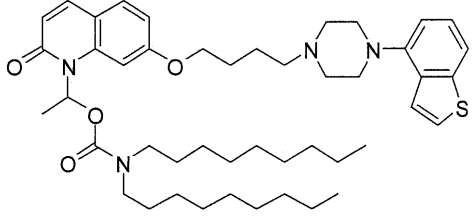
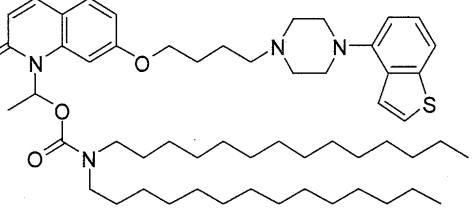
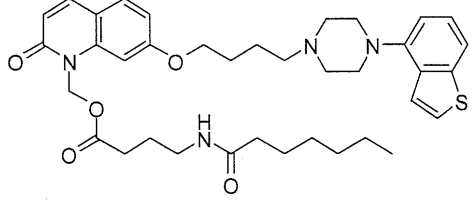
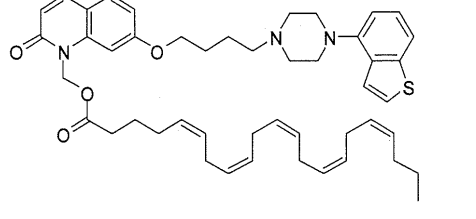
10

20

30

40

【表 2 - 4】

407		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 4-アセトアミドブタノエート
408		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 4-ヘプタンアミドブタノエート
409		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル ジノニルカルバメート
410		1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチル ジテトラデシルカルバメート
411		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル 4-ヘプタンアミドブタノエート
412		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ヘニコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート

【 0 8 5 3 】

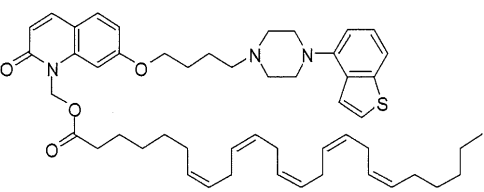
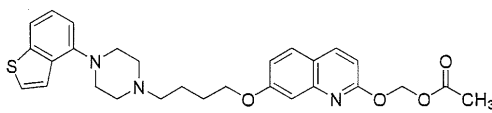
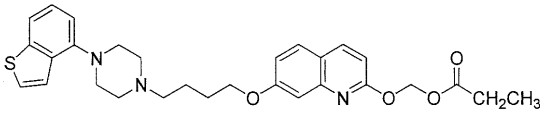
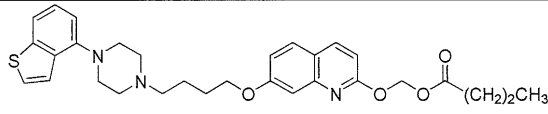
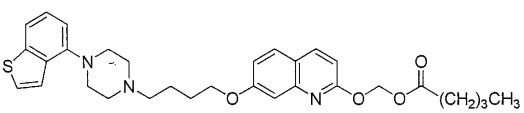
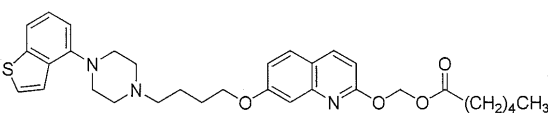
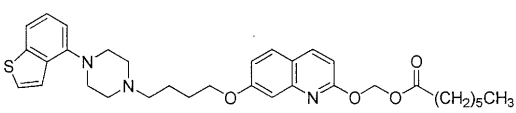
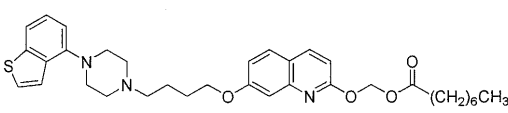
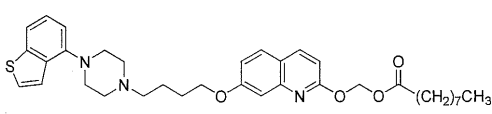
10

20

30

40

【表 2 - 5】

413		(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ペンタコサ-7,10,13,16,19-ペンタエノエート
414		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル アセテート
415		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル プロピオネート
416		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ブチレート
417		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ペンタノエート
418		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘキサノエート
419		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘプタノエート
420		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル オクタノエート
421		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ノナノエート

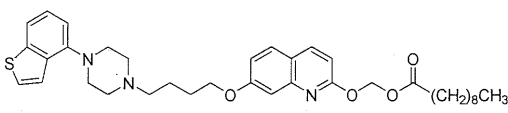
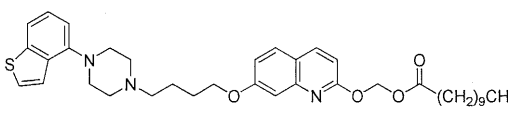
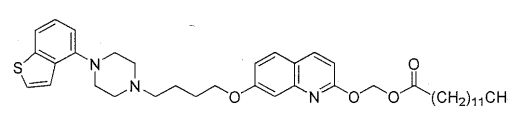
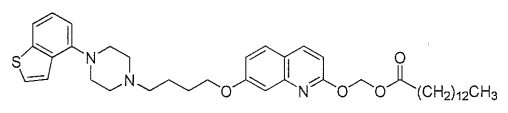
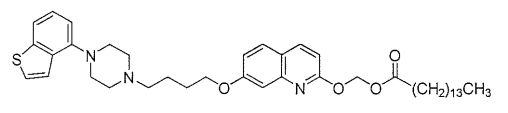
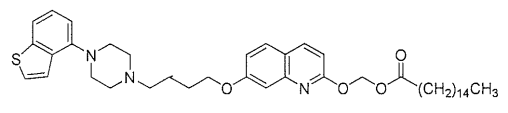
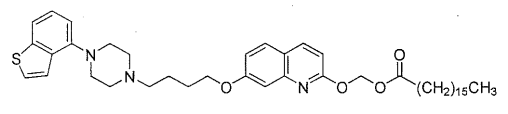
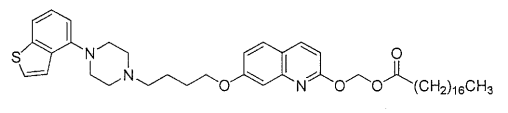
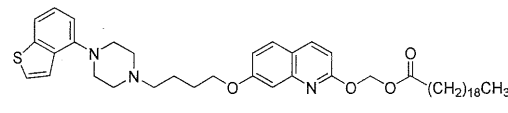
10

20

30

40

【表 2 - 6】

422		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル デカノエート
423		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ウンデカノエート
424		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル トリデカノエート
425		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル テトラデカノエート
426		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ペンタデカノエート
427		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル パルミテート
428		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘプタデカノエート
429		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ステアレート
430		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル イコサノエート

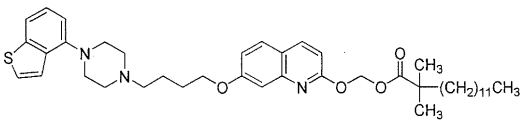
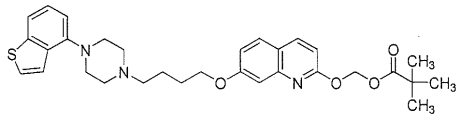
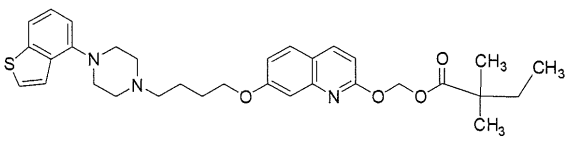
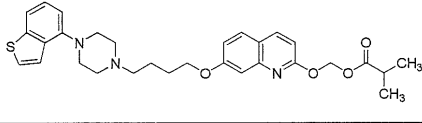
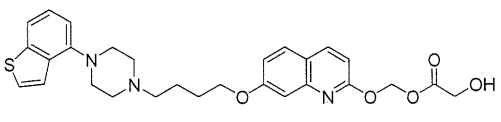
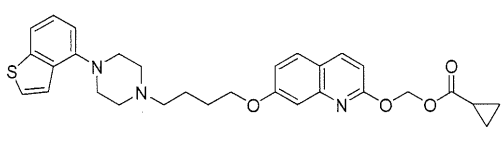
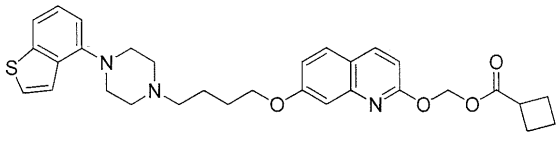
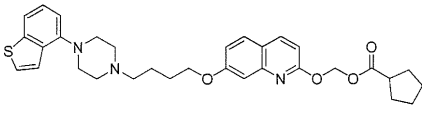
10

20

30

40

【表 2 - 7】

431		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 2,2-ジメチルテトラデカノエート
432		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ピバレート
433		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 2,2-ジメチルブタノエート
434		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル イソブチレート
435		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 2-ヒドロキシアセテート
436		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル シクロプロパンカルボキシレート
437		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル シクロブタンカルボキシレート
438		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル シクロペンタンカルボキシレート

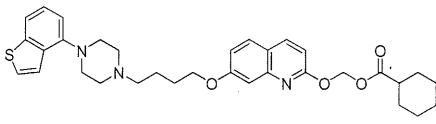
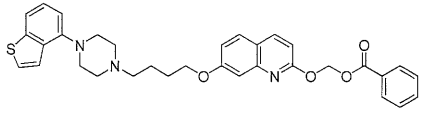
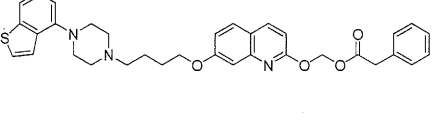
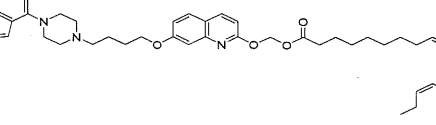
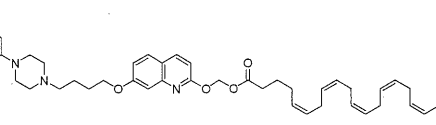
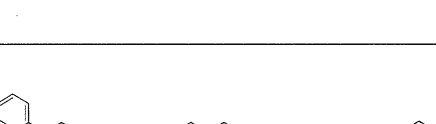
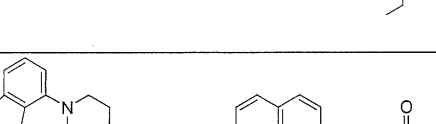
10

20

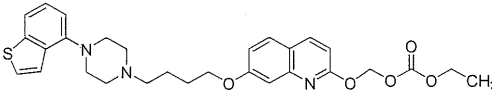
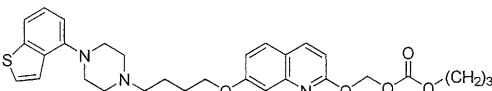
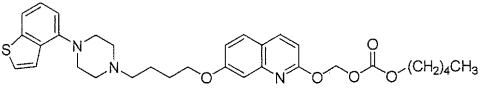
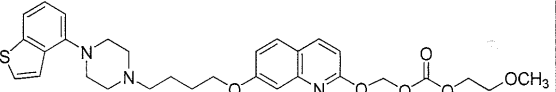
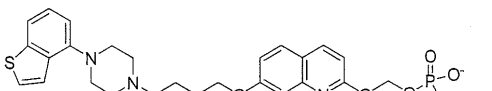
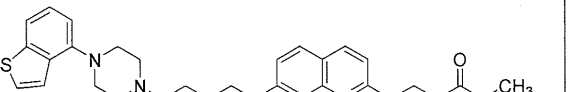
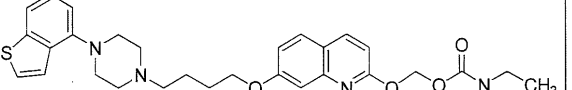
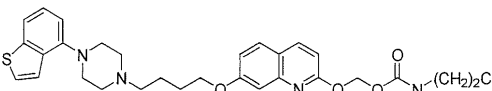
30

40

【表 2 - 8】

439		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル シクロヘキサンカルボキシレート
440		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ベンゾエート
441		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 2-フェニルアセテート
442		(9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル オクタデカ-9,12,15-トリエノエート
443		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘニコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート
444		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート
445		(6Z,9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル オクタデカ-6,9,12,15-テトラエノエート
446		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル メチル カーボネート

【表 2 - 9】

447		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル エチル カーボネート
448		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ブチル カーボネート
449		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ペンチル カーボネート
450		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 2-メトキシエチル カーボネート
451		カルシウム (7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ホスフェート
452		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル メチルカルバメート
453		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル エチルカルバメート
454		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル プロピルカルバメート

10

20

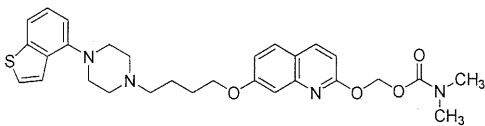
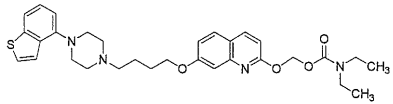
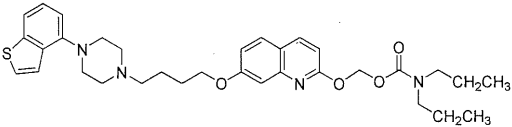
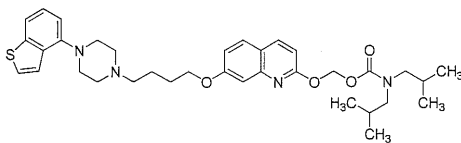
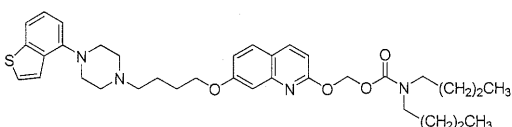
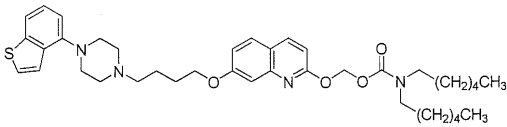
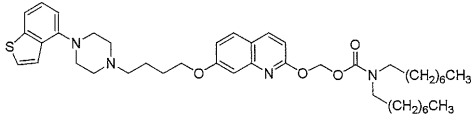
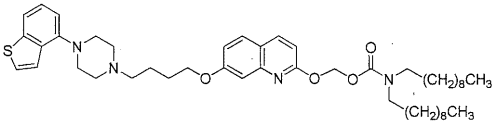
30

40

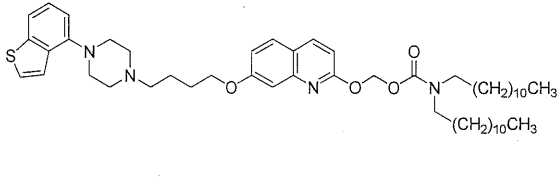
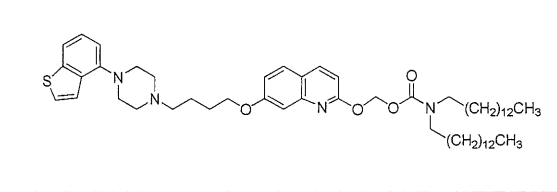
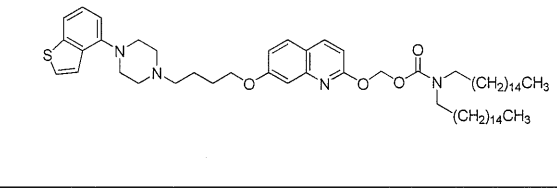
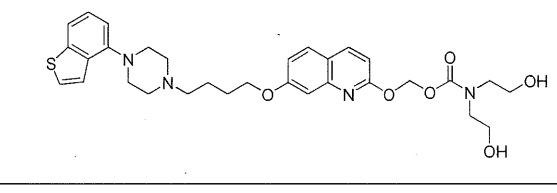
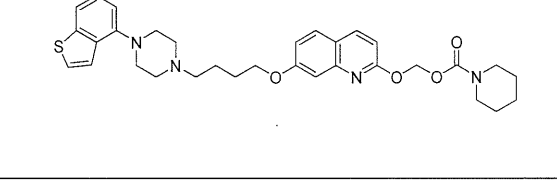
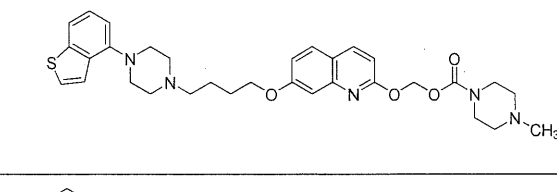
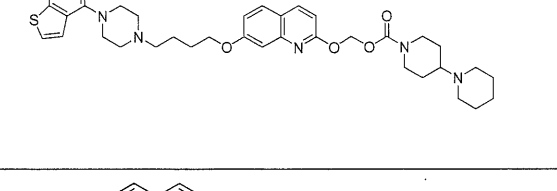
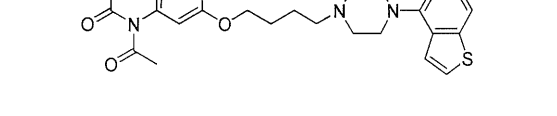
【表 2 - 1 0】

455		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル プチルカルバメート
456		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ペンチルカルバメート
457		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘキシルカルバメート
458		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル オクチルカルバメート
459		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ドデシルカルバメート
460		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル テトラデシルカルバメート
461		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ヘキサデシルカルバメート

【表 2 - 1 1】

462		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジメチルカルバメート
463		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジエチルカルバメート
464		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジプロピルカルバメート
465		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジイソブチルカルバメート
466		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジブチルカルバメート
467		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジヘキシルカルバメート
468		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジオクチルカルバメート
469		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジデシルカルバメート

【表 2 - 1 2】

470		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジドデシルカルバメート
471		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジテトラデシルカルバメート
472		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ジヘキサデシルカルバメート
473		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバメート
474		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル ピペリジン-1-カルボキシレート
475		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
476		(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル 1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート
477		1-アセチル-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2(1H)-オン

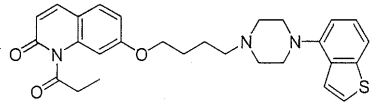
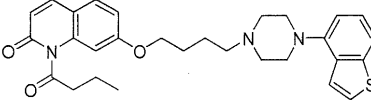
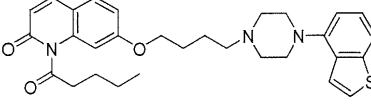
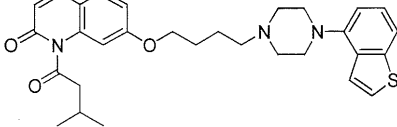
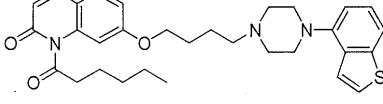
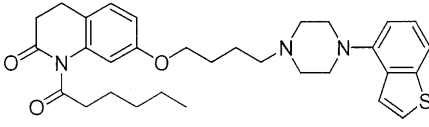
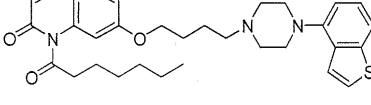
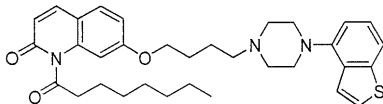
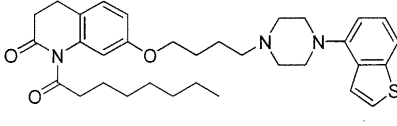
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

478		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-プロピオニルキノリン-2(1H)-オン
479		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ブチリルキノリン-2(1H)-オン
480		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ペンタノイルキノリン-2(1H)-オン
481		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(3-メチルブタノイル)キノリン-2(1H)-オン
482		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヘキサノイルキノリン-2(1H)-オン
483		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヘキサノイル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
484		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヘプタノイルキノリン-2(1H)-オン
485		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-オクタノイルキノリン-2(1H)-オン
486		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-オクタノイル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

487		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ノナノイルキノリン-2(1H)-オン
488		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-デカノイルキノリン-2(1H)-オン
489		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ウンデカノイルキノリン-2(1H)-オン
490		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ドデカノイルキノリン-2(1H)-オン
491		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-トリデカノイルキノリン-2(1H)-オン
492		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-テトラデカノイルキノリン-2(1H)-オン
493		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ペンタデカノイルキノリン-2(1H)-オン
494		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-パルミトイルキノリン-2(1H)-オン
495		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヘプタデカノイルキノリン-2(1H)-オン
496		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ステアロイルキノリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

497		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ノナデカノイルキノリン-2(1H)-オン
498		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-イコサノイルキノリン-2(1H)-オン
499		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヘニコサノイルキノリン-2(1H)-オン
500		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ドコサノイルキノリン-2(1H)-オン
501		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-トリコサノイルキノリン-2(1H)-オン
502		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-テトラコサノイルキノリン-2(1H)-オン
503		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-メチルブタノイル)キノリン-2(1H)-オン
504		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-イソブチリルキノリン-2(1H)-オン
505		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-イソブチリル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【 0 8 6 4 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

506		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-メチルペンタノイル)キノリン-2(1H)-オン
507		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-メチルヘキサノイル)キノリン-2(1H)-オン
508		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2,2-ジメチルヘキサノイル)キノリン-2(1H)-オン
509		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2,2-ジメチルオクタノイル)キノリン-2(1H)-オン
510		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2,2-ジメチルオクタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
511		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2,2-ジメチルデカノイル)キノリン-2(1H)-オン
512		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-フェニルアセチル)キノリン-2(1H)-オン
513		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ベンゾイルキノリン-2(1H)-オン
514		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ベンゾイル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【 0 8 6 5 】

【表 2 - 1 7】

515		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロブタンカルボニル)キノリン-2(1H)-オン
516		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロペンタンカルボニル)キノリン-2(1H)-オン
517		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロヘキサンカルボニル)キノリン-2(1H)-オン
518		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロヘプタンカルボニル)キノリン-2(1H)-オン
519		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-ヒバロイルキノリン-2(1H)-オン
520		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-ヒドロキシアセチル)キノリン-2(1H)-オン
521		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-ヒドロキシアセチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
522		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノイルキノリン-2(1H)-オン
523		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-9,12,15-トリエノイルキノリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

524		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-1-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-ヘニコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノイルキノリン-2(1H)-オン
525		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-1-(6Z,9Z,12Z,15Z)-オクタデカ-6,9,12,15-テトラエノイルキノリン-2(1H)-オン
526		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-1-(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-7,10,13,16,19-ペンタエノイルキノリン-2(1H)-オン
527		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-ドコサ-4,7,10,13,16-ペンタエノイルキノリン-2(1H)-オン
528		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノイルキノリン-2(1H)-オン
529		2-アミノ-N-(2-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)アセタミド
530		2-アミノ-N-(2-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)プロパンアミド

10

20

30

40

【 0 8 6 7 】

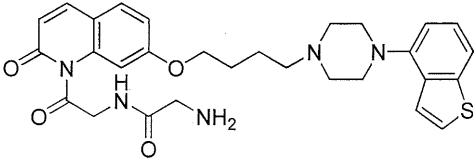
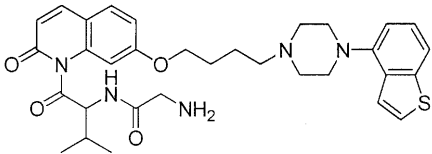
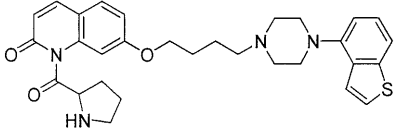
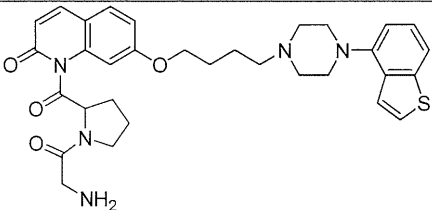
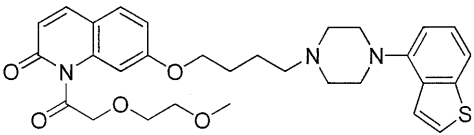
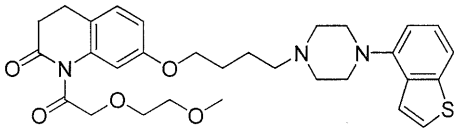
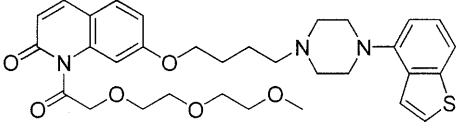
10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

539		2-アミノ-N-(2-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)アセタミド
540		2-アミノ-N-(1-(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アセタミド
541		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(ピロリジン-2-カルボニル)キノリン-2(1H)-オン
542		1-(1-(2-アミノアセチル)ピロリジン-2-カルボニル)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2(1H)-オン
543		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)キノリン-2(1H)-オン
544		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-(2-メトキシエトキシ)アセチル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
545		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)アセチル)キノリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

546		メチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
547		メチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
548		エチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
549		プロピル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
550		プロピル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
551		イソブチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
552		ブチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
553		ペンチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート

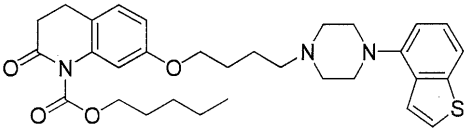
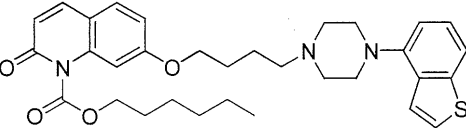
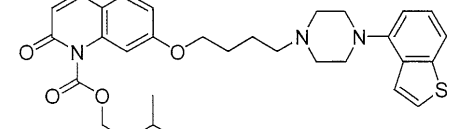
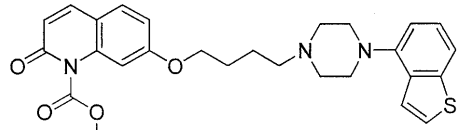
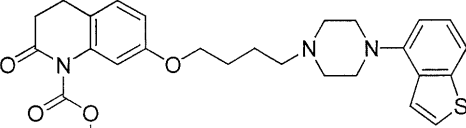
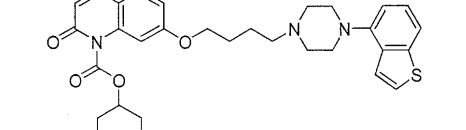
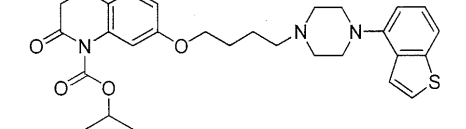
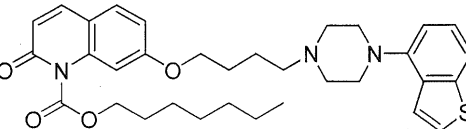
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

554		ペンチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
555		ヘキシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
556		イソペンチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
557		イソプロピル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
558		イソプロピル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
559		シクロヘキシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
560		シクロヘキシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
561		ヘプチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート

10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

562		ヘプチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
563		オクチル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
564		ノニル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
565		デシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
566		ウンデシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
567		ウンデシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート
568		ドデシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
569		トリデシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート

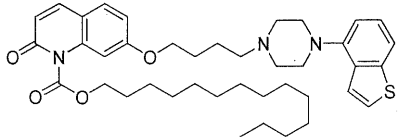
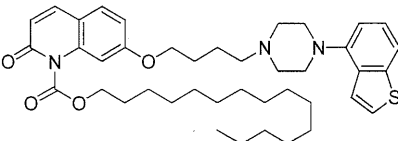
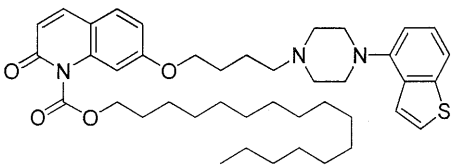
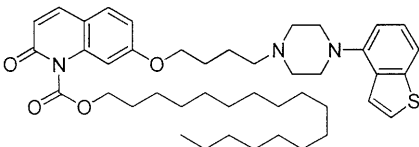
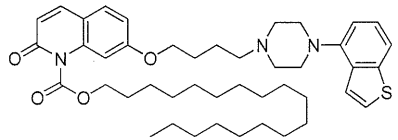
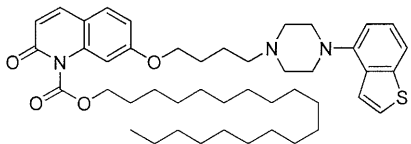
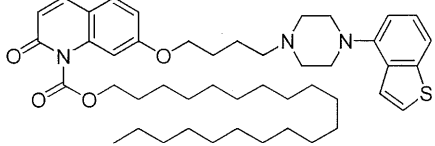
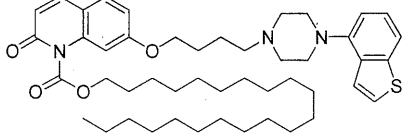
10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

570		テトラデシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート
571		ペンタデシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート
572		ヘキサデシル 7-(4-(4-(ベン ゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラ ジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキ ソキノリン-1(2H)-カルボキシ レート
573		ヘプタデシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート
574		オクタデシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート
575		ノナデシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート
576		イコシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チ オフェン-4-イル)ピペラジン- 1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノ リン-1(2H)-カルボキシレート
577		ヘニコシル 7-(4-(4-(ベンゾ [b]チオフェン-4-イル)ピペラジ ン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ キノリン-1(2H)-カルボキシレ ート

10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

578		ドコシル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
579		ベンジル 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキシレート
580		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ベンジル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
581		カルシウム 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル ホスフェート
582		カルシウム 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル ホスフェート
583		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-メチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
584		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド
585		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-エチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
586		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-N-プロピルキノリン-1(2H)-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

587		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ブチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
588		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-N-ペンチルキノリン-1(2H)-カルボキサミド
589		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ヘキシル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
590		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ヘプチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
591		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ヘプチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド
592		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-オクチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
593		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-ドデシル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
594		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-テトラデシル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
595		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド

【表 2 - 2 7】

596		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジメチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
597		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド
598		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジエチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
599		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-N,N-ジプロピルキノリン-1(2H)-カルボキサミド
600		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジブチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
601		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-N,N-ジペンチルキノリン-1(2H)-カルボキサミド
602		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジヘキシル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
603		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジヘプチル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド

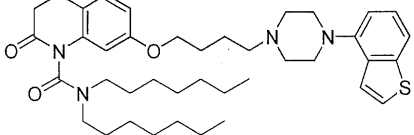
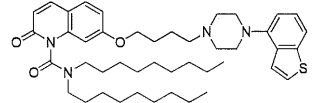
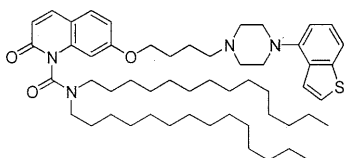
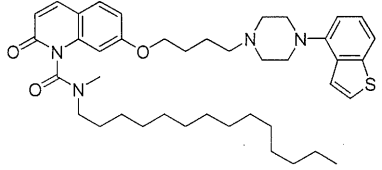
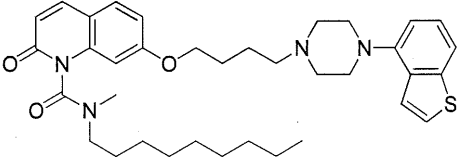
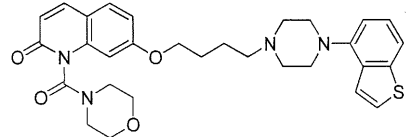
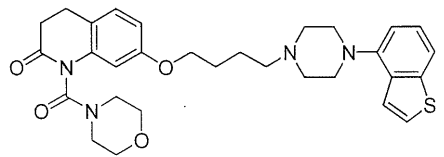
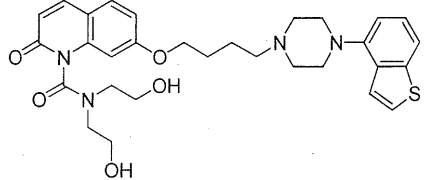
10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

604		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジヘプチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド
605		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジノニル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
606		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-N,N-ジテトラデシルキノリン-1(2H)-カルボキサミド
607		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-メチル-2-オキソ-N-テトラデシルキノリン-1(2H)-カルボキサミド
608		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N-メチル-N-ノニル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
609		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(モルホリン-4-カルボニル)キノリン-2(1H)-オン
610		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(モルホリン-4-カルボニル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン
611		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 - 2 9】

612		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-N,N-ジベンジル-2-オキソキノリン-1(2H)-カルボキサミド
613		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)キノリン-2(1H)-オン
614		1-(1,4'-ビピペリジン-1'-カルボニル)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2(1H)-オン
615		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(シクロプロパンカルボニル)キノリン-2(1H)-オン
616		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル プロピオネート
617		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ブチレート
618		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ペンタノエート
619		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘキサノエート
620		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘプタノエート

10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

621		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル オクタノエート
622		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ノナノエート
623		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル デカノエート
624		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ウンデカノエート
625		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル トリデカノエート
626		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル テトラデカノエート
627		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ペンタデカノエート
628		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル パルミテート
629		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘプタデカノエート

10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

630		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ステアレート
631		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル イコサノエート
632		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 2,2-ジメチルテトラデカノエート
633		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ピバレート
634		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 2,2-ジメチルブタノエート
635		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル イソブチレート
636		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 2-ヒドロキシアセテート
637		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル シクロプロパンカルボキシレート
638		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル シクロブタンカルボキシレート
639		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル シクロペンタンカルボキシレート

【表 2 - 3 2】

640		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ベンゾエート
641		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 2-フェニルアセテート
642		(9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル オクタデカ-9,12,15-トリエノエート
643		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘニコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート
644		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート
645		(6Z,9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル オクタデカ-6,9,12,15-テトラエノエート
646		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル メチルカーボネート
647		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル エチルカーボネート

10

20

30

40

【表 2 - 3 3】

648		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ブチルカーボネート
649		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ペンチルカーボネート
650		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル シクロヘキシルカーボネート
651		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 2-メトキシエチルカーボネート
652		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジエチルホスフェート
653		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル メチルカルバメート
654		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル エチルカルバメート
655		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル プロピルカルバメート
656		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ブチルカルバメート

10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

657		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ペンチルカルバメート
658		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘキシルカルバメート
659		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル オクチルカルバメート
660		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル デシルカルバメート
661		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ドデシルカルバメート
662		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル テトラデシルカルバメート
663		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ヘキサデシルカルバメート
664		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジメチルカルバメート
665		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジプロピルカルバメート
666		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジイソブチルカルバメート

10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

667		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジブチルカルバメート
668		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジヘキシルカルバメート
669		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジオクチルカルバメート
670		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジデシルカルバメート
671		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジドデシルカルバメート
672		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジテトラデシルカルバメート
673		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ジヘキサデシルカルバメート
674		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバメート
675		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル ピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

【表 2 - 3 6】

676		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート
677		7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル 1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシレート
678		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(プロピオニルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
679		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ブチリルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
680		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(ペンタノイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
681		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ヘキサノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
682		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ヘプタノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド

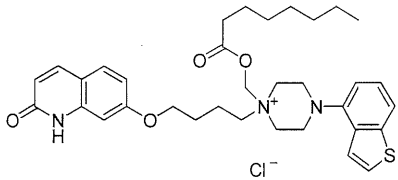
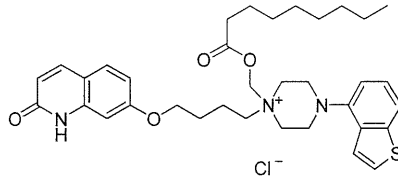
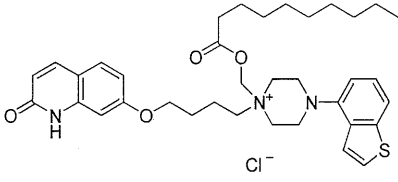
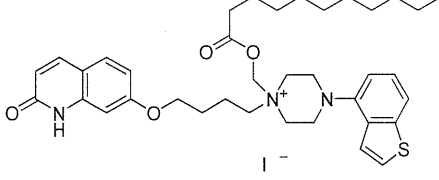
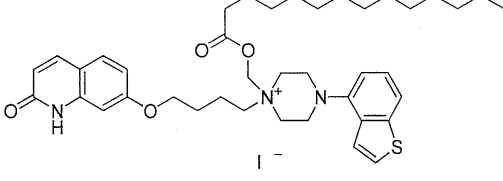
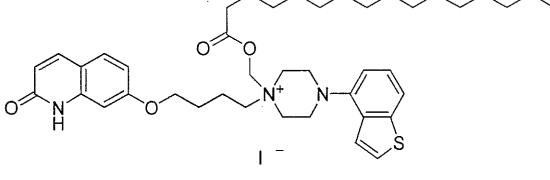
10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

683		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(オクタノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
684		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ノナノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
685		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(デカノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
686		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(ウンデカノイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
687		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(テトラデカノイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
688		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(パルミトイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド

【 0 8 8 6 】

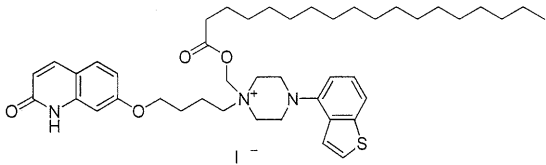
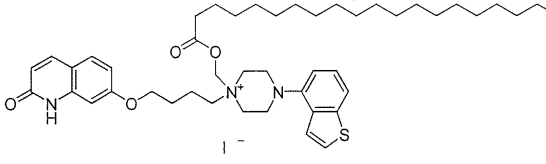
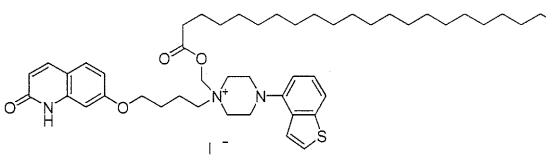
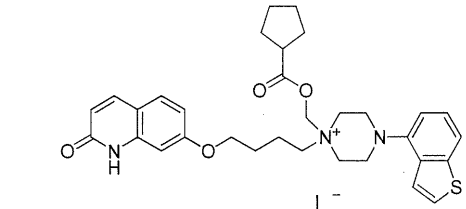
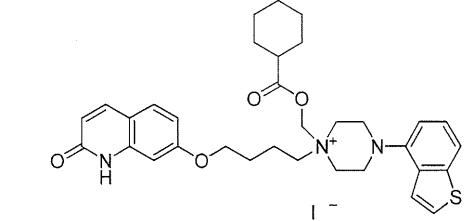
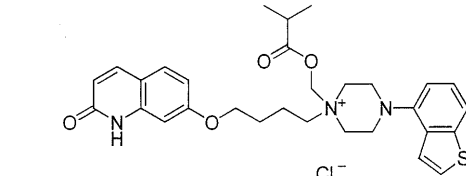
10

20

30

40

【表 2 - 3 8】

689		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(ステアロイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
690		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(イコサノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
691		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ドコサノイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
692		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(シクロペンタンカルボニルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
693		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(シクロヘキサンカルボニルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
694		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(イソブチリルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド

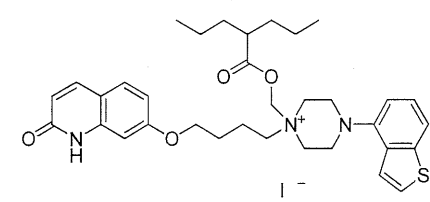
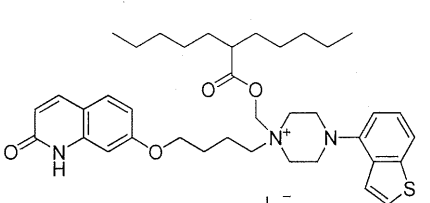
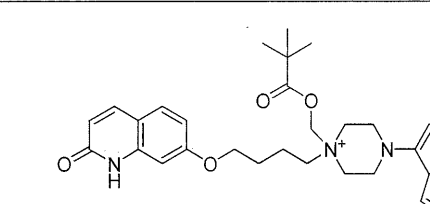
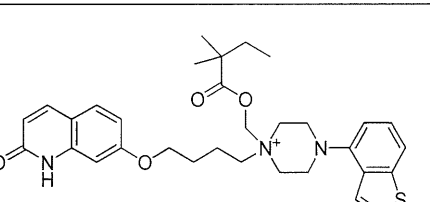
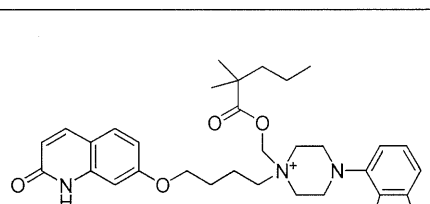
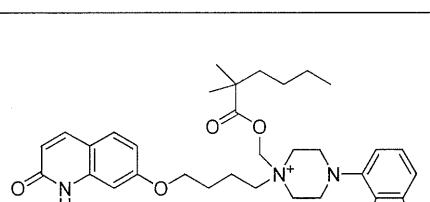
10

20

30

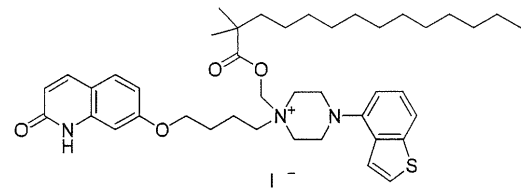
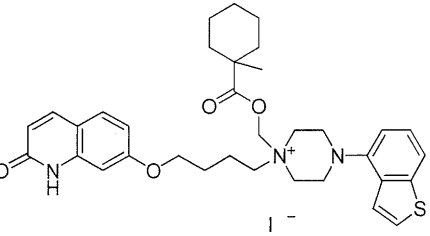
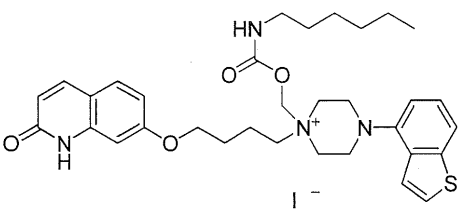
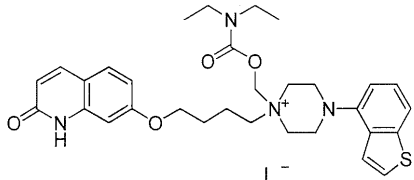
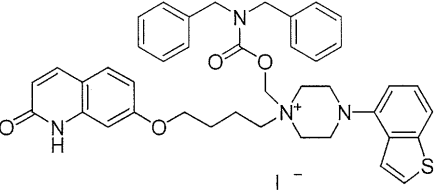
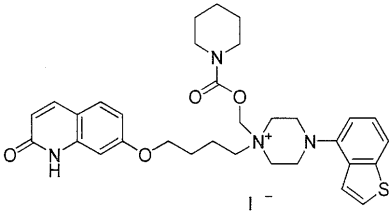
40

【表 2 - 3 9】

695		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-((2-プロピルペンタノイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
696		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-((2-ペンチルヘプタノイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
697		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(ピバロイルオキシメチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
698		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((2,2-ジメチルブタノイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
699		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((2,2-ジメチルペンタノイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
700		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((2,2-ジメチルヘキサノイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド

【 0 8 8 8 】

【表 2 - 4 0】

701		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((2,2-ジメチルテトラデカノイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
702		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((1-メチルシクロヘキサンカルボニルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
703		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((ヘキシルカルバモイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
704		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((ジエチルカルバモイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
705		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((ジベンジルカルバモイルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
706		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-((ピペリジン-1-カルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド

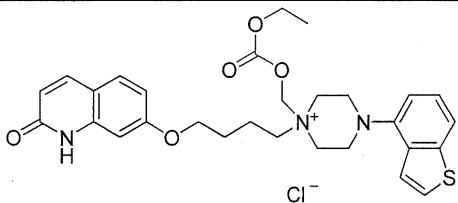
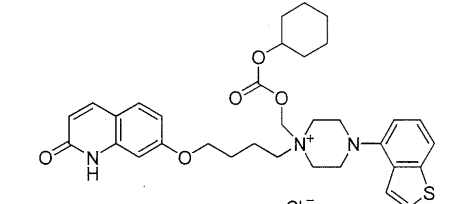
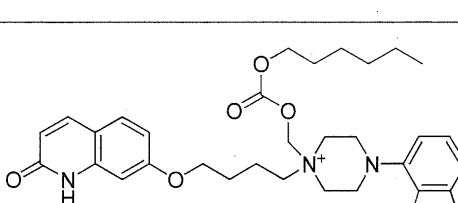
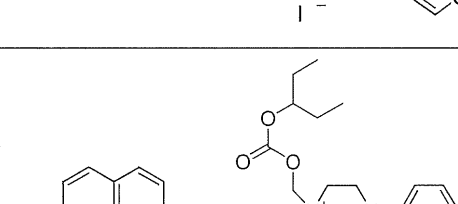
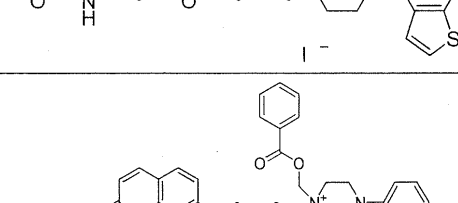
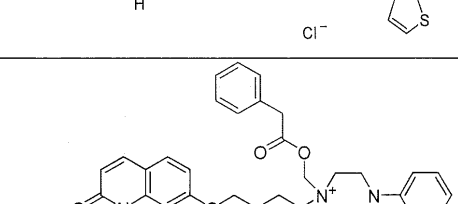
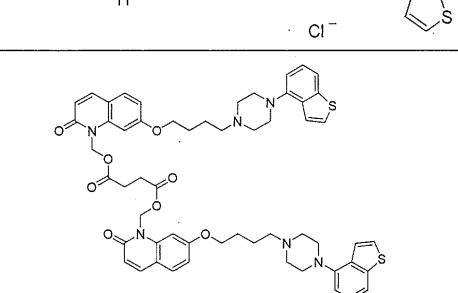
10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

707		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((エトキシカルボニルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
708		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
709		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((ヘキシルオキシカルボニルオキシ)メチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
710		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-(((ペンタ n-3-イルオキシ)カルボニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム ヨージド
711		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(ベンゾイルオキシメチル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
712		4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イルオキシ)ブチル)-1-((2-フェニルアセトキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム クロリド
713		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) スクシネート

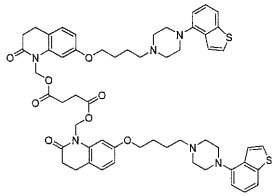
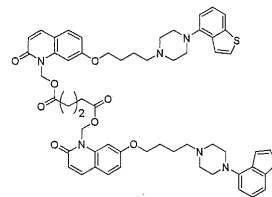
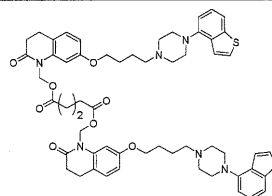
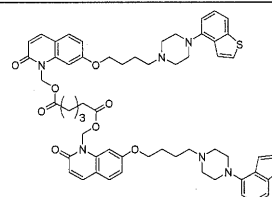
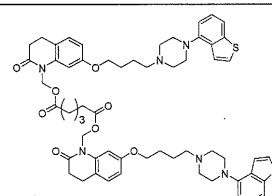
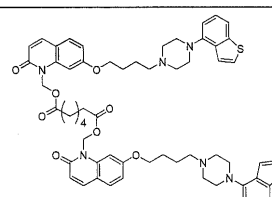
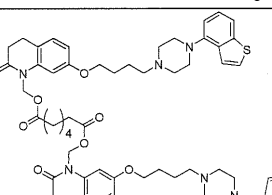
10

20

30

40

【表 2 - 4 2】

714		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) スクシネート
715		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) グルタレート
716		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) グルタレート
717		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) アジペート
718		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) アジペート
719		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) ヘプタンジオエート
720		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) ヘプタンジオエート

10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

721		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) オクタンジオエート
722		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) オクタンジオエート
723		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) デカンジオエート
724		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) デカンジオエート
725		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) ドデカンジオエート
726		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) ドデカンジオエート
727		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) テトラデカンジオエート
728		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) テトラデカンジオエート

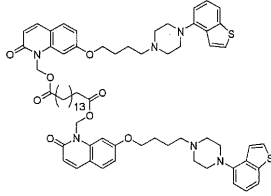
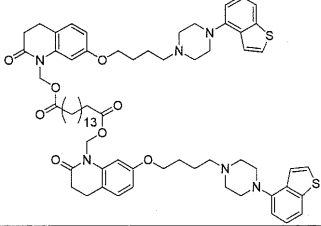
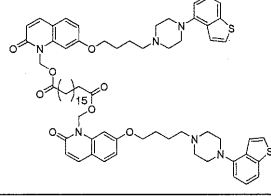
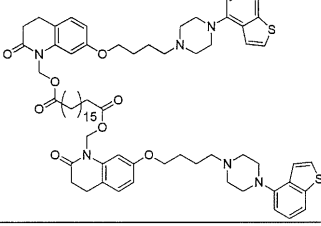
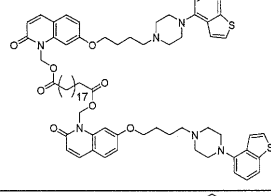
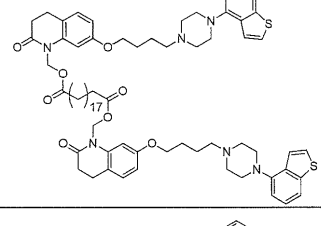
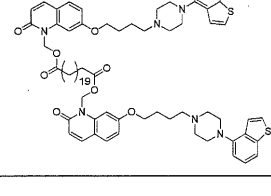
10

20

30

40

【表 2 - 4 4】

729		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) ヘキサデカンジオエート
730		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) ヘキサデカンジオエート
731		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) オクタデカンジオエート
732		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) オクタデカンジオエート
733		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) イコサンジオエート
734		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) イコサンジオエート
735		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル) ドコサンジオエート

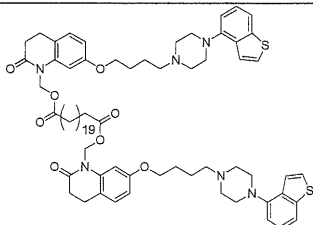
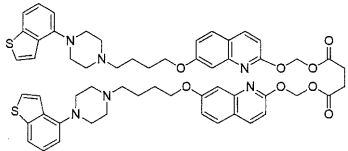
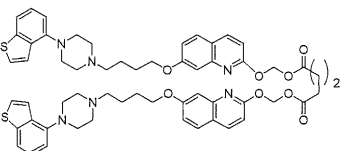
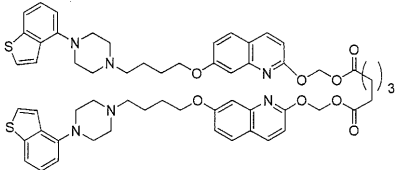
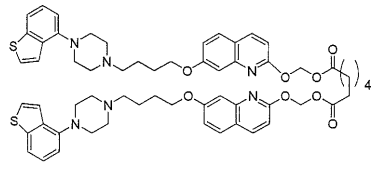
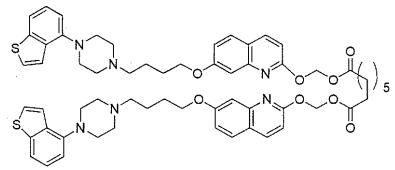
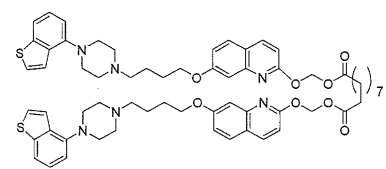
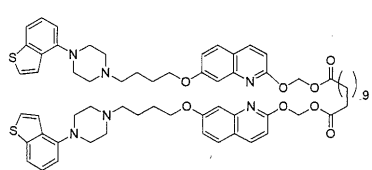
10

20

30

40

【表 2 - 4 5】

736		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル) ドコサンジオエート
737		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) スクシネート
738		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) グルタレート
739		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) アジペート
740		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) ヘプタンジオエート
741		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) オクタンジオエート
742		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) デカンジオエート
743		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) ドデカンジオエート

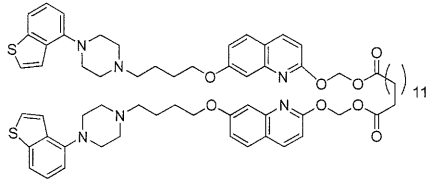
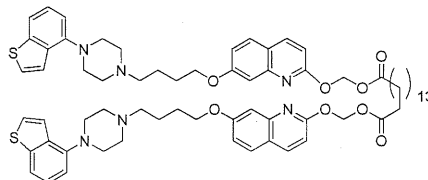
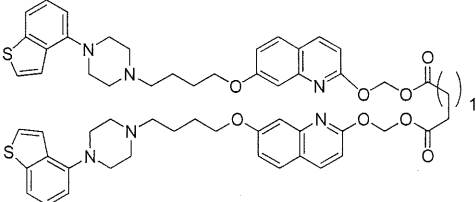
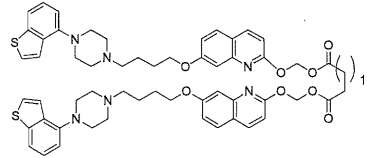
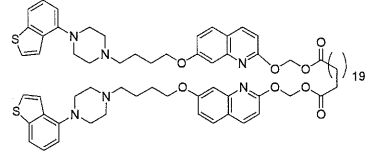
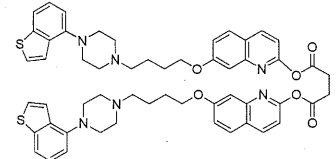
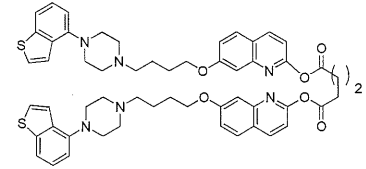
10

20

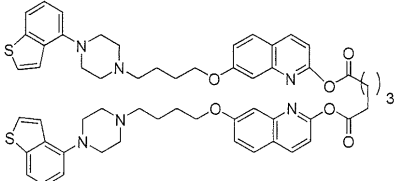
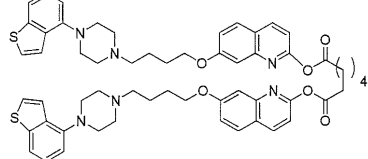
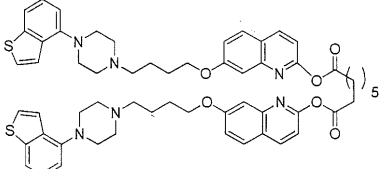
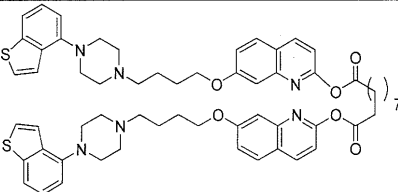
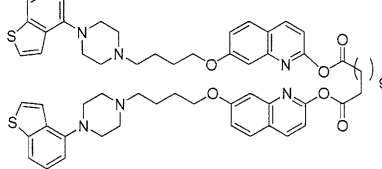
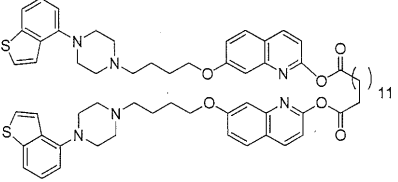
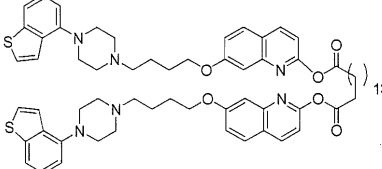
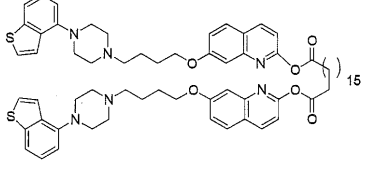
30

40

【表 2 - 4 6】

744		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) テトラデカンジオエート
745		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) ヘキサデカンジオエート
746		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) オクタデカンジオエート
747		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) イコサンジオエート
748		ビス((7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イルオキシ)メチル) ドコサンジオエート
749		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル) スクシネート
750		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル) グルタレート

【表 2 - 4 7】

751		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) アジペート
752		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) ヘプタンジオエート
753		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) オクタンジオエート
754		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) デカンジオエート
755		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) ドデカンジオエート
756		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) テトラデカンジオエート
757		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) ヘキサデカンジオエート
758		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフ エン-4-イル)ピペラジン-1-イ ル)ブトキシ)キノリン-2-イル) オクタデカンジオエート

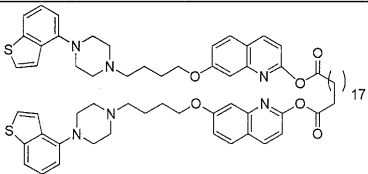
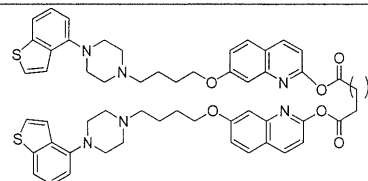
10

20

30

40

【表 2 - 4 8】

759		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル)イコサンジオエート
760		ビス(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-2-イル)ドコサンジオエート

10

【0897】

実施例 A：7-[4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ)-1H-キノリン-2-オン]の重水素化体の合成

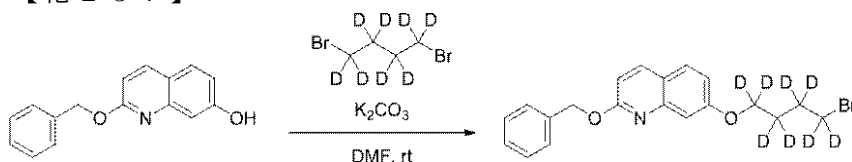
A-1：7-[4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オン]の合成

(合成方法 1)

工程 1：2-ベンジルオキシ-7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)キノリンの合成

【0898】

【化 2 5 7】



【0899】

2-ベンジルオキシ-7-ヒドロキシ キノリン (2.52 g) と炭酸カリウム (1.67 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) からなる混合物に、1, 4-ジブロモブタン-d₈ (99.6 atom % D: 2.4 ml) を加え、室温下終夜攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去後、濾液を分液し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10:0→9:1) にて精製して、2-ベンジルオキシ-7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)キノリン (3.14 g) を得た。

30

2-ベンジルオキシ-7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)キノリン:

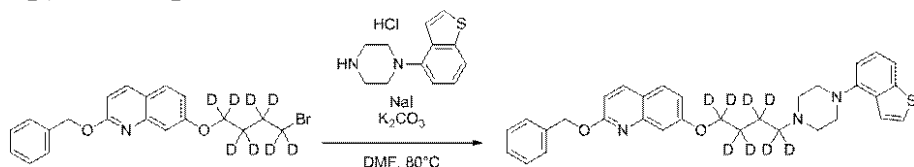
白色粉末、¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.52 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.7Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.29-7.47 (3H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.7Hz)

40

工程 2：2-ベンジルオキシ-7-[4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)]キノリンの合成

【0900】

【化 2 5 8】



【0901】

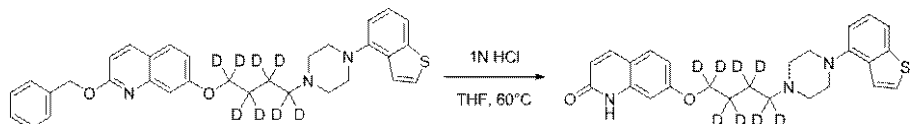
2-ベンジルオキシ-7-(4-ブロボトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)キノリン (3.14 g)、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩 (2.43 g)、ヨウ化ナトリウム (1.31 g)、炭酸カリウム (2.64 g) のジメチルホルムアミド (60 ml) からなる混合物を、80℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3→5：5) により精製して、2-ベンジルオキシ-7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]キノリン (3.73 g) を得た。

2-ベンジルオキシ-7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]キノリン：淡黄色アモルファス固体、¹H-NMR (CDCl₃) δ：2.64-2.83 (4H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 5.53 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 6.89 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.25-7.49 (7H, m), 7.50-7.63 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz)

工程3：7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オンの合成

【0902】

【化 2 5 9】



【0903】

2-ベンジルオキシ-7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]キノリン (3.73 g) 及び 1N 塩酸 (35.1 ml) のテトラヒドロフラン (60 ml) からなる混合物を 60℃で4時間攪拌した。氷冷し、氷水を加え攪拌後、析出固体を濾取し、水洗した。減圧乾燥後に得られた粉末のエタノール (70 ml) からなる混合物に氷冷下、1N水酸化ナトリウムを加え、混合物を塩基性とした。減圧下に溶媒を留去し、残渣を水洗し、エタノールと水の混合物にて再結晶し、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン (2.29 g) を得た。

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン：白色粉末、¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：2.54-2.67 (4H, m), 2.91-3.15 (4H, m), 6.29 (1H, d, J=9.5Hz), 6.75-6.83 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=7.6Hz), 7.21-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=5.5Hz), 7.50-7.66 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=5.5Hz), 7.80 (1H, d, J=9.5Hz), 11.58 (1H, s)

【0904】

(合成方法2)

工程1：7-(4-ブロボトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オンの合成

10

20

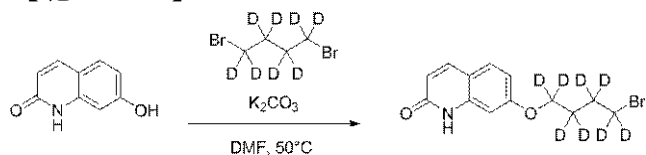
30

40

50

【0905】

【化260】



【0906】

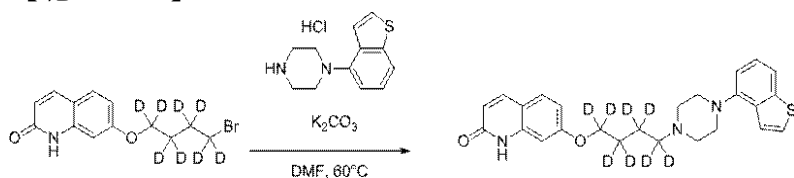
7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン [70500-72-0] (0.72 g) と炭酸カリウム (0.68 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物に、1, 4-ジブロモブタン-d₈ (99.6 atom % D: 3 g) を加え、50 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1) により精製して、7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オン (1.1 g) を得た。

7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オン: 白色粉末状、¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.56 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, d, J=9.4Hz), 12.33 (1H, brs).

工程2: 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オンの合成

【0907】

【化261】



【0908】

7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オン (0.4 g)、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩 (0.37 g)、炭酸カリウム (0.45 g)、ジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=30:1) により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン (0.3 g) を得た。

合成方法1で合成されたものと同じ7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オンが得られた。

白色粉末 m. p. 177~179 °C (EtOHより再結晶)

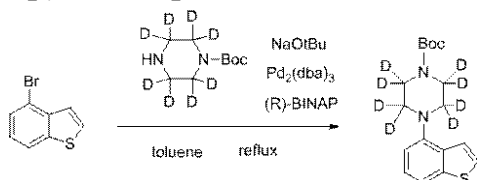
【0909】

A-2: 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈]-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オンの合成

工程1: tert-ブチル 4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈-1-カルボキシレートの合成

【0910】

【化 2 6 2】



【0 9 1 1】

4-ブロモベンゾ [b] チオフェン [5 1 1 8-1 3-8] (0.55 g)、tert-ブチル 1-ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈-カルボキシレート (98.3 atom % D: 0.5 g)、ナトリウムtert-ブトキシド (0.25 g)、(R)-(+)-BINAP (30 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (30 mg)、トルエン (20 ml) からなる混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:100) により精製して、tert-ブチル 4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈-1-カルボキシレート (0.41 g) を得た。

tert-ブチル 4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈-1-カルボキシレート:

黄色粉末

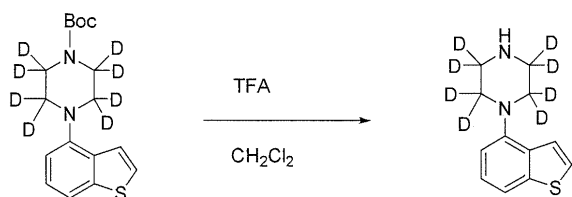
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 3.03-3.09 (0.06H, br), 3.59-3.65 (0.06H, br), 6.87 (1H, dd, J=0.8, 7.7Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8Hz), 7.41 (2H, s), 7.57 (1H, d, J=8.0Hz).

¹H-NMR (CDCl₃) より、少なくとも 98 atom % D を確認する。

工程 2: 1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈ の合成

【0 9 1 2】

【化 2 6 3】



【0 9 1 3】

tert-ブチル 4-(ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈-1-カルボキシレート (0.57 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、該混合物をジクロロメタンで抽出し、水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル: メタノール=20:1) により精製して、1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈ (0.31 g) を得た。

1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈: オイル 褐色

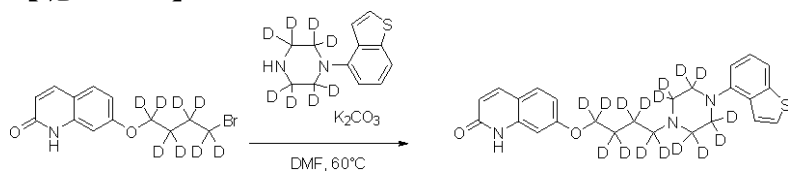
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.06-3.10 (0.13H, br), 6.88 (1H, dd, J=0.8, 7.6Hz), 7.27 (1H, t, J=7.8Hz), 7.38 (1H, d, J=5.4Hz), 7.42 (1H, dd, J=0.7, 5.5Hz), 7.54 (1H, d, J=8.1Hz).

¹H-NMR (CDCl₃) より、少なくとも 98 atom % D を確認する。

工程 3 : 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - ブトキシ - 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4 - d₈] - 1 H - キノリン - 2 - オンの合成

【 0 9 1 4 】

【 化 2 6 4 】



10

【 0 9 1 5 】

実施例 A - 1、合成方法 2 の工程 1 で得られた 7 - (4 - プロモブトキシ - 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4 - d₈) - 1 H - キノリン - 2 - オン (6 3 3 m g)、本実施例工程 2 で得られた 1 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈ (4 7 1 m g)、炭酸カリウム (3 7 4 m g)、及びジメチルホルムアミド (2 0 m l) からなる混合物を、6 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 3 0 : 1) により精製して、7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - ブトキシ - 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4 - d₈] - 1 H - キノリン - 2 - オン (0 . 4 5 g) を得た。

20

7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - ブトキシ - 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4 - d₈] - 1 H - キノリン - 2 - オン : 黄色粉末 m . p . 1 7 6 ~ 1 7 8 ° C (E t O H より再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.64-2.72 (0.06H, m), 3.02-3.20 (0.06H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 0.7, 7.6Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.4Hz), 12.34 (1H, brs).

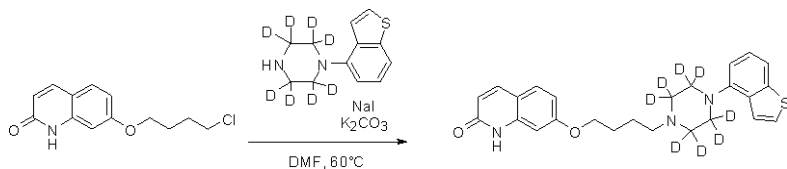
【 0 9 1 6 】

30

A - 3 : 7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - ブトキシ] - 1 H - キノリン - 2 - オンの合成

【 0 9 1 7 】

【 化 2 6 5 】



40

【 0 9 1 8 】

7 - (4 - クロロブトキシ) - 1 H - キノリン - 2 - オン (3 4 0 m g)、実施例 A - 2 の工程 2 で得られた 1 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈ (3 1 0 m g)、ヨウ化ナトリウム (2 2 0 m g)、炭酸カリウム (2 4 0 m g)、及びジメチルホルムアミド (1 0 m l) からなる混合物を、6 0 ° C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 3 0 : 1) により精製して、7 - [4 - (4 - ベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - ブトキシ] - 1 H - キノリン - 2 - オン (0 . 3 1 g) を得た。

50

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン：黄色粉末
m. p. 175.5~177°C (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.84 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.66-2.72 (0.06H, m), 3.14-3.18 (0.06H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.2Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J = 0.6, 7.6Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.4Hz), 12.27 (1H, brs).

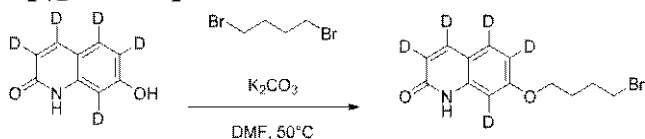
【0919】

A-4: 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅の合成

工程1: 7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅の合成

【0920】

【化266】



【0921】

7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン [70500-72-0] の重水素化反応 (Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.)により得られる7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅ (99 atom % D: 3 g) と炭酸カリウム (3 g) のジメチルホルムアミド (120 ml) からなる混合物に、1,4-ジブロモブタン (6.5 ml) を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1) により精製して、7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅ (3.45 g) を得た。

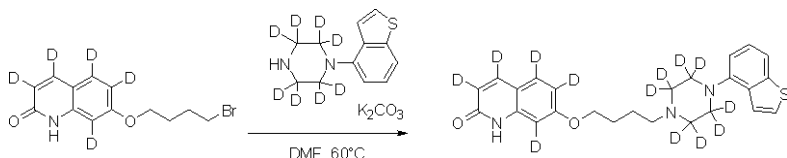
7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅ : 白色粉末状

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.94-2.05 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=6.5Hz), 4.10 (2H, t, J=6.0Hz), 6.55 (0.01H, s), 6.79-6.81 (2H, m), 7.52 (0.008H, s), 7.73 (0.008H, s), 11.89 (1H, brs).

工程2: 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅の合成

【0922】

【化267】



【0923】

7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅ (0.6 g) を、1-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0.5 g)、炭酸カリウム (360 mg)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した

。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝30：1）により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅（0.45 g）を得た。

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅：白色粉末 m. p. 175.5～177.5℃（EtOHより再結晶）

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.84 (2H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.66-2.72 (<0.07H, br), 3.14-3.20 (<0.06H, br), 4.12 (2H, t, J = 6.2Hz), 6.54 (<0.008H, s), 6.82 (<0.025H, d, J = 5.7Hz), 6.89 (1H, dd, J = 0.6, 7.7Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (<0.01H, s), 12.10 (1H, brs).

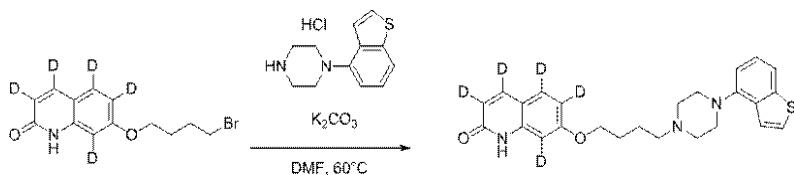
10

【0924】

A-5：7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅の合成

【0925】

【化268】



20

【0926】

実施例A-4の工程1で得られた7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅（0.6 g）、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩（0.56 g）、炭酸カリウム（690 mg）、及びジメチルホルムアミド（20 ml）からなる混合物を、60℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝30：1）により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅（0.5 g）を得た。7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅：白色粉末 m. p. 177～179℃（EtOHより再結晶）

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.66-2.82 (4H, br), 3.14-3.28 (4H, br), 4.08-4.12 (2H, m), 6.54 (<0.01H, s), 6.83 (<0.02H, d, J = 10.3Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.6, 5.5Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (<0.01H, s), 12.24 (1H, brs).

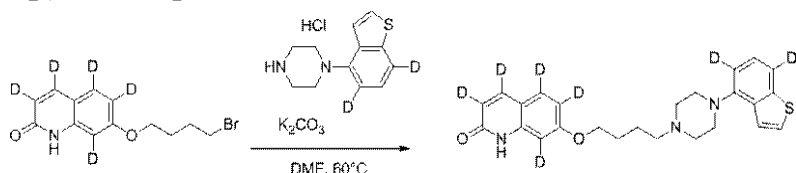
40

【0927】

A-6：7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-5,7-d₂-ピペラジン-1-イル)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3,4,5,6,8-d₅の合成

【0928】

【化 2 6 9】



【0 9 2 9】

実施例 A-4 の工程 1 で得られた 7-(4-ブロモブトキシ)-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.6 g)、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩の重水素化反応(Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.)により得られる 1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン塩酸塩 (0.56 g)、炭酸カリウム (690 mg)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=30：1) により精製して、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.42 g) を得た。

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ : 白色粉末
m. p. 176.5~178.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.70-1.98 (4H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.66-2.80 (4H, br), 3.14-3.26 (4H, br), 4.12 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.54 (<0.01H, s), 6.83 (<0.02H, d, J = 10.0Hz), 6.89 (<0.01H, d, J = 7.7Hz), 7.08 (<0.02H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.38 (0.89H, d, J = 5.5Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.54 (0.06H, d, J = 8.1Hz), 7.72 (<0.01H, s), 12.23 (1H, brs).

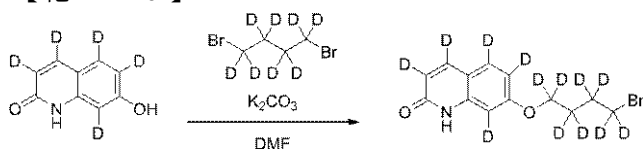
【0 9 3 0】

A-7 : 7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ の合成

工程 1 : 7-(4-ブロモブトキシ)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ の合成

【0 9 3 1】

【化 2 7 0】



【0 9 3 2】

7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン [70500-72-0] の重水素化反応 (Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.) により得られる 7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (99 atom % D : 1.65 g) と炭酸カリウム (1.51 g) のジメチルホルムアミド (40 ml) からなる混合物に、1,4-ジブロモブタン-d₈ (99.6 atom % D : 5.55 g) を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：1) により精製して、7-(4-ブロモブトキシ)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (1.1 g) を得た。

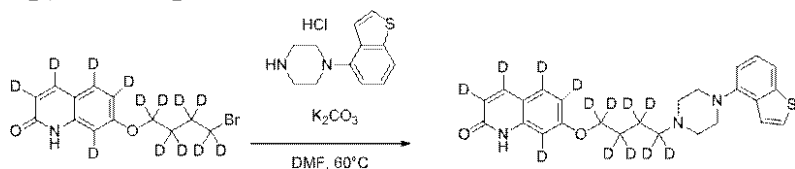
7-(4-ブロモブトキシ)-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン

－2－オン－3, 4, 5, 6, 8－d₅：白色粉末状、¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6.55 (0.008H, s), 6.81 (0.021H, d, J=9.6Hz), 7.45 (0.008H, s), 7.74 (0.008H, s), 12.28 (1H, brs).

工程2：7－[4－(4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－ピペラジン－1－イル)－ブトキシ－1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4－d₈]－1H－キノリン－2－オン－3, 4, 5, 6, 8－d₅の合成

【0933】

【化271】



10

【0934】

本実施例工程1で得られた7－(4－プロモブトキシ－1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4－d₈)－1H－キノリン－2－オン－3, 4, 5, 6, 8－d₅ (0.5 g)を、1－ベンゾチオフェン－4－ピペラジン塩酸塩 (0.45 g)、炭酸カリウム (0.56 g)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール＝30：1) により精製して、7－[4－(4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－ピペラジン－1－イル)－ブトキシ－1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4－d₈]－1H－キノリン－2－オン－3, 4, 5, 6, 8－d₅ (0.24 g)を得た。

20

7－[4－(4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－ピペラジン－1－イル)－ブトキシ－1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4－d₈]－1H－キノリン－2－オン－3, 4, 5, 6, 8－d₅：白色粉末 m. p. 176～177.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.60-2.84 (4H, br), 3.10-3.28 (4H, br), 6.54 (<0.007H, s), 6.82 (<0.02H, d, J = 6.0Hz), 6.89 (1H, dd, J = 0.5, 7.6Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.5, 5.6Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (<0.009H, s), 12.13 (1H, brs).

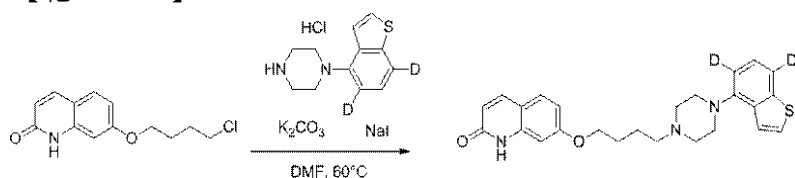
30

【0935】

A-8：7－[4－(4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－5, 7－d₂－ピペラジン－1－イル)－ブトキシ]－1H－キノリン－2－オンの合成

【0936】

【化272】



40

【0937】

7－(4－クロロブトキシ)－1H－キノリン－2－オン (0.5 g)、1－ベンゾチオフェン－4－ピペラジン塩酸塩の重水素化反応 (Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.) により得られる1－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－5, 7－d₂－ピペラジン塩酸塩 (0.56 g)、ヨウ化ナトリウム (0.33 g)、炭酸カリウム (690 mg)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60℃で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール＝30：1) により精製して、7－[4－(4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル－5, 7－d₂－ピペラジン－1－イル)－ブトキシ]－1H－キノ

50

リン-2-オン (0.31 g) を得た。

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン：白色粉末 m. p. 179.5~181.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.68-1.84 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.66-2.80 (4H, br), 3.16-3.26 (4H, br), 4.12 (2H, t, J = 6.2Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 6.90 (<0.02H, d, J = 7.7Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.38 (0.82H, d, J = 5.6Hz), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (0.05H, d, J = 8.6Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.4Hz), 12.09 (1H, brs).

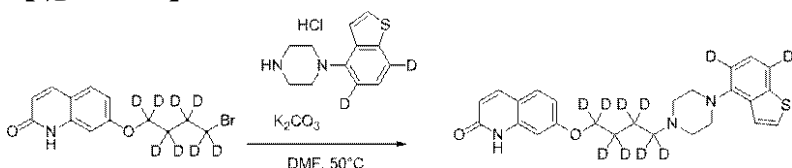
【0938】

10

A-9 : 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オンの合成

【0939】

【化273】



20

【0940】

実施例 A-1 の合成方法 2 の工程 1 で得られた 7-(4-ブロモブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈)-1H-キノリン-2-オン (0.5 g)、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩の重水素化反応 (Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.) により得られる 1-ベンゾチオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン塩酸塩 (0.46 g)、炭酸カリウム (0.57 g)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、50℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=30 : 1) により精製して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン (0.35 g) を得た。

30

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン：白色粉末 m. p. 176.5~178.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.66-2.80 (4H, br), 3.10-3.28 (4H, br), 6.55 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.89 (<0.04H, d, J = 7.7Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.38 (0.85H, d, J = 5.6Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54 (0.06H, dd, J = 0.5, 8.0Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.4Hz), 12.47 (1H, brs).

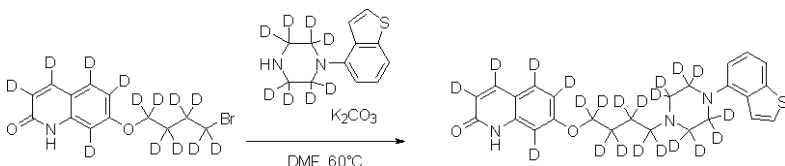
【0941】

40

A-10 : 7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-6, 6-d₂-ピペラジン-1-イル)-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈]-ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈]-1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ の合成

【0942】

【化274】



50

【0943】

実施例 A-7 の工程 1 で得られた 7- (4-ブロモプトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈) -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.6 g)、実施例 A-2 の工程 2 で得られた 1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈ (0.57 g)、炭酸カリウム (380 mg)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、60℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=30：1) により精製して、7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈) -ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈] -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.45 g) を得た。

10

7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-d₈) -ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈] -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ : 白色粉末 m. p. 175.5~177.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.64-2.72 (<0.06H, br), 3.14-3.20 (<0.06H, br), 6.54 (<0.01H, s), 6.80-6.86 (<0.04H, m), 6.89 (1H, dd, J = 0.8, 7.6Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.41 (1H, dd, J = 0.7, 5.6Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.72 (<0.01H, s), 12.35 (1H, brs).

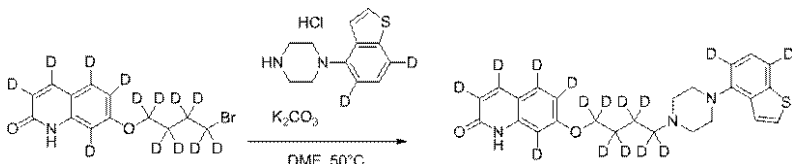
20

【0944】

A-11 : 7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈] -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ の合成

【0945】

【化275】



30

【0946】

実施例 A-7 の工程 1 で得られた 7- (4-ブロモプトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈) -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.5 g)、1-ベンゾチオフェン-4-ピペラジン塩酸塩の重水素化反応 (Org.Lett. 2004, 6, 1485.; Bull.Chem.Soc.Jpn.2008,81,278.) により得られる 1-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン塩酸塩 (0.46 g)、炭酸カリウム (0.56 g)、及びジメチルホルムアミド (20 ml) からなる混合物を、50℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=30：1) により精製して、7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈] -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ (0.34 g) を得た。

40

7- [4- (4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-5, 7-d₂-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ-1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-d₈] -1H-キノリン-2-オン-3, 4, 5, 6, 8-d₅ : 白色粉末 m. p. 175.5~177.5℃ (EtOHより再結晶)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2.66-2.80 (4H, br), 3.14-3.26 (4H, br), 6.54 (<0.01H, s), 6.83 (<0.02H, d, J = 11.2Hz), 6.89 (<0.01H, d, J = 7.6Hz), 7.06-7.10 (<0.02H,

50

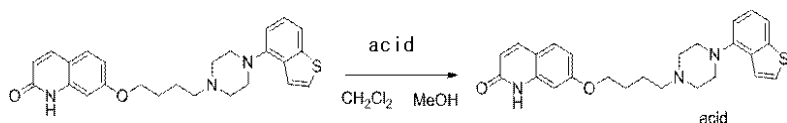
m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.38 (0.86H, d, J = 5.6Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.54 (<0.05H, dd, J = 0.6, 8.0Hz), 7.72 (<0.01H, s), 12.28 (1H, brs).

【0947】

実施例 B：7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オンの塩の合成

【0948】

【化276】



【0949】

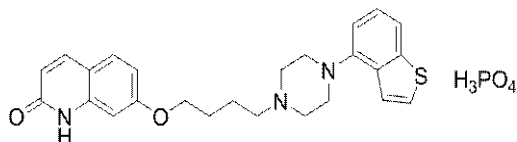
リン酸塩：

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (15 g) のジクロロメタン (100 ml) とメタノール (100 ml) からなる懸濁液を、60℃に加熱し、溶解後、室温下、リン酸 (4.39 g) を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン リン酸塩 (17.9 g) を得た。

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン リン酸塩 (17.5 g) をエタノール (550 ml) と水 (550 ml) から再結晶して、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン リン酸塩 (14.4 g) を得た。

【0950】

【化277】



【0951】

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン リン酸塩：無色結晶：m. p. 226~228℃ (EtOH-H₂Oより再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.66-1.76 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.0Hz), 2.76-2.86 (4H, br), 3.08-3.18 (4H, br), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 6.30 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.4Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=5.5Hz), 7.56 (1H, d, J=9.4Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.2-12.2 (1H, br).

【0952】

D L-リング酸塩：

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (15 g) のジクロロメタン (100 ml) とメタノール (100 ml) からなる懸濁液を、60℃に加熱し、溶解後、室温下、水 (10 ml) に溶解した D L-リング酸 (5.11 g) を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン D L-リング酸塩 (20 g) を得た。

7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン D L-リング酸塩 (20 g) をエタノール (350 ml) と水 (50 ml) から再結晶して、7-[4-(4-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン D L-リン

10

20

30

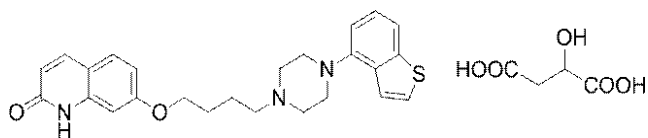
40

50

ゴ酸塩（１４．５ｇ）を得た。

【０９５３】

【化２７８】



【０９５４】

７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン DL－リンゴ酸塩：無色結晶m. p. １３６～１３９℃（EtOH－H₂Oより再結晶）

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.1Hz), 2.74-2.86 (4H, br), 3.06-3.18 (4H, br), 4.06 (2H, t, J=6.0Hz), 4.21 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.4Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=5.5Hz), 7.56 (1H, d, J=9.3Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.59 (1H, brs).

【０９５５】

L（＋）－酒石酸塩：

７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン（１５ｇ）のジクロロメタン（１００ml）とメタノール（１００ml）からなる懸濁液を、６０℃に加温し、溶解後、室温下、水（１０ml）に溶解したL（＋）－酒石酸（５．７２ｇ）を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン L（＋）－酒石酸塩（１９．３ｇ）を得た。

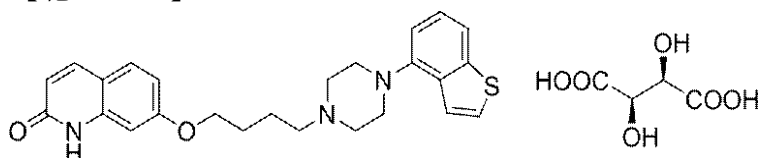
20

７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン L（＋）－酒石酸塩（１９．３ｇ）をエタノール（７００ml）と水（２５０ml）から再結晶して、７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン L（＋）－酒石酸塩（１６．５ｇ）を得た。

【０９５６】

30

【化２７９】



【０９５７】

７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン L（＋）－酒石酸塩：無色結晶m. p. １９８～２０３℃（EtOH－H₂Oより再結晶）

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.41 (1H, dd, J=6.7, 15.6Hz), 2.59 (1H, dd, J=6.4, 15.6Hz), 2.66 (2H, t, J=7.2Hz), 2.78-2.88 (4H, br), 3.06-3.18 (4H, br), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 4.16 (1H, t, J=6.5Hz), 6.30 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=0.6, 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J=9.3Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.59 (1H, brs).

【０９５８】

シュウ酸塩：

７－〔４－（４－ベンゾ〔b〕チオフェン－４－イル－ピペラジン－１－イル）－ブトキシ〕－１Ｈ－キノリン－２－オン（３ｇ）のジクロロメタン（２０ml）とメタノール（２０ml）からなる懸濁液を、６０℃に加温し、溶解後、室温下、メタノール（５ml

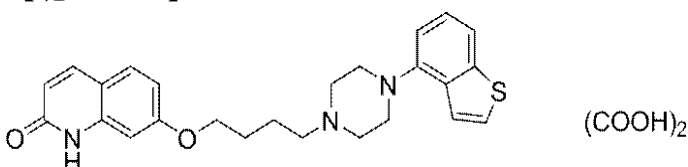
50

）に溶解したシュウ酸（0.69 g）を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン シュウ酸塩（3.3 g）を得た。

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン シュウ酸塩（1 g）をエタノール（20 ml）と水（20 ml）から再結晶して、7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン シュウ酸塩（0.8 g）を得た。

【0959】

【化280】



10

【0960】

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン シュウ酸塩：無色結晶 m. p. 126.5 ~ 128 °C (EtOH-H₂Oより再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.78-1.90 (4H, br), 3.06-3.14 (2H, br), 3.24-3.36 (4H, br), 3.62-4.24 (6H, br), 6.31 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.4Hz), 7.31 (1H, t, J=7.9Hz), 7.48 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 7.57 (1H, d, J=9.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.75 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.62 (1H, brs).

20

【0961】

コハク酸塩：

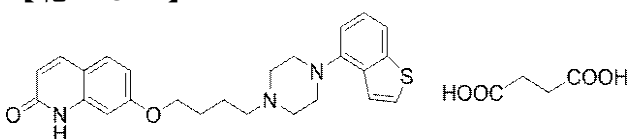
7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン（2 g）のジクロロメタン（20 ml）とメタノール（20 ml）からなる懸濁液を、60 °Cに加温し、溶解後、室温下、メタノール-水に溶解したコハク酸（0.6 g）を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン コハク酸塩（2.4 g）を得た。

30

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン コハク酸塩（1 g）をエタノール（20 ml）と水（8 ml）から再結晶して、7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン コハク酸塩（0.74 g）を得た。

【0962】

【化281】



40

【0963】

7-〔4-（4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル）-ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン コハク酸塩：無色結晶 m. p. 158.5 ~ 160 °C (EtOH-H₂Oより再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.41 (4H, s), 2.44-2.50 (2H, m), 2.60-2.70 (4H, br), 3.04-3.10 (4H, br), 4.06 (2H, t, J=6.4Hz), 6.29 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=7.3Hz), 7.27 (1H, t, J=

50

7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=0.4, 5.6Hz), 7.56 (1H, d, J=9.3Hz), 7.61 (1H, d, J=8.0Hz), 7.69 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.58 (1H, brs).

【0964】

1/2コハク酸塩：

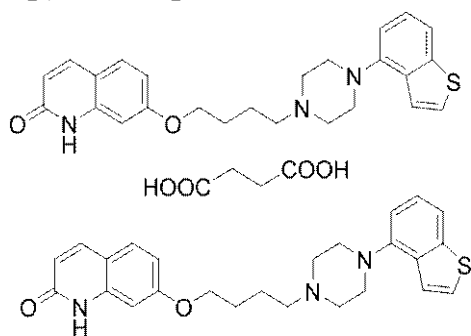
7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (2 g) のジクロロメタン (20 ml) とメタノール (20 ml) からなる懸濁液を、60℃に加温し、溶解後、室温下、メタノール-水に溶解したコハク酸 (0.3 g) を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 1/2コハク酸塩 (1.84 g) を得た。

10

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 1/2コハク酸塩 (1 g) をエタノール (20 ml) と水 (5 ml) から再結晶して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 1/2コハク酸塩 (0.69 g) を得た。

【0965】

【化282】



20

【0966】

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 1/2コハク酸塩：無色結晶m. p. 158~160℃ (EtOH-H₂Oより再結晶)

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.47 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.70 (4H, br), 3.02-3.10 (4H, br), 4.06 (2H, t, J=6.4Hz), 6.30 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=7.3Hz), 7.28 (1H, t, J=7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=0.4, 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J=9.4Hz), 7.61 (1H, d, J=7.6Hz), 7.69 (1H, d, J=5.5Hz), 7.80 (1H, d, J=9.5Hz), 11.59 (1H, brs).

【0967】

臭化水素酸塩：

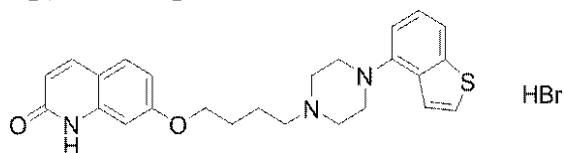
7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン (2 g) のジクロロメタン (20 ml) とメタノール (20 ml) からなる懸濁液を、60℃に加温し、溶解後、室温下、47%臭化水素酸 (0.86 g) のメタノール溶液を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 臭化水素酸塩 (2.2 g) を得た。

40

7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 臭化水素酸塩 (1 g) をエタノール (20 ml) と水 (5 ml) から再結晶して、7-[4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-ブトキシ]-1H-キノリン-2-オン 臭化水素酸塩 (0.81 g) を得た。

【0968】

【化 2 8 3】



【0 9 6 9】

7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one 臭化水素酸塩：無色結晶 m. p. 223~228℃ (EtOH-H₂Oより再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.80-2.00 (4H, br), 3.06-3.20 (2H, m), 3.26-3.40 (4H, br), 3.50-3.74 (4H, m), 4.09 (2H, t, J=5.4Hz), 6.31 (1H, d, J=9.4Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.6Hz), 7.33 (1H, t, J=7.9Hz), 7.51 (1H, d, J=5.5Hz), 7.59 (1H, d, J=9.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, d, J=5.5Hz), 7.82 (1H, d, J=9.5Hz), 9.65 (1H, brs), 11.62 (1H, s).

10

【0 9 7 0】

マロン酸塩：

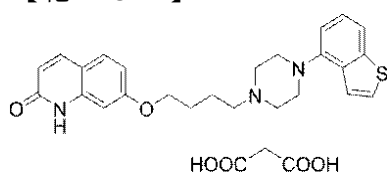
7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one (2 g) のジクロロメタン (20 ml) とメタノール (20 ml) からなる懸濁液を、60℃に加熱し、溶解後、室温下、メタノールに溶解したマロン酸 (0.53 g) を加えた。析出する結晶をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one マロン酸塩 (2.4 g) を得た。

20

7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one マロン酸塩 (1 g) をエタノール (4 ml) と水 (10 ml) から再結晶して、7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one マロン酸塩 (0.72 g) を得た。

【0 9 7 1】

【化 2 8 4】



30

【0 9 7 2】

7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one マロン酸塩：無色結晶 m. p. 134~136℃ (EtOH-H₂Oより再結晶)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.68-1.88 (4H, m), 2.82 (2H, brs), 2.92-3.08 (6H, m), 3.12-3.22 (4H, br), 4.07 (2H, t, J=5.8Hz), 6.30 (1H, d, J=9.4Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=7.6Hz), 7.30 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, d, J=5.5Hz), 7.57 (1H, d, J=9.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1Hz), 7.73 (1H, d, J=5.5Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz), 11.60 (1H, brs).

40

【0 9 7 3】

1/2 パモ酸塩：

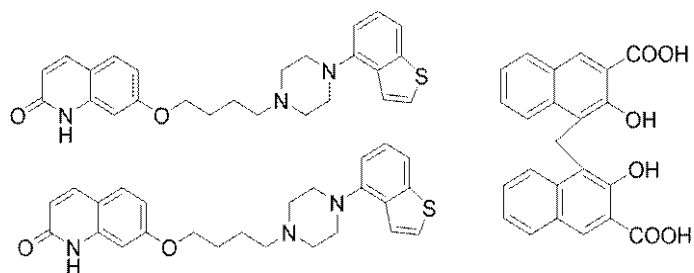
7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one (1 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) とアセトニトリル (10 ml) からなる懸濁液を加熱して溶液とし、パモ酸 (0.49 g) を加えた。60℃に加熱し、溶解後、室温下、放置した。水を加え、懸濁物質をろ取し、乾燥して、7-[4-(4-benzyl[b]thiofene-4-yl)pyrrolidine-1-yl]-1H-quinolin-2-one

50

ブトキシ] - 1H-キノリン-2-オン 1 / 2 パモ酸塩 (1.5 g) を得た。

【0974】

【化285】



10

【0975】

7-[4-(4-(4-benzothienyl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-キノリン-2-オン 1 / 2 パモ酸塩：黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 1.78-1.92 (4H, m), 3.4-3.8 (10H, br), 4.05-4.12 (2H, m), 4.71 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.78-6.84 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.13-7.19 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.25 (1H, s), 11.63 (1H, brs).

【0976】

試験例 1

20

各実施例化合物について、油（ごま油、安息香酸ベンジル）に対する溶解性を調べた。

油の比重は、以下の値を適用した。

ごま油（比重：0.914~0.921）

安息香酸ベンジル（比重：1.123）

（方法）

実施例化合物をマイクロチューブに量り取り、濃度が10mg/0.1mlとなる量の油（ごま油、または、安息香酸ベンジル）を加える。混合攪拌後、目視で判断して、可溶性を評価する。さらに、溶けない場合は、加温し、冷却後、可溶性を評価する。

結果を表3及び表4に示す。表中、○は、可溶であることを示す。

【0977】

30

【表 3】

実施例番号	ゴマ油
実施例17	○
実施例21	○
実施例28	○
実施例44	○
実施例45	○
実施例52	○
実施例57	○
実施例60	○
実施例75	○
実施例76	○
実施例79	○
実施例134	○
実施例135	○
実施例142	○
実施例144	○
実施例149	○
実施例150	○
実施例154	○
実施例156	○
実施例158	○
実施例177	○
実施例179	○
実施例180	○
実施例373	○
実施例379	○
実施例380	○
実施例381	○
実施例384	○

10

20

30

【0978】

【表 4 - 1】

実施例番号	安息香酸ベンジル
実施例9	○
実施例10	○
実施例11	○
実施例12	○
実施例13	○
実施例14	○
実施例15	○
実施例16	○
実施例17	○
実施例18	○
実施例19	○
実施例20	○
実施例21	○
実施例22	○
実施例23	○
実施例24	○
実施例25	○
実施例26	○
実施例27	○
実施例28	○
実施例29	○
実施例30	○
実施例31	○
実施例32	○
実施例33	○
実施例34	○
実施例35	○
実施例36	○
実施例37	○
実施例38	○
実施例39	○
実施例40	○
実施例41	○
実施例42	○
実施例43	○
実施例44	○
実施例45	○
実施例46	○

10

20

30

40

【0979】

【表 4 - 2】

実施例47	○
実施例48	○
実施例49	○
実施例50	○
実施例51	○
実施例52	○
実施例53	○
実施例54	○
実施例55	○
実施例56	○
実施例57	○
実施例58	○
実施例59	○
実施例60	○
実施例61	○
実施例62	○
実施例63	○
実施例64	○
実施例65	○
実施例67	○
実施例68	○
実施例69	○
実施例70	○
実施例71	○
実施例72	○
実施例73	○
実施例74	○
実施例75	○
実施例76	○
実施例77	○
実施例78	○
実施例79	○
実施例80	○
実施例81	○
実施例82	○
実施例83	○
実施例84	○
実施例85	○

10

20

30

40

【0980】

【表 4 - 3】

実施例86	○
実施例87	○
実施例88	○
実施例89	○
実施例90	○
実施例91	○
実施例92	○
実施例93	○
実施例94	○
実施例95	○
実施例96	○
実施例97	○
実施例98	○
実施例99	○
実施例100	○
実施例101	○
実施例102	○
実施例103	○
実施例104	○
実施例105	○
実施例106	○
実施例107	○
実施例108	○
実施例109	○
実施例110	○
実施例111	○
実施例112	○
実施例113	○
実施例114	○
実施例115	○
実施例116	○
実施例117	○
実施例118	○
実施例119	○
実施例120	○
実施例121	○
実施例122	○
実施例123	○
実施例124	○

10

20

30

40

【0 9 8 1】

【表 4 - 4】

実施例125	○
実施例126	○
実施例127	○
実施例128	○
実施例129	○
実施例130	○
実施例131	○
実施例132	○
実施例134	○
実施例135	○
実施例136	○
実施例137	○
実施例139	○
実施例140	○
実施例141	○
実施例142	○
実施例143	○
実施例144	○
実施例145	○
実施例146	○
実施例147	○
実施例148	○
実施例149	○
実施例150	○
実施例151	○
実施例152	○
実施例153	○
実施例154	○
実施例156	○
実施例158	○
実施例163	○
実施例165	○
実施例168	○
実施例170	○
実施例175	○
実施例177	○
実施例179	○
実施例180	○

10

20

30

40

【0982】

【表 4－5】

実施例371	○
実施例372	○
実施例373	○
実施例379	○
実施例380	○
実施例381	○
実施例382	○
実施例384	○

10

【0983】

試験例 2：筋肉内投与製剤の薬物動態評価

持続性注射剤として用いられている懸濁微粒子製剤は、投与前に製剤を再懸濁させる必要があり、なおかつ、粒子表面積が薬物の放出プロファイルに大きく影響するため、凝集などが起こらないよう、再懸濁後の粒子径を厳密に制御する必要がある。

一方、油性溶解製剤は、薬物が完全に溶解しているため、投与前の再懸濁が必要なく、また、薬物が油水分係数に依存して放出されるため、粒子径の制御も必要ない。さらに、懸濁微粒子製剤では不可能であった濾過による無菌化が可能となるため、より簡便に製剤を調製することができる。

20

特許文献 1 に開示の化合物は安息香酸ベンジルなどの油性基材に対する溶解度が低いため、油性溶解製剤の調製が不可能であり、溶解製剤を調製する場合、カプチゾール（スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン）などの溶解補助剤を用いた水性基材を用いる必要がある。一方、本願化合物は、油性基材に対する溶解度が高く、油性溶解製剤の調製が可能である。

そこで、本願化合物の油性溶解製剤、ならびに、特許文献 1 に開示の化合物の水性溶解製剤を調製し、ラット筋肉内に投与することで、これらの製剤の薬物動態を評価した。

動物

日本チャールズリバーより、7週齢で雄性ラットを購入し、予備飼育後 265.2g～288.6g の個体を実験に用いた。非絶食・自由飲水の飼育条件ならびに、以下の飼育環境にて実験を行った。1ケージあたりの匹数：4匹、温度：23±2℃、湿度：60±10%、照明時間：7:00～19:00

30

製剤の調製方法

特許文献 1 に開示の化合物としては、所望の薬効を発現できる実施例 1 に開示されている 7－[4－（4－ベンゾ[b]チオフェン－4－イル）ピペラジン－1－イル]ブトキシ－1H－キノリン－2－オン（対照化合物）を用いた。水性溶解製剤は、15 % カプチゾールおよび 0.78 % 酒石酸水溶液に、対照化合物を 0.5 % になるよう溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液にて、pHを4.3 に調整した。

油性溶解製剤は、安息香酸ベンジルに本願化合物の実施例 1 4 6 に開示されている化合物を 15 % になるよう溶解させて調整した。

40

投与・採血方法

イソフルラン麻酔下の非絶食雄性ラットに、シリンジを用いて24Gの針にて左下腿部に約4mmの深さで筋肉内投与を行った。投与量は以下の通りである。

被験製剤 1：本願化合物の油性溶解製剤 低用量：25 mg/kg（対照化合物として換算）

被験製剤 2：本願化合物の油性溶解製剤 高用量：50 mg/kg（対照化合物として換算）

被験製剤 3：対照化合物の水性溶解製剤：0.1 mg/kg

ラットに被験製剤を投与後、被験製剤 3 は、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、20時間後に頸静脈より各々約0.3mL採血した。被験製剤 1 および 2 は、6時間、1日、3日、7日、14日、21日、28日後に頸静脈より各々約0.3mL採血した。採血にはEDTA フッ化リチウム ヘパリン処理をした1 mLシリンジを用い、採取した血液は氷冷保存後、速やかに

50

遠心分離により血漿を分離させ、その対照化合物濃度をLCMSにて定量した。また、Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, t1/2 などの薬物動態パラメーターはWinNonlin Professional Version 6.1 (非モデル依存的方法, Pharsight corporation)を用いて求めた。

結果

結果を図 1 (被験製剤1, 2, 3 投与後の血中濃度推移) 及び表 5 (被験製剤 1, 2, 3 の薬物動態パラメーター) に示す。

【0984】

【表 5】

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (day)	AUClast ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUCinf ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	t1/2 (day)
被験製剤 1	0.0258	5.00	0.270	0.473	27.99
被験製剤 2	0.0423	5.31	0.480	0.621	16.99
被験製剤 3	0.0629	0.01	0.003	0.003	0.05

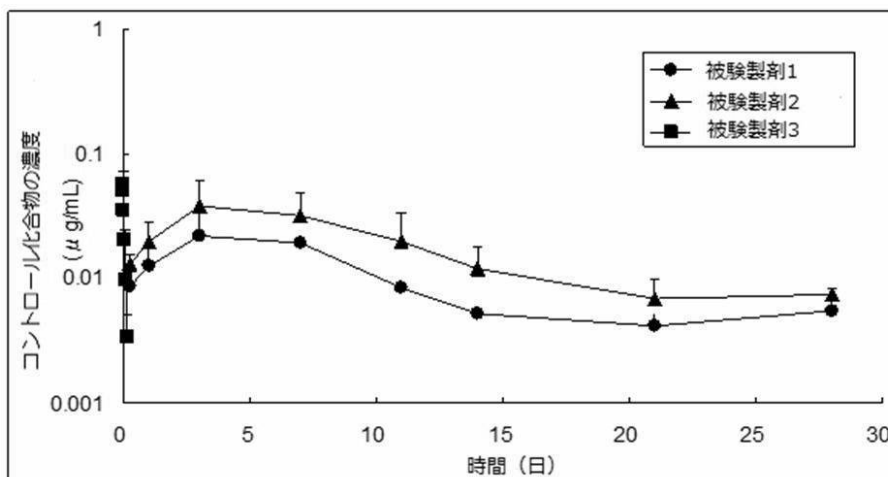
各パラメーターは平均値を示す (n=4)

【0985】

考察

被験製剤 3 は、筋肉内投与後直ちに对照化合物が消失した。一方、被験製剤 1 および 2 は、对照化合物の持続的な血中濃度推移を示した。このことより、本願化合物の油性基材への溶解性の向上が、特許文献 1 の化合物の血中濃度持続性を示す溶解製剤の調製を可能にしたことが示された。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	

- (74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
- (74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文
- (72)発明者 山下 博司
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 櫻井 庸二
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 宮本 素行
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 中村 祐一
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 黒田 英明
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内
- (72)発明者 箕輪 卓也
大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB07 CC94 DD14 EE01
4C086 AA01 AA02 BC50 BC73 BC88 DA34 GA02 GA04 GA07 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18