

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-508952

(P2005-508952A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 209/40
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/497
A61K 31/506

F I

C O 7 D 209/40
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506

テーマコード (参考)

4 C O 3 1
 4 C O 6 3
 4 C O 8 6
 4 C 2 O 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-534419 (P2003-534419)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月7日 (2002.10.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011282
 (87) 国際公開番号 W02003/031436
 (87) 国際公開日 平成15年4月17日 (2003.4.17)
 (31) 優先権主張番号 M12001A002060
 (32) 優先日 平成13年10月5日 (2001.10.5)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

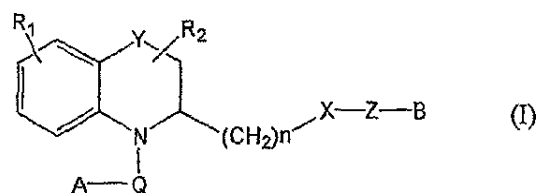
(71) 出願人 503361695
 レコルダチ エッセ アー
 スイス国 シーエイチー 6830 チアッ
 ソー ピアッツァ ボッファローラ 4
 (74) 代理人 100065215
 弁理士 三枝 英二
 (74) 代理人 100076510
 弁理士 掛樋 悠路
 (74) 代理人 100086427
 弁理士 小原 健志
 (74) 代理人 100099988
 弁理士 斎藤 健治
 (74) 代理人 100105821
 弁理士 藤井 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 尿路障害の処置における使用のためのヘテロ環式化合物

(57) 【要約】

式(I)の化合物は、従って、尿路障害を処置するに有用である。化合物Iにおいて、 $R_1 = H$ 、ハロゲン、OH、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 NO_2 、ニトロ、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、 NR_3R_4 (R_3 および R_4 は、H、アルキル、アシルもしくはアルコキシカルボニルである) から選択される1以上の置換基； $R_2 = H$ 、アルキルから選択される1または2の置換基； $Y = CH_2$ または結合； $Q = CO$ 、 CS は SO_2 ； $A =$ 各々が必要に応じて置換されている、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノまたはアリールアルキルアミノ； n は1または2であり； X は、式(a)、(b)および $-N(R_5)-CH_2-$ から選択されるアミノ部分 [$R_5 = H$ 、メチル、ベンジル基； $W =$ 結合、 N 、 CH 、 CH_2 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ (W が窒素原子または CH 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ 基を示す場合、基 $Z-B$ は W 環原子に結合している)]；

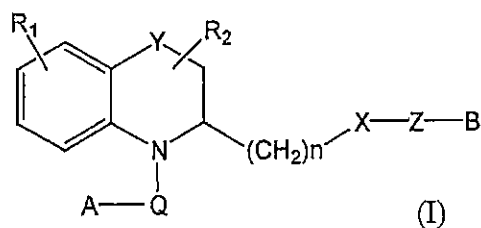


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



10

〔式中、

R_1 は、水素およびハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ニトロ、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環および NR_3R_4 基（式中、 R_3 および R_4 の各々は、独立して、水素原子またはアルキル、アシルもしくはアルコキシカルボニル基を示す）から選択される 1 以上の置換基を示し；

R_2 は、水素原子およびアルキル基から選択される 1 または 2 の置換基を示し；

Y は、 CH_2 基または結合を示し；

20

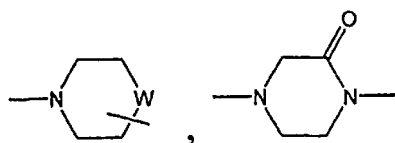
Q は、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を示し；

A は、各々が必要に応じて置換されている、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノまたはアリールアルキルアミノ基を示し；

n は、1 または 2 であり；

X は、

【化 2】



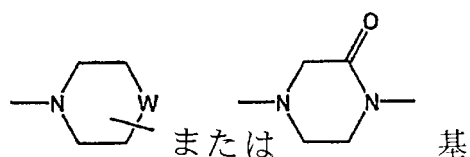
30

および $-N(R_5)-CH_2-$ から選択されるアミノ部分を示し、式中、 R_5 は、水素原子またはメチルもしくはベンジル基を示し、そして W は、結合、窒素原子または CH 、 CH_2 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ 基を示し（ W が窒素原子または CH 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ 基を示す場合、基 $Z-B$ は W 環原子に結合している）；

40

X が、

【化 3】



を示す場合、Zは、結合、酸素もしくは硫黄原子または CH_2 、 CH_2CH_2 、 CO 、 CHOH 、 OCH_2 、 NH 、 NHCO もしくは NHCONHCH_2 基を示し、

Xが $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CH}_2-$ 基を示す場合、Zは、 CH_2CH_2 または CH_2O 基を示すか、あるいはZおよびBは一緒になって2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-2-イル基を示し；そして

上述の場合を除き、Bは、各々が必要に応じて置換されている、単環式もしくは二環式アリール基または単環式もしくは二環式ヘテロ環を示す]

を有する化合物、またはこのような化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキシド、結晶形、水和物、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_1 が水素原子を示す、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3】

R_2 が水素原子を示す、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Yが CH_2 基を示す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

Qがカルボニル基を示す、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

nが1である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

Xが1, 4-ピペラジン-ジ-イル基を示す、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 8】

Zが結合を示す、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

Aがシクロヘキシル基を示す、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

Bが、各々が必要に応じて置換されている単環式アリール基または二環式ヘテロ環を示す、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

Bが4-インドリルまたは2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-5-イル基を示す、請求項 10 に記載の化合物。

40

【請求項 12】

Bが、フッ素および塩素原子ならびにメトキシ、トリフルオロメトキシおよび2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基から選択される1以上の置換基で置換されているフェニル基を示す、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

Bが2-メトキシフェニルまたは4-フルオロ-2-メトキシフェニル基を示す、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

以下の1つである、請求項 1 に記載の化合物：

1 - (1-シクロヘキサンカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-

50

- イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 (+) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 (-) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - [2 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - エチル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (2 - エチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - メトキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ベンジルオキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ベンジルオキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - メトキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - イソプロポキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - アセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (4 - モルホリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ヒドロキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - ジメチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - エチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -

- イルメチル) - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (7 - ベンゾフラニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4
 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (2 - エチルブタノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチ
 ル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキス - 3 - エニルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘプタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 10
 イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロペンタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - ベンゾイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) -
 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - ペンタノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
 トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - 20
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ベンジルアミノプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (3 - アミノプロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメ
 チル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - [1 - (3 - メチルアミノプロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - ジメチルアミノプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - アニリノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ 30
 ドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - ピロリジンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (6 - プロモ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 40
 イルメチル) - 4 - (2 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - フェニルピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - エトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 50

- イルメチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - メチルフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 10
 イルメチル) - 4 - (2 - イソプロポキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジメチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン、
 1 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル)] - 4 - (1 - シ 20
 クロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) -
 ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 2 , 5 - ジクロロフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - [4 - フルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシフェニル 30
)] - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - ピリミジニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (8 - キノリニル) - ピペラジン、
 1 - (5 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル -
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - アセチル - 4 - インドリル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 40
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (7 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (3 - シアノ - 4 - インドリル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2
 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - ピペラジン、
 1 - (2 - プロモベンジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4
 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 50

- イルメチル) - 4 - (2 , 5 - ジフルオロベンジル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (1 - ナフチル) - ピペラジン、
 1 - (7 - プロモ - 4 - インドリル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2
 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン -
 6 - イル) - ピペラジン、
 1 - (2 - クロロベンジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4
 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 , 5 - ジクロロベンジル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - ピペリジノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - シアノプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2
 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - アセチルアミノプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (3 - カルバモイルアミノプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - { 1 - [3 - ビス (アセチルアミノ) - プロピオニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (6 - クロロ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 (R) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリ
 ン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 (Z) - 1 - [1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 (E) - 1 - [1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 7 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 , 3 - ジヒドロインドール - 2 - イルメチル
) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 キノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
 ロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (6 - プロモ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
 、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
 ロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ

ノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

、
1 - [1 - (3 - シアナミノプロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル)] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、

1 - (5 - クロロ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

、
1 - [5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、

1 - (7 - クロロ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

、
3 - ベンジル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (上部 T L C R f ジアステレオマー)、

3 - ベンジル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (下部 T L C R f ジアステレオマー)、

1 - (4 - クロロ - 2 - i - プロポキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - [4 - (2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾリル)] - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - エトキシ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (7 - メトキシ - 4 - インドリル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - ピラジニル) - ピペラジン、

1 - (2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - [4 - (2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾリル)] - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - [1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル)] - ピペラジン、

1 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - ピリジル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシキナゾリニル)] - ピペラジン、

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -

10

20

30

40

50

- イルメチル) - 4 - (1 - エチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル -
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル -
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル -
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - i - プロポキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 10
 イルメチル) - 4 - (7 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ピペラジン、
 1 - [6 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2
 , 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキ
 シフェニル) - ピペラジン、
 1 - [1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4
 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フル
 オロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン 20
 、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
 、
 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
 、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 30
 1 - [1 - (4 - ジメチルアミノベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン
 - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テ
 トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
 1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (2 - クロロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、 40
 1 - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - [1 - (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソリルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テト
 ラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (1 - シクロプロピルカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
 イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチルプロピオニル) - 1, 2, 3, 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テ
 トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 50

- 1 - (2 - シクロプロピルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン、
- 1 - (2 - フロイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - テトラヒドロフリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - テトラヒドロフリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - アセトキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - チエニルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - チエニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - シクロヘキシルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - クロロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン] - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、

- 1 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (3 - ピリジル) - アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (2 - チエニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (3 - チエニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [3 - (3 - ピリジルプロピオニル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (4 - メトキシフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルメトキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - [2 - (2 - クロロフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - { 1 - [2 - (N - ベンゾイル - N - メチル) - アミノアセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (1 - メチル - 3 - インドリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - [2 - (2 - クロロフェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - [2 - (4 - クロロフェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - モルホリノ - 5 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - メチル - 4 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - オキソ - 2 - ピロリジニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - ピペリジノスルホニル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - モルホリノスルホニル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - { 1 - [1 - (p - トリルスルホニル) - 3 - ピロリルカルボニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - ジメチルスルファモイル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - { 1 - [2 - メチル - 5 - (1 - ピロリジニルスルファモイル) - 3 - フロイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル]

- ピペラジン、
- 1 - [(1 - アダマンチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2
- イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - フェノキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 ,
- 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 1 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4
- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フルオロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3
- , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニルアセチル) 10
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
- トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 1 - [1 - (4 - フェニルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン -
- 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - エトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 20
- イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
- トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - [(N - ベンジル - N - メタンスルホニル) - 2 - アミノアセチル] - 1 ,
- 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピ
- ペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - (S) - 5 - オキサピロリジニルカルボニ
- ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - (R) - 5 - オキサピロリジニルカルボニ
- ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 30
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3
- , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3
- , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - フルオロアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
- リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3
- , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 S) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニ
- ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 40
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニ
- ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン (ジアス
- テレオアイソマー A) 、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニ
- ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン (1 : 1
- ジアステレオアイソマー混合物) 、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (1 - メチルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2
- , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - メチルアミノチオカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 -
- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) ピペラジン、 50

- 1 - (1 - ベンジルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - ベンチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 , 1 - ジメチルエチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [(4 - メトキシフェニルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 10
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [(4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、 20
- 1 - [1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアミノアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン 30
- 、
- 1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - インドリル - アセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 R - ピロリジン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、 40
- 1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 S - ピロリジン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (- ヒドロキシベンジル) - ピペリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - ピペリジン、
- 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 50

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 50

イルメチル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン、
1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1
, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - メチルフェニル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - 10
イルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - ピペラジ
ン、
1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2,
3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - メチル - 4 - キノリニル) - ピペラジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - ベンジル - ピペリジン、
1 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3
, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、 20
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペリジン、
4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン、 30
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - [5 - (2 - フリル) - 2 H - 3 - ピラゾリル] - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - フルオロベンゾイル) - ピペリジン、 40
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - ベンジルウレイド - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - ピペリジン、
1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - ピペリジン、 50

50

- 1 - (1 シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - ピロリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - ピロリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - インドリル) - ピロリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - [N - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - N - メチル - アミノメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - トリフルオロメトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (4 - インドリルオキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (8 - キノリルオキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリニル) - ピペラジン、
- 4 - (1 - ベンズイミダゾリル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ピペリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - ピペリジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - ピリジル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - キノリル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (7 - メトキシ - 4 - キノリル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ペンチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン、

- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [(2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [(3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキシルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - クロロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (1 - メチル - 3 - インドリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘプタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル (methoxyphenyl)) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロプロピルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル (methoxyphenyl)) - ピペラジン

- 、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチ (ylmethy)] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチ (ylmethy)] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロブチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチ (ylmethy)) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチ (ylmethy)] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - シクロプロピルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロブタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、

- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル (methy)] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 4 - [1 - (2 - シクロプロピルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 4 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 4 - (1 - シクロブタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、
- 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、
- 1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピ

ペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

4 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 , 2 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (1 - トリフルオロメチルシクロプロパンカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - [1 - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 2 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、

1 - (1 - シクロペンタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - [1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - フェニルプロペノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - プロペノイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - メチル - 2 - チエニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - [5 - メチル - 4 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (5 - メチル - 4 - イソオキサゾールカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - [1 - (4 - アセチル - 2 - ピロールカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン、

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、

10

20

30

40

50

- 1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロプロピルアセチル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - (2 - フロイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、 10
- 1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロブタンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、 20
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - ベンジルスルホニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - (t - ブチルカルバモイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、 30
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソプロピル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、 40
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - メトキシメチル - 4 - インドリル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロペンチルカルボニル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (6 - アミノ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン 50

- 、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) - ピペラジン、
- 1 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [3 - (2 - メトキシフェノキシ) - プロピル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、 10
- 4 - シアノ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン、
- 4 - ベンジル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン、
- 4 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、
- 4 - ベンゾイルアミノ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン、
- 4 - アセチル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン、 20
- 1 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 2 - { N - [2 - (3 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 2 - { N - ベンジル - N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - [N - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) - アミノメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、 30
- 1 - (4 - シアノ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - アニリノ) - ピペリジン、
- 1 - (3 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 、
- 1 - (1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - ピリジルオキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、 40
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジルオキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - メチル - N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - プロピル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン、
- 4 - ベンゾイル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
- 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 3 - オキソ - 4 - フェニルピペラジン、
- 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ヘキサノイル - 1 , 2 , 3 50

、 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン、
1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - ペンタフルオロプロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 , 3 - トリフルオロプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、

(Z) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキサカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン、および

1 - (1 - シクロヘキサカルボニル - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン。

10

【請求項 15】

薬学的に許容される希釈剤または担体と混合して、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物、またはこのような化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、N - オキシド、結晶形、水和物、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

発明の分野

本発明は、セロトニン作動性レセプターに親和性を有する化合物、その薬学的組成物、ならびにこのような化合物および組成物についての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

哺乳動物において、排尿 (micturition) (排尿 (urination)) は、膀胱、その内括約筋および外括約筋、骨盤底の筋系、ならびにこれらの筋肉の 3 レベル [大脳皮質の制御下、膀胱壁または括約筋自体において、脊髄の自律神経中枢において、および脳幹 (橋) の脳橋排尿中枢 (pontine micturition center) (PMC) のレベルでの中枢神経系において] での神経学的制御の、統合された作用を必要とする複雑なプロセスである (De Groat, Neurobiology of Incontinence, Ciba Foundation Symposium 151: 27, 1990)。排尿は、仙骨脊髄 (sacral spinal cord) から生じる副交感神経の自律神経系の制御下での排尿筋 [これは、交差 (interlacing) 平滑筋繊維から成る] の収縮に起因する。単純な排尿反射は、膀胱から仙骨脊髄 (sacral spinal cord) まで走る、痛み、温度および膨満についての感覚神経によって誘発される。しかしながら、膀胱からの感覚路はまた PMC にも達して、反射弓の皮質阻害の仙髄抑制を通常抑制する神経インパルスを発生させ、骨盤底および外括約筋の筋肉を弛緩させる。最終的に、排尿筋が収縮しそして排尿 (voiding) が生じる。下部尿路機能の異常 (例えば、排尿困難、失禁および遺尿症) は、一般住民に一般的である。排尿困難としては、頻尿 (urinary frequency)、夜間多尿症、および尿意促進が挙げられ、そして膀胱炎 (間質性膀胱炎を含む)、前立腺炎または良性前立腺肥大症 (BPH) (これは、年配の男性の約 70 % に影響を及ぼす) によって、あるいは神経学的障害によって引き起こされ得る。失禁症候群としては、ストレス尿失禁 (stress incontinence)、切迫尿失禁、溢流尿失禁および混合尿失禁が挙げられる。遺尿症は、夜間または睡眠時の、尿の不随意的流出をいう。

30

40

【0003】

以前は、下部尿路の神経筋障害の処置は、膀胱筋に直接作用する化合物、例えば、フラボキセート (flavoxate)、鎮痙薬 (Ruffman, J. Int. Med. Res. 16: 317, 1988) [これはまた、PMC に対しても活性である (Guarneri et al., Drugs of Today, 30: 91, 1994

50

）]、または抗コリン作動性化合物、例えばオキシブチニン（Andersson, Drugs 36 : 477, 1988）およびトルテロジン（tolterodine）（Nilvebrant, Life Sci. 68 (22-23): 2549, 2001）の投与を含んでいた。B P Hの処置のための α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストの使用もまた一般的であるが、種々の作用機構に基づいている（Lepor, Urology, 42: 483, 1993）。しかし、骨盤筋系（排尿筋を含む）の直接阻害を含む処置は、不完全な排尿（voiding）、調節麻痺（accommodation paralysis）、頻脈および口渇（dry mouth）のような望ましくない副作用を有し得る（Andersson, Drugs 35: 477, 1988）。

【0004】

従って、例えば、排尿機構の正常な機能を回復させる様式で、仙骨脊髄反射および／またはP M C阻害経路に影響を与えるように、中枢神経系を介して作用する化合物を使用することが好ましい。1 - (4 - フロロフェニル) - 4 - (6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジンが、W0 98 / 38194において、グルタミン作動性アンタゴニスティック活性を有する2 - イミノチアゾール [2, 4, 3 - イル] キノリンの合成における中間体として記載されている。

【0005】

1 - フェニル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジンが、Indian J. Exp. Biol. 10 (5): 368-370 (1972)において、 α_1 -アドレナリン作動性レセプターのアンタゴニストとして記載されている。

【0006】

一連の1 - アリール - 4 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル)エチル] ピペラジンが、低血圧活性を有するとしてUS 3983121に記載されている。

【0007】

1 - アセチル - 2, 3 - (N - ピペリジノエチル) - 2 H - インドール - 3 - オンが、Chem. Pharm. Bull. 29: 1900-1911 (1981)に記載されている。

【0008】

ソマトスタチンレセプターアゴニスティックまたはアンタゴニスティック活性を有する構造的に複雑なN - アセチル化テトラヒドロキノリン類が、W0 99/52875に開示されている。

【0009】

W0 01/49678は、5 H T_{1A}レセプターについて高い親和性を有するとして記載されているフェニルピペラジン誘導体のクラスを開示している。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

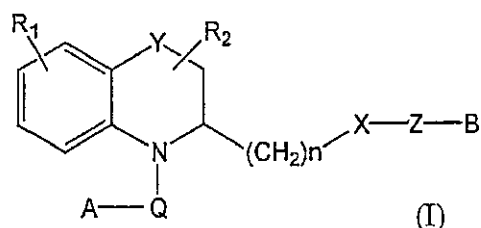
【0010】

発明の説明

本発明は、一般式 I :

【0011】

【化1】



【0012】

[式中、

10

20

30

40

50

R_1 は、水素およびハロゲン原子ならびにヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ニトロ、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環、置換ヘテロ環および $N R_3 R_4$ 基（式中、 R_3 および R_4 の各々は、独立して、水素原子またはアルキル、アシルもしくはアルコキシカルボニル基を示す）から選択される1以上の置換基を示し；

R_2 は、水素原子およびアルキル基から選択される1または2の置換基を示し；

Yは、 CH_2 基または結合を示し；

Qは、カルボニル、チオカルボニルまたはスルホニル基を示し；

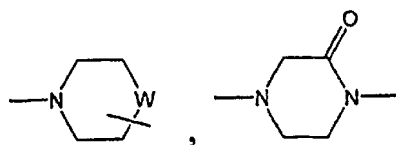
Aは、各々が必要に応じて置換されている、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノまたはアラルキルアミノ基を示し；

nは、1または2であり；

Xは、

【0013】

【化2】



20

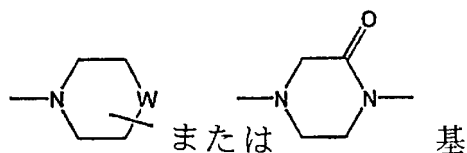
【0014】

および $-N(R_5)-CH_2-$ から選択されるアミノ部分を示し、式中、 R_5 は、水素原子またはメチルもしくはベンジル基を示し、そしてWは、結合、窒素原子または CH 、 CH_2 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ 基を示し（Wが窒素原子または CH 、 $C(CN)C(OH)$ もしくは $C(COCH_3)$ 基を示す場合、基Z-BはW環原子に結合している）；

Xが、

【0015】

【化3】



30

【0016】

を示す場合、Zは、結合、酸素もしくは硫黄原子または CH_2 、 CH_2CH_2 、 CO 、 $CHOH$ 、 OCH_2 、 NH 、 $NHCO$ もしくは $NHCONHCH_2$ 基を示し、

Xが $-N(R_5)-CH_2-$ 基を示す場合、Zは、 CH_2CH_2 または CH_2O 基を示すか、あるいはZおよびBは一緒になって2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル基を示し；そして

上述の場合を除き、Bは、各々が必要に応じて置換されている、単環式もしくは二環式アリール基または単環式もしくは二環式ヘテロ環を示す]
を有する化合物を提供する。

【0017】

このような化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキシド、結晶形、水和

40

50

物、溶媒和物および薬学的に許容される塩もまた、本発明に含まれる。

【0018】

本発明はまた、以下で活性代謝物と呼ばれる、同じタイプの活性を有する式 I の化合物の代謝物を含む。本明細書中で開示される化合物の“代謝物”は、該化合物が代謝されると形成される化合物の誘導体である。用語“活性代謝物 (active metabolites)”は、該化合物が代謝されると形成される化合物の生物学的に活性な誘導体をいう。用語“代謝された (metabolised)”は、特定の物質が生体において変化されるプロセスの全体をいう。要約すると、体内に存在する全ての化合物は、体内で酵素によって処理され、エネルギーが引き出されおよび/または身体からそれらが除去される。特定の酵素は、化合物に対して特定の構造的改変をもたらす。例えば、シトクロム P 450 は、種々の酸化および還元反応を触媒し、一方、ウリジンジホスフェートグルクロニルトランスフェラーゼは、活性化グルクロン酸分子の、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する。代謝についての更なる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), p 11-17 から得られ得る。本明細書中で開示される化合物の代謝物は、ホストへの化合物の投与および該ホストからの組織サンプルの分析によるか、またはインビトロでの肝細胞と共の化合物のインキュベーションおよび得られる化合物の分析のいずれかによって同定され得る。両方の方法は当該分野に周知である。

10

【0019】

本発明はまた、体内で代謝されて式 I の化合物を生じるプロドラッグを意図している。

20

【0020】

別の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される稀釈剤または担体と混合して、式 I の化合物、またはこのような化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、N - オキシド、結晶形、水和物、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物を提供する。

【0021】

なお別の実施形態において、本発明は、このような処置の必要がある哺乳動物（ヒトを含む）へそれを投与することによる、膀胱膨満 (bladder distension) に起因する膀胱収縮の頻度を減少させるに有効な量での式 I の化合物の少なくとも 1 つの使用を提供する。また、本発明は、式 I の化合物の投与方法を意図する。

30

【0022】

更なる実施形態において、本発明は、このような処置の必要がある哺乳動物（ヒトを含む）へそれを投与することによる、膀胱容量 (urinary bladder capacity) を増加させるに有効な量での式 I の少なくとも 1 つの化合物の使用を提供する。

【0023】

なお更なる実施形態において、本発明は、尿意促進 (urinary urgency)、過活動膀胱 (overactive bladder)、増加した尿頻度 (urinary frequency)、減少した尿コンプライアンス (urinary compliance) (減少した膀胱貯蔵容量 (bladder storage capacity))、膀胱炎 (間質性膀胱炎を含む)、失禁、尿漏れ (urine leakage)、遺尿症、排尿困難、排尿躊躇 (urinary hesitancy) および膀胱を空洞にする際の困難性の中の少なくとも 1 つの状態を改善するための、このような処置の必要がある患者における尿路の障害を処置するに有効な量での式 I の化合物の少なくとも 1 つの使用を提供する。

40

【0024】

上記の障害を処置するために、本発明の化合物は、オキシブチニン、トルテロジン (tolterodine)、ダリフェナシン (darifenacin) およびテミベリン (temiverine) のような公知の抗ムスカリン薬物と組み合わせて投与され得る。同様に、本発明の化合物は、これらが BPH と関連しているかまたはしていないに関わらず、下部尿路症状の治療のために、プラゾシン、ドキサゾシン (doxazosin)、テラゾシン、アルフゾシン (alfuzosin) およびタムスロシン (tamsulosin) のような 1 - アドレナリン作動性アンタゴニストと結合され得る。

50

【0025】

なお更なる実施形態において、本発明は、セロトニン作動性機能不全に起因する中枢神経系障害の処置に有効な量での少なくとも1つの式Iの化合物の使用を網羅する。このような機能不全としては、不安、鬱病、高血圧、睡眠/起床サイクル障害(sleep/wake cycle disorders)、脳卒中、外傷、痴呆と関連しそして神経学的発達によって引き起こされる哺乳動物における(特にヒトにおける)摂食、行動、性機能および認知障害、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、薬物依存、薬物禁断症状(drug withdrawal)、過敏性腸症候群(irritable-bowel syndrome)が挙げられる。処置は、収縮を伴わない膀胱静止の持続時間を増加させるに有効な量の本発明の化合物を、5-HT_{1A}セロトニン作動性レセプター的环境へ(例えば、細胞外媒体へ)送達することによって、(または、このようなレセプターを有する哺乳動物へ全身的にもしくは局所的に投与することによって)達成され得る。本発明は、前に開示した置換基パターンおよびこのような置換基の組み合わせを有する上記式の化合物を投与する方法に関する。

10

【0026】

全ての変数(variables)：

用語“アルキル”は、1～7の炭素原子、および好ましくは1～5の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基をいう。この意味は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルおよびアラルキルを含む複合基(complex groups)において保持される。

【0027】

20

用語“アルケニル”は、2～7の炭素原子、そして好ましくは2～5の炭素原子、そして少なくとも1つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素基をいう。

【0028】

用語“シクロアルキル”は、3～10の炭素原子を有する飽和炭化水素環系をいう。シクロアルキル基は、単環式であっても、融合されていてもまたは架橋されていてもよい。単環式シクロアルキル基は、好ましくは3～7の炭素原子を有する。

【0029】

用語“シクロアルケニル”は、5～7の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有する不飽和非芳香族炭化水素環系をいう。

【0030】

30

用語“単環式アリール”は、5～7の炭素原子を有する芳香族炭素環式環構造をいう。

【0031】

用語“二環式アリール”は、9～12の炭素原子を有する芳香族炭素環式環構造をいう。

【0032】

無条件の(unqualified)用語“アリール”は、単環式アリールまたは二環式アリールをいう。

【0033】

用語“単環式ヘテロ環”は、少なくとも1つがヘテロ原子である(即ち、炭素原子でない)5～7の環原子を有する飽和または不飽和の環構造を意味する。好ましいヘテロ原子としては、酸素、窒素および硫黄が挙げられる。

40

【0034】

用語“二環式ヘテロ環”は、少なくとも1つがヘテロ原子である(即ち、炭素原子でない)9～12の環原子を有する飽和または不飽和環構造を意味する。好ましいヘテロ原子としては、酸素、窒素および硫黄が挙げられる。

【0035】

無条件の用語“ヘテロ環”は、単環式ヘテロ環または二環式ヘテロ環をいう。

【0036】

変数A：

一般式Iにおいて、変数Aは、各々が必要に応じて置換されている、アルキル、アルケ

50

ニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環式、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノまたはアラルキルアミノ基を示す。

【0037】

好適なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ネオペンチルおよび1-エチルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。置換されたアルキル基Aについての置換基としては、フッ素原子ならびにヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、シクロアルキル、ヘテロ環およびアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましいアリール基はフェニルであり、好ましいアリールオキシ基はフェノキシであり、そして好ましいアラルコキシ基はベンジルオキシである。これらの基は、それ自体が、特に小さな置換基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、アセチル、メチルチオおよびジメチルアミノ基）で置換されていてもよい。

10

【0038】

好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピルおよびシクロヘキシルである。好ましいヘテロ環は、2-チエニル、3-チエニル、3-ピリジルおよび5-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基である。アミノ基はまた、アルキル（特にメチル）、アラルキル（特にベンジル）、アロイル（特にベンゾイル）、アルキルスルホニル（特にメチルスルホニル）、アシル（特にアセチル）、シアノ、カルバモイルおよびアルコキシカルボニル（特に*t*-ブトキシカルボニル）基で置換されていてもよい。

20

【0039】

好適なアルケニル基としては、好ましくはフェニルまたはフルオロフェニルで置換されている、ビニルが挙げられる。

【0040】

好適なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルおよびビスシクロ[2, 2, 2]オクチル基である。置換されたシクロアルキル基についての好ましい置換基は、ヒドロキシおよびトリフルオロメチル基である。

【0041】

好ましいシクロアルケニル基は、シクロヘキス-3-エニルである。

30

【0042】

アリール基Aは、好ましくはフェニル基であり、そしてこれらは、小さな置換基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、アセチル、メチルチオおよびジメチルアミノ基）で置換されていてもよい。

【0043】

好ましいヘテロ環基Aとしては、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジル、ピペリジニル、モルホリノ、イソオキサゾリル、インドリルおよび5-ベンゾ[1, 3]ジオキサゾリル基が挙げられる。これらは、小さな基（例えば、アセチル、C₁-C₄アルキルおよびオキソ）およびより大きな基（例えば、アルコキシアルキル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル、*p*-トリルスルホニル、*t*-ブトキシカルボニル、ジメチルアミノスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、モルホリノスルホニルおよびピペリジノスルホニル）で置換されていてもよい。

40

【0044】

アルキルアミノ基Aとしては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、*t*-ブチルアミノおよびペンチルアミノ基が挙げられ得る。好ましいジアルキルアミノ基Aはジメチルアミノである。好ましいアリールアミノ基は、必要に応じてハロゲン原子またはメチル基で置換されている、アニリノである。好ましいアラルキルアミノ基は、必要に

50

応じてメトキシ基で置換されている、ベンジルアミノ、1 - フェニルエチルアミノおよび2 - フェニルエチルアミノである。

【0045】

最も好ましくは、Aはシクロヘキシル基である。

【0046】

変数B：

一般式Iにおいて、変数Bは、各々が必要に応じて置換されている、単環式もしくは二環式アリール基または単環式もしくは二環式ヘテロ環を示す。

【0047】

好ましい単環式アリール基は、フェニルである。これは、小さな置換基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブromo、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、アセチル、メチルチオおよびジメチルアミノ基）で置換されているもよい。1を超える置換基が含まれ得る。最も好ましい置換された単環式アリール基は、2 - メトキシフェニルおよび4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル基である。

10

【0048】

好ましい二環式アリール基は、ナフチルおよび1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル基である。

【0049】

変数Bについて好適な単環式ヘテロ環としては、フリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびチエニル基が挙げられる。二環式ヘテロ環が好ましく、そしてインドリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキニル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキソリル、ベンゾフラニルおよび3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ{b}[1, 4]ジオキセピニルが挙げられる。ヘテロ環Bは、小さな基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ、アセトニルおよびアセチル基）で置換されているもよい。

20

【0050】

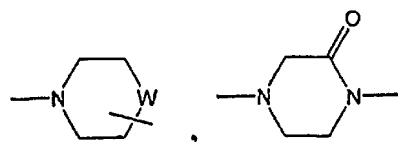
変数X：

一般式Iにおいて、Xは、

30

【0051】

【化4】



【0052】

40

および - N(R₅) - CH₂ - から選択されるアミノ部分を示し、式中、R₅は、水素原子またはメチルもしくはベンジル基を示し、そしてWは、結合、窒素原子またはCH、CH₂、C(CN)C(OH)もしくはC(COCH₃)基を示す(Wが窒素原子またはCH、C(CN)C(OH)もしくはC(COCH₃)基を示す場合、基Z - BはW環原子に結合している)。これらの中で最も好ましいのは、Wが窒素原子を示すもの、即ち1, 4 - ピペラジン - ジ - イルである。

【0053】

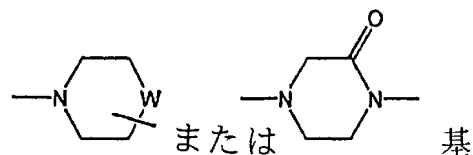
変数Z：

一般式Iにおいて、Xが、

【0054】

50

【化 5】



【 0 0 5 5 】

を示す場合、Zは、結合、酸素もしくは硫黄原子または CH_2 、 CH_2CH_2 、 CO 、 CH 、 OH 、 OCH_2 、 NH 、 NHCO もしくは NHCONHCH_2 基を示す。これらの中で結合が好ましい。しかし、Xが $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CH}_2-$ 基を示す場合、Zは、 CH_2CH_2 または CH_2O 基を示すか、あるいはZおよびBは一緒になって2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル基を示す。これらの中で、 CH_2O 基が好ましい。

【 0 0 5 6 】

変数 R_1 :

最も好ましくは、 R_1 は水素原子を示す。 R_1 が水素原子以外である場合、それは、好ましくは、5-、6-、7-、または8-位にあり得るが好ましくは6位にある、単一置換基を示す。 R_1 が水素原子以外である場合、それは、好ましくは、フッ素、塩素もしくは臭素原子、またはヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、フェニル、もしくはアミノ基である。

【 0 0 5 7 】

他の変数 :

R_2 は、好ましくは水素原子であるが、メチル基であってもよい。変数 n は好ましくは1である。Qは好ましくはカルボニル基を示す。Yは好ましくは CH_2 基を示す。

【 0 0 5 8 】

前にも示されるように、本発明は、更に、薬学的に許容される担体または稀釈剤と混合して、一般式Iを有する化合物、またはこのような化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキシド、結晶形、水和物、溶媒和物、活性代謝物もしくは薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 0 5 9 】

薬学的組成物はまた、任意の添加物、例えば矯味矯臭剤 (flavouring)、甘味剤、保存剤、色素、結合剤、懸濁剤、分散剤、着色剤、崩壊剤 (disintegrator)、賦形剤、滑沢剤、吸収促進剤、殺菌剤など、安定剤、可塑剤、食用油、または該添加物の2以上の組み合わせを含み得る。

【 0 0 6 0 】

好適な薬学的に許容される担体または稀釈剤としては、エタノール、水、グリセロール、アロエベラゲル (aloe vera gel)、アラントイン、グリセリン、ビタミン-AおよびE油、鉱油、リン酸緩衝生理食塩水、PPG2ミリスチルプロピオネート、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、植物油、動物油、ソルケタル (solketal) 挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 1 】

好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖 (例えば、グルコース、スクロースおよびラクトース)、コーン甘味料、天然および合成ガム (例えば、アカシア、トラガカント、植物ガム)、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 2 】

好適な崩壊剤としては、デンプン (例えば、コーンスターチ)、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 3 】

好適な滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

好適な懸濁剤としては、ベントナイトが挙げられるが、これに限定されない。

【0065】

好適な分散および懸濁剤としては、合成および天然ガム（例えば、植物ガム、トラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびゼラチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0066】

好適な食用油としては、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油およびピーナッツ油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

更なる添加物の例としては、ソルビトール、タルク、ステアリン酸およびリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

薬学的組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、ボラス（boluses）、散剤、顆粒剤、滅菌非経口液剤（sterile parenteral solutions）、滅菌非経口懸濁剤（sterile parenteral suspensions）、滅菌非経口乳濁液（sterile parenteral emulsions）、エリキシル剤、チンキ剤、定量エアゾールまたは液体スプレー（metered aerosol or liquid sprays）、ドロップ、アンプル、オートインジェクターデバイス（autoinjector devices）または坐剤のような、単位投薬形態（unit dosage forms）として処方され得る。単位投薬形態は、経口、非経口、鼻内、舌下または直腸投与のために、あるいは吸入（inhalation）または通気（insufflation）、経皮パッチ、および凍結乾燥組成物による投与のために使用され得る。一般的に、このような成分の全身的可利用性を生じさせる活性成分の送達のいずれもが使用され得る。好ましくは、単位投薬形態は、経口投薬形態、最も好ましくは固形経口投薬形態であり；従って、好ましい投薬形態は、錠剤、丸剤およびカプセル剤である。しかし、非経口調製物も好ましい。

20

【0069】

固形単位投薬形態は、本発明の活性薬剤を、上記のような薬学的に許容される担体および他の所望の添加物と混合することによって調製され得る。混合物は、典型的に、本発明の薬剤と担体および他の所望の添加物との均質混合が形成される（即ち、活性薬剤が組成物の全体に均一に分散される）まで、混合される。この場合、組成物は、乾燥したまたは湿った顆粒剤として形成される。

30

【0070】

錠剤または丸剤は、遅延した（delayed）および／または持続した（sustained）作用を有する単位投薬形態（例えば、制御放出および遅延放出単位投薬形態）を形成するように、コーティングされるかまたは別のやり方で調製され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬および外部投薬成分を含み得、後者は前者の上の層またはエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に耐えることに役立ちそして内部成分を十二指腸ヘインタクトなままで通過させるかまたは放出を遅延させることを可能にする、腸溶層（enteric layer）によって隔離され得る。

40

【0071】

活性薬剤の放出を制御するための生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリイブシロシカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロピラン類、ポリシアノアクリレート類、およびヒドロゲルの架橋化または両親媒性ブロックコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

液体投薬形態について、活性物質またはそれらの生理学的に許容される塩は、必要に応

50

じて通常使用される物質（例えば、可溶化剤、乳化剤または他の補助剤）で、溶解、懸濁または乳濁化される。活性な組み合わせ（active combinations）および対応の生理学的に許容される塩についての溶媒としては、水、生理学的塩溶液またはアルコール（例えば、エタノール、プロパンジオールまたはグリセロール）が挙げられ得る。更に、糖溶液（例えば、グルコースまたはマンニトール溶液）が使用され得る。述べられた種々の溶媒の混合液もまた、本発明において使用され得る。

【0073】

経皮投薬形態もまた、本発明によって意図される。経皮形態は、流体リザーバ（fluid reservoir）または薬物入り付着性マトリクスシステム（drug-in-adhesive matrix system）のいずれかを使用する、拡散経皮システム（diffusion transdermal system）（経皮パッチ）であり得る。他の経皮投薬形態としては、局所ゲル、ローション、軟膏、経粘膜システムおよびデバイス、ならびにイオン導入（電気拡散）送達システム（iontophoretic (electrical diffusion) delivery systems）が挙げられるが、これらに限定されない。経皮投薬形態は、本発明の活性薬剤の遅延放出および持続放出のために使用され得る。

10

【0074】

非経口投与（そして特に注射による）用の本発明の薬学的組成物および単位投薬形態は、典型的に、上述のような薬学的に許容される担体を含む。好ましい液体担体は、植物油である。注射は、例えば、静脈内、硬膜外（epidural）、鞘内（intrathecal）、筋肉内、管内（intraluminal）、気管内または皮下であり得る。

【0075】

活性薬剤はまた、小単層小胞（small unilamellar vesicles）、大単層小胞（large unilamellar vesicles）および多層小胞（multilamellar vesicles）のような、リポソーム送達システムの形態で投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンのような、種々のリン脂質から形成され得る。

20

【0076】

本発明の活性薬剤はまた、標的化可能薬物担体（targetable drug carriers）のような可溶性ポリマーと結合され得る。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、およびパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシポリリシンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0077】

本発明の薬学的組成物または単位投薬形態は、経口および腸、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、経粘膜（直腸およびバツカルを含む）および吸入経路によるような、種々の経路によって投与され得る。

【0078】

好ましくは、経口または経皮経路が使用される（即ち、それぞれ、固体もしくは液体製剤または皮膚パッチ）。

【0079】

本発明の有効量を含む薬学的組成物または単位投薬形態は、E. J. McGuireによって"Campbell's UROLOGY", 5th Ed 616-638, 1986, W. B. Saunders Companyにおいて記載される下部尿路の神経筋機能不全の処置が必要である動物（好ましくは、ヒト）、および5-HT_{1A}レセプター機能の欠陥に関連する任意の生理学的機能不全に冒されている患者へ投与され得る。このような機能不全としては、非限定的に、中枢神経系障害、例えば、鬱病、不安、摂食障害、性機能障害、嗜癮および関連問題が挙げられる。

40

【0080】

本明細書中で使用される場合、用語“有効量”とは、特定の障害の少なくとも1つの症状またはパラメータの測定可能な改善を生じさせる量をいう。好ましい実施形態において、該化合物は、尿路の障害、例えば、尿意促進（urinary urgency）、過活動膀胱（overactive bladder）、増加した尿頻度（urinary frequency）、減少した尿コンプライアンス（urinary compliance）（減少した膀胱保存容量（bladder storage capacity））、膀胱

50

炎（間質性膀胱炎を含む）、失禁、尿漏れ（urine leakage）、遺尿症、排尿困難、排尿躊躇（urinary hesitancy）および膀胱を空洞にする際の困難性、あるいはセロトニン作動性機能不全に起因する中枢神経系障害〔例えば、不安、鬱病、高血圧、睡眠／起床サイクル障害（sleep/wake cycle disorders）、脳卒中、外傷、痴呆と関連しそして神経学的発達に起因する哺乳動物における（特にヒトにおける）摂食行動、性機能および認知障害、注意欠陥に関連する過活動由来の障害（ADHD）、薬物依存、薬物禁断症状（drug withdrawal）、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome）〕を処置する。

【0081】

本発明の薬学的組成物または単位投薬形態は、最適な活性を得る一方で特定の患者についての毒性または副作用を最小限にするために、上記に与えられたガイドラインの点を考慮して経路試験によって規定される投薬および投与レジメに従って投与され得る。しかし、このような治療レジメの細かい調整は、本明細書中で与えられるガイドラインを考慮してルーチンである。

10

【0082】

本発明の活性薬剤の用量は、基礎をなす疾患状態、個体の状態、体重、性別および年齢、ならびに投与様式のような種々の因子に従って変化し得る。障害を処置するための有効量は、当業者に公知の経験的方法によって、例えば投与の量および頻度のマトリックスを確立しそして該マトリックスにおける各ポイントでの実験単位または被験体の群を比較することによって、容易に決定され得る。患者に投与される正確な量は、障害の状態および重篤度ならびに患者の身体的状態に依存して変化する。症状またはパラメータの測定可能な改善は、当業者によって測定されるかまたは患者によって医師に報告され得る。尿路障害の症状またはパラメータの臨床的または統計学的に有意な減衰（attenuation）またはまたは改善が本発明の範囲内にあることが理解される。臨床的に有意な減衰または改善は、患者および／または医師への知覚可能なもの（perceptible）を意味する。

20

【0083】

例えば、単一の患者が、同時に排尿困難のいくつかの症状（例えば、尿意促進および過剰な排尿頻度または両方）に罹患し得、そしてこれらは、本発明の方法を使用して軽減され得る。失禁の場合において、尿の望ましくない流出の体積または頻度の軽減は、本処置方法の有利な効果と考えられる。

【0084】

投与される薬剤量は、約 0.01 ~ 約 25 mg / kg / 日、好ましくは約 0.1 ~ 約 10 mg / kg / 日、そして最も好ましくは 0.2 ~ 約 5 mg / kg / 日の範囲であり得る。本発明の薬学的製剤は、該障害を処置することにおいて有効である薬剤の全体量（entire amount）を含有する必要は必ずしもなく、従って、有効量は、複数の用量のこのような薬学的製剤の投与によって達成され得ることが理解される。

30

【0085】

本発明の好ましい実施形態において、該化合物は、好ましくは 50 ~ 200 mg の本発明の化合物を含有する、カプセル剤または錠剤に処方され、そして好ましくは、5-HT_{1A} レセプターリガンドでの処置下で尿失禁および機能不全の緩和のために、50 ~ 400 mg、好ましくは 150 ~ 250 mg そして最も好ましくは約 200 mg の総日用量で患者へ投与される。

40

【0086】

非経口投与用の薬学的組成物は、総薬学的組成物の 100 重量%に基づいて、約 0.01 重量% ~ 約 100 重量% の本発明の活性薬剤を含有する。

【0087】

一般的に、経皮投薬形態は、投薬形態の 100 総重量%に対して、約 0.01 重量% ~ 約 100 重量% の活性薬剤を含有する。

【0088】

該薬学的組成物または単位投薬形態は、単回日用量で投与されてもよく、または総日用量が分割用量で投与されてもよい。更に、該障害の処置のための別の化合物の共投与また

50

は続いての投与が望ましいかもしれない。例えば、本発明の化合物は、オキシブチニン、トルテロジン (tolterodine)、ダリフェナシン (darifenacin) およびテミベリン (temiverine) のような、公知の抗ムスカリン薬と組み合わせで投与され得る。同様に、本発明の化合物は、下部尿路症状の治療のために、プラゾシン、ドキサゾシン (doxazosin)、テラゾシン、アルフゾシン (alfuzosin) およびタムスロシン (tamsulosin) のような α_1 -アドレナリン作動性アンタゴニストと結合され得る。

【0089】

該化合物が別個の投薬製剤である組み合わせ処置 (combination treatment) について、該化合物は同時に投与され得、あるいは各々は別個のずらした時間で投与され得る。例えば、本発明の化合物が朝に投与され得、そして抗ムスカリン化合物が夜に投与され得、逆も同様である。更なる化合物がまた特定の間隔で投与されてもよい。投与の順番は、患者の年齢、体重、性別および医学的状态；処置される障害の重篤度および病因、投与経路、患者の腎および肝機能、患者の処置履歴、ならびに患者の応答を含む、種々の因子に依存する。投与順番の決定は細かく調整され得、そしてこのような細かな調整 (fine-tuning) は、本明細書中で与えられるガイドラインを考慮してルーチンである。

10

【0090】

理論によって束縛されることを望まないが、5-HT_{1A} レセプターアンタゴニストの投与が、排尿を制御する仙骨反射および/または皮質機構の望ましくない活性を防止すると考えられる。従って、広範囲の下部尿路の神経筋機能不全 (非限定的に、排尿困難、失禁および遺尿症 (過活動膀胱) を含む) が、本発明の化合物を使用して、処置され得ることが意図される。排尿困難としては、頻尿、夜間多尿症、尿意促進、減少した尿コンプライアンス (減少した膀胱貯蔵容量)、膀胱を空洞にする際の困難性 (即ち、排尿の間に最適より少ない量の尿が放出される) が挙げられる。失禁症候群としては、ストレス尿失禁 (stress incontinence)、切迫尿失禁、および遺尿失禁 (enuresis incontinence)、ならびに失禁の混合形態が挙げられる。遺尿症は、夜間または睡眠時の、尿の不随意的流出をいう。

20

【0091】

本発明の化合物はまた、セロトニン作動性機能不全に起因する中枢神経系障害の処置のために有用であり得る。

【0092】

30

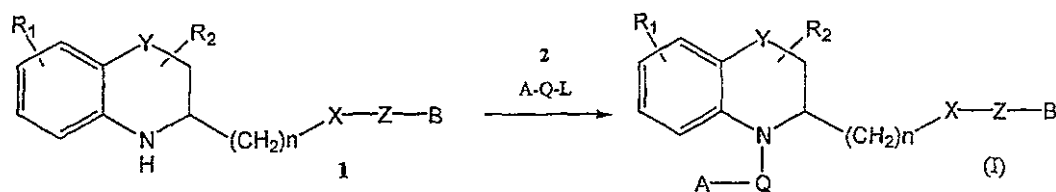
本発明の化合物の合成

本発明に従う化合物は、一般的に、以下のように製造され得る：

【0093】

【化6】

スキーム 1



40

【0094】

本発明の化合物は、化合物 1 と化合物 2 を直接縮合させることによって得られる。A がアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロ環、(ジ)アルキルアミノまたは環式アミノであり、そして L がハロゲン原子である場合、この工程は、アシル、スルホニル、チオカルボニルまたはカルバモイルクロリド (クロロホルムアミド) とアミン 1 との周知の反応である。一般的に、該クロリドは、市販のアイテムであるか、また

50

は文献に十分に記載されそして当業者に周知である慣用的な手順によって製造される。縮合は、 $-20 \sim$ 溶媒の還流温度の範囲の温度で、プロトンスカベンジャーとしての有機または無機塩基（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下、非プロトン性溶媒（例えば、塩素化溶媒またはテトラヒドロフランまたはトルエン）中で、通常通り行われる。

【0095】

化合物2がカルボン酸（ $L = OH$ ）である場合、縮合は、 $-10 \sim 140$ で、非プロトン性または塩素化溶媒（例えば、 N, N -ジメチルホルムアミドまたはクロロホルム）中、必要に応じて促進剤（例えば、 N -ヒドロキシスクシンイミド、4-ジメチルアミノピリジンまたは N, N' -カルボニルジイミダゾール）の存在下、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジエチルシアノホスホネート）の存在下で行われ得る（Albertson N. F., *Org. React.* 12, 205-218 (1962) ; Doherty A. M. et al, *J. Med. Chem.* 35, 2-14 (1992); Ishihara Y. et al., *Clgem Pharm. Bull.* 39, 3236-3243 (1991)）。いくつかの場合において、活性化中間体エステルまたはアミド（例えば、 O -（ N -スクシンイミジル）エステルまたは N -アシルイミダゾリド）は単離され、そして更に $10 \sim 100$ で非プロトンまたは塩素化溶媒中、化合物1と反応させて対応のアミド（ I ）へ変換される。使用され得る別の活性化中間体は、カルボン酸2の混合無水物であり、これは、第三級アミン（例えば、トリエチルアミンまたは N -メチルモルホリン）の存在下で2（ $L = OH$ ）とアルキルクロロホルメート（必要に応じて樹脂上に支持されている）を反応させ、次いでそれを化合物1と $0 \sim 80$ で反応させることによって得ることができ；必要に応じて促進剤（例えば、1-ヒドロキシピペリジン）をアミン添加の前に添加してもよい（Albertson N. F., *Org. React.* 12, 157 (1962)）。あるいは、縮合は、 $150 \sim 220$ 、溶媒無しで（Mitchell J. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1879 (1931)）、あるいは高沸点エーテル性溶媒（例えば、ジグライム）中で、行われ得る。カルボン酸2の反応性の低い誘導体（例えば、アルキルエステル）もまた使用され得、これは次いで、 $-10 \sim 80$ で非プロトン性および/または塩素化溶媒（例えば、ヘキサン、ジクロロメタン）中、または $80 \sim 180$ で溶媒無しに、縮合剤（例えば、トリメチルアルミニウム）の存在下、（ I ）へ変換され得る（Weinreb S. M. et al., *Tetrahedron Lett.* 4171 (1977) ; Lipton M. F. et al., *Org. Synth.* 59, 49 (1979)）。Aがアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、環式アミノ、アリールアミノまたはアリールアルキルアミノである化合物（ I ）を製造するための代替手順は、市販されているかまた当業者に周知の慣用手順によってインサイチュでもしくは事前に製造されるイソシアネートの使用を含むか、あるいはカルボニルジイミダゾールまたはホスゲンまたはホスゲン様化合物の使用を含み、引き続いて好適な溶媒（例えば、THFまたはトルエンまたは塩素化溶媒）中でそれらを化合物1続いて好適なアミン（またはその逆も同様）と反応させる。

【0096】

中間体2（ $L = OH, Cl$ ）は、当業者に周知でありそして文献に記載されている標準的な手順によって製造され得る。あるいは、Aが必要に応じて1以上のヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、アミノ、アシルアミノ、シアノアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル基で置換されているアルキルである化合物（ I ）は、AがH a l - アルキル - Qまたは $CH_2 = CHCO$ である化合物（ I ）（ Ia ）から、好適な反応剤（例えば、ソディウムシアナミド、シアニ化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド）での単純な求核置換1, 4-付加（マイケル反応）によって作製され得る。AがOH基またはアミノもしくはアクリルアミノ基を含有する化合物（ I ）の合成は、脱保護（およびアシル化）の補足工程を必要とする。例えば、マスクされた（masked）もしくは保護されたアミノ基または保護されたヒドロキシ基を有する化合物（ I ）は、（ Ia ）と、ソディウムベンジレート（sodium benzyrate）もしくはアジ化ナトリウムまたはフタルイミドカリウムもしくはベンジルアミンまたはその他とを反応させることによって得られ得る（例えば、T. W. Greene et al., *Protective group in organic synthesis*, 3rd Ed., Wiley Interscience, New Yorkを参照のこと）。化合物（ I ）は、標準方法により、アジド基

の場合、脱保護または還元後に得られる。AがOH基を含有する化合物(I)の合成に好ましい方法は、いずれにしても、O-保護されたO-アルキルCOOH誘導体(またはその活性化アナログ)と化合物1との反応を含む。好ましい保護基は、加水素分解により除去され得るベンジルである。

【0097】

化合物Iにおける環B上での置換基および R_1 が、反応性基(例えば、ヒドロキシルまたはアミノ)を示す場合、前述のT. W. Greenらに記載の公知の方法に従って、それらはスキーム1のアシル化前に保護されそして次いで脱保護されるべきである。中間体1の作製は、いくつかの方法によって行われ得る。主な手順を以下に記載する。

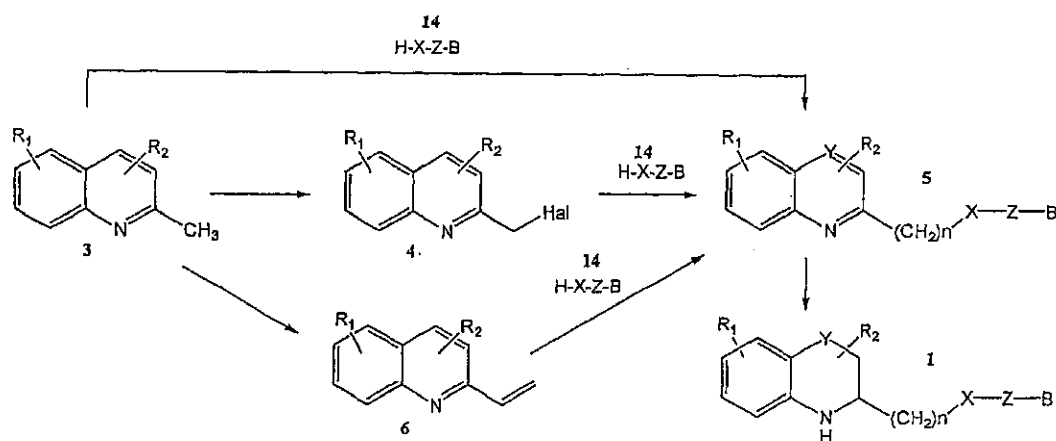
【0098】

第1は、スキーム2に説明されており、そして塩基(例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、TEA、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロウンデク-7-エンまたはその他)の存在下または非存在下、0 ~ 溶媒の還流温度の温度で、好適な溶媒(例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、塩素化溶媒、トルエンまたはその他のプロトン性または非プロトン性極性溶媒)中において、2-ハロメチルキノリン4における好適なアミン14の求核置換または2-ビニルキノリン6への1, 2-付加を包含する。中間体4は、当業者に周知でありそして実験部において提供されている慣用手順による、N-プロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミドでの3のハロゲン化によって作製され得る。

【0099】

【化7】

スキーム2



【0100】

市販されていない化合物3のものは、O. Foye et al., J. Phar7n. Sci. 68 (3), 336-338, (1979) または J. C. Hardy et al. WO 98/38194に引用されている方法によって、あるいは文献に開示されている他の好適な方法によって、対応の置換アニリンから作製され得る。

【0101】

市販されていない化合物6のものは、Buchmann G. et al., J. Prakt. Chem. 24(4), 101-112, (1964) の方法によって、または他の好適な方法によって、対応の化合物3から作製され得る。

【0102】

nが2である化合物5の作製のための代替手順は、好適な環状アミンの存在下での2-メチルキノリン3とホルムアルデヒドとの反応である。これは周知のマンニッヒ反応であり、これは一般的に以下の様式で行われる：即ち、酸付加塩の形態のアミンを、40%

10

20

30

40

50

ホルムアルデヒド水溶液に溶解させ、そして次いで 2 - メチルキノリンのアルコール性溶液へ添加し、そして得られた混合物を加温する。必要ならば適用され得る代替のマンニッヒ手順が、利用可能でありそして文献に記載されている。次いで、第三級アミン 5 は、支持体（例えば、活性炭またはアルミナ）を用いてまたは用いずに、触媒（例えば、白金、二酸化白金、パラジウムまたはロジウムまたはニッケル）の存在下、標準の水素化方法によって、所望の中間体 1 へ変換される。

【 0 1 0 3 】

この水素化はまた、室温～溶媒の沸点の範囲内の温度で、ナトリウム、リチウムまたはカリウム金属および低級アルカノール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、n - ブタノール）により発生される発生期水素を使用して行われ得る。文献（C. J. Moody, SYNLETT 9, 1029-1030, (1998) ; B. C. Ranu, Synth. Comm. 28 (3), 485-492, (1998); P. Balczewsky, Synth. Coma. 20 (18), 2815-2819 (1990); A Srikrishna, Tetrahedron 52 (5), 1631-1636 (1996)）に記載されているような、該ピリジン環の他の還元方法がまた、使用され得る。

【 0 1 0 4 】

同一の合成アプローチが、2 - メチルインドールアナログから対応のインドリル誘導体（5 と等価）を作製するために使用され得、引き続いて、それらは1 に対応するインドリン誘導体へ還元される。

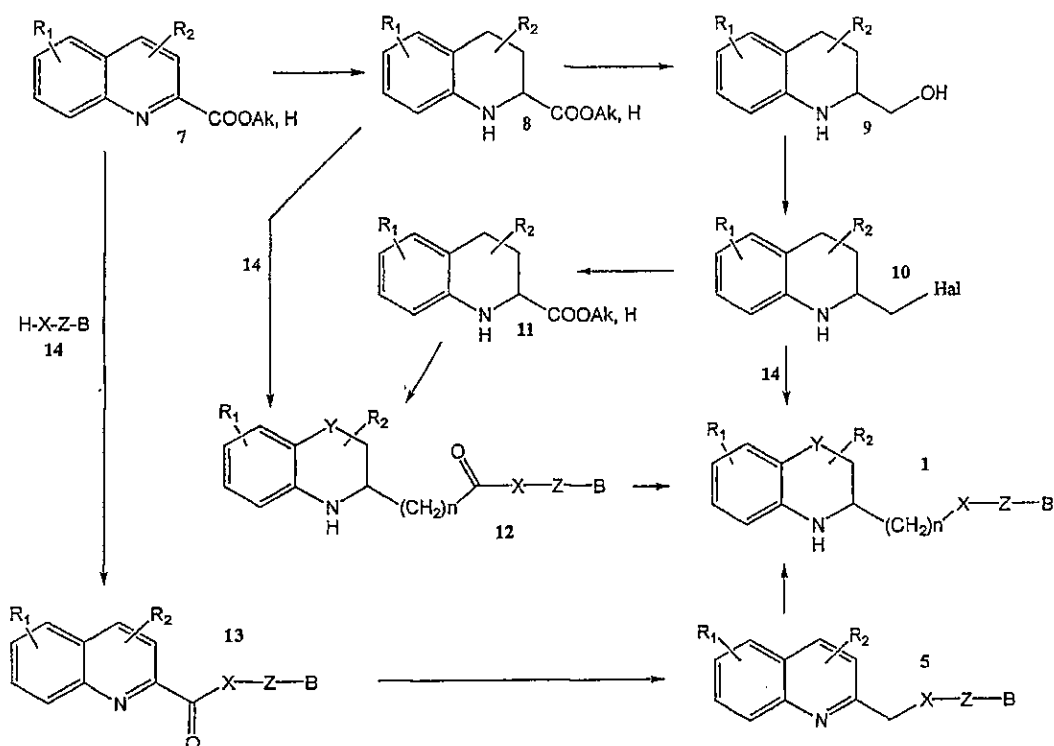
【 0 1 0 5 】

化合物 1 を作製するための代替手順を、スキーム 3 に示す。

【 0 1 0 6 】

【化 8】

スキーム 3



【 0 1 0 7 】

中間体 7 は市販されており、または当業者に非常によく知られそして文献に引用されている方法により作製され得る：例えば、好適なキノリンをシアン化物イオンまたは等価物

(例えば、トリメチルシリルシアニド)で処理する R e i s s e r t 反応 (Popp, F. D. Heterocycles, 23,731, 1985; D. E. Portlock, US 4,461, 896; Renaud, A. et al, EP32 2263); または、完全なハロゲン化続いて加水分解による好適な 2 - メチルキノリンからのハロホルム反応 (Ejima, A. et al USP 6169086); または、高沸点溶媒 (例えば、ジフェニルエーテル) 中で好適に置換されたアニリンをジメチルアセチレンジカルボキシレートと反応させて、化合物 7 を 4 - ヒドロキシ誘導体として得、次にこれは 4 - ハロ誘導体 (オキシ塩化リン (phosphorus oxychloride)) へ変換され得る。化合物 7 は、上記で引用したのと同じの水素化手順により、対応の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ誘導体 (8) へ還元され、そして標準方法により好適なアミンと縮合されて、アミド 12 が得られ得る (縮合反応については上記を参照のこと)。次の工程は、水素化リチウムアルミニウムまたはボランでの標準的還元、あるいは必要である場合は非標準的還元 (例えば、チオアミドへの変換そしてボロンと水素化ナトリウムでの還元) により、アミドカルボニル官能基をメチレン基へ変換させることである。還元は、溶媒 (例えば、ジオキサン) 中にアミドを溶解させ、そして次いで該有機溶液を、無水ジオキサンまたはテトラヒドロフランまたは 1, 2 - ジメトキシエタンまたは他の溶媒中の水素化リチウムアルミニウムの濃厚懸濁液へ徐々に添加することによって成される。キノリン核のヘテロ環を還元する接触水素化工程はまた、7 から次に得られた中間体 13 の還元による上記と同一の手順によって、得られた還元生成物 5 において行われ得る。中間体 8 のカルボキシ基はまた、標準様式で還元されて (R. Nagata et al., J Med. Chem. 37,3956-3968 (1994)を参照のこと)、アルコール 9 を得、これは、次に、標準のハロゲン化手順 (SOCl_2 、 PBr_3 又はその他) によりまたは M i t s u n o b u 反応 (R. Nagataまたは四塩化炭素、トリフェニルホスフィンおよび塩素化溶媒またはその他、室温から還流の間) によりハロ誘導体 10 へ変換され得る。化合物 10 は、当業者に非常によく知られた、古典的な求核置換方法により好適なアミンと反応させて、化合物 1 が得られ得る。化合物 10 はまたホモログ化反応 (homologation reactions) において使用され得、これは、11 の形成に導く (例えば、シアニド求核置換、加水分解および再エステル化による)。全ての最後の反応経路は、文献 (例えば、R. Nagataら を参照のこと) に実証されている慣用方法によって行われ得る。

10

20

【0108】

上記手順に加えて、同一の化合物を作製するための 2 つの類似の関連方法がある。第一のバリエーションは、2 - ホルミルキノリン (例えば、対応の 2 - カルボン酸の代わりに出発物質として誘導体 3 の二酸化セレン酸化によって得られる (スキーム 2)) を使用する。2 - ホルミル化合物は、同時に、アミン 14 と反応され、そして R a n e y ニッケル、酸化白金 (アダムス触媒) または硫酸バリウム上の 5 % パラジウムで作製された触媒での水素化により還元され得る。組み合わせられた反応が、一般的に、無水アルコールのような好適な溶媒中で行われる。最後の手順はまた、古典的な還元的アミノ化方法および還元剤 (例えば、ソディウムトリアセトキシボロヒドリドまたはソディウムシアノボロヒドリド) を使用し、続いてピリジン核を水素化することにより、行われ得る。 R_1 がニトロである場合、例えば、 R_1 が H である化合物 10 または 11 (好ましい) において、ニトロ化工程が導入されるべきである。ニトロ化工程を行うためのベストモードは、N - 保護された 11 (例えば、N - シクロヘキシルカルボニル誘導体 15) を使用することである (スキーム 4 を参照のこと)。 R_1 がニトロである本発明の化合物はまた、アニリン化合物から、ジアゾニウム塩におけるニトロ - 脱ジアゾ置換 (nitro-dediazosubstitution) (ザントマイヤー反応) により作製され得、ならびに R_1 がハロゲンである化合物は、周知の方法により R_1 がニトロである対応の化合物から、アミンへの還元、続いてジアゾ化およびハロ化合物への引き続いての変換によって得られ得る。

30

40

【0109】

R_1 が Br である場合、臭素化工程 (例えば、DMF 中で N - プロモスクシンイミドを用いて) が、例えば、 R_1 が H である化合物 10 または 11 (好ましい) において導入されるべきである。化合物 15 における臭素化 (スキーム 4) は、より厳しい条件 (例えば、ジクロロメタンにおける Fe 触媒を用いる Br_2 または文献 (上記の Nagata R. を参照の

50

こと)からの他の方法)を必要とする。これら全ての反応に必要とされる出発物質は、市販されているか、または標準技術および通常の有機合成手順を使用して容易に作製されることに、注意されるべきである。このような技術は、標準の有機合成テキストブックに開示されておりそして/または特定の文献リファレンスにおいて公開されている。

【0110】

Yが結合である化合物I(2,3-ジヒドロインドール)は、テトラヒドロキノリン誘導体について上記で詳述されている手順と同様にして作製され得る(上記のNagata R.を参照のこと)。より厳しい条件は、ヘテロ環がインドール誘導体である場合の化合物(I)へ導くアシル化について要求される。強酸の使用が、インドールNH基を脱プロトン化してそれを良好な求核剤にするために必要とされる(T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley Interscience, New York, 1999を参照のこと)。BがN-保護されたインドールでない場合、Iを形成するための最後のアシル化工程は、Bインドールを好適な基(例えば、シリルまたはtertブトキシカルボニルまたは他の基)で保護した後に行わなければならない(上記のT. W. Greenを参照のこと)。得られた保護された化合物Iは、次いで、標準方法によって脱保護されなければならない。あるいは、Bがインドールまたは他の潜在的に反応性のヘテロ環である化合物Iは、例えばメチルまたはエチルインドール-2-カルボキシレートから出発して、それをN-アシル化し、そしてカルボキシレート基を還元し、厳しい反応条件を避け(例えば、CABH₄を使用するかまたはエステル部分を加水分解することにより)、そしてインドール-2-カルボン酸およびエチルクロロホルメートから得られた混合無水物を水素化ホウ素ナトリウムで還元して作製され得る。これらのN-アシル-2-インドリルメタノール誘導体は、中間体9について説明したように、Bとしてインドールを有する最終化合物Iへ変換され得る(スキーム3)。

10

20

【0111】

YがCH保有二重結合である化合物は、好適なキノリンから出発するReissertの方法によって、または他の公知の方法もしくはそのバリエーションによって、米国特許第3,929,784号に記載のように得られ得る。例えば、置換キノリンと塩化ベンゾイルおよびシアン化カリウムと反応させて、1-ベンゾイル-2-シアノ(置換)-1,2-ジヒドロキノリンが得られ得、または塩化ベンゾイルおよびマロン酸ジエチル(CA76:59409)との反応続いて加水分解/脱カルボキシル化によって、2-キノリンアセティック誘導体が作製され得る。その後、古典的な反応方法で、テトラヒドロ化合物について記載される中間体の同一タイプが得られ得る。

30

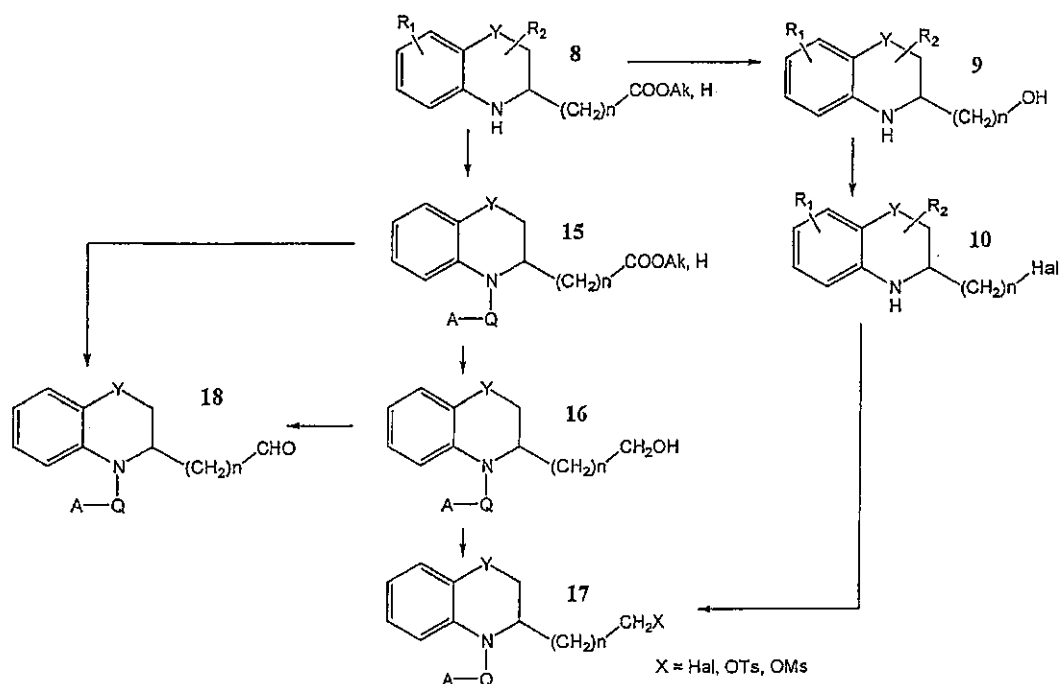
【0112】

光学活性化合物を扱う場合に特に扱い易い、本発明の化合物を得るための代替方法が、スキーム4に記載される。

【0113】

【化 9】

スキーム 4



10

20

【0114】

中間体 8 および 11 の NH 基は、標準様式でアシル化されて（中間体 1 のアシル化についての上記を参照のこと）、多官能化合物 15 が得られ得、次にこれは、文献から公知の方法によって選択的に還元され得る（例えば、アルコールまたは水中の水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム - 塩化リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウム - 塩化カルシウム、水素化ホウ素カルシウム、ボラン - THF 複合体またはボラン - 硫化ジメチル複合体、あるいは、8 または 11 がカルボン酸である場合のみ、クロロホルメートおよび塩基で混合無水物を生成させて、それを水素化ホウ素ナトリウムで還元する）。

30

【0115】

あるいは、アルコール 16 は、中間体 9 と過剰なアシル化剤とを反応させて対応の O, N - ジアシル化誘導体を得ることによって作製され得、これは次いで公知方法により選択的に O - モノ加水分解され得る。そのように得られたアルコール 16 は、標準ハロゲン化手順により（ SOCl_2 、 PBr_3 など）、または Mitsunobu 反応（R. Nagata または CCl_4 、トリフェニルホスフィン / 塩化溶媒など、室温 ~ 還流）により、ハロ誘導体 17 へ変換され得る。17 は、当業者に非常によく知られた古典的な求核置換方法によって好適なアミンと反応されて、化合物 I が得られ得る。化合物 17 はまた、中間体 10 においてアシル化反応を行って、作製され得る。

40

【0116】

本発明の化合物 I を得るための代替手順は、アミン 14 でのアルデヒド 18 の還元的アミノ化様式を包含する。中間体 18 は、（例えば、ジイソブチルアルミニウムヒドريدまたは Rosemund 反応 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58 (11), 3337-45, (1985)) により、または他の方法 (J. Org. Chem. 64 (24), 8962-8964, (1999) または J. Org. Chem. 51 (5), 705-12, (1986)) により化合物 15 を選択的に還元することによって作製され得る。あるいは、アルコール 16 は、公知方法（例えば、Swern's 酸化又は DMSO ベースの酸化方法 (Synthesis, 857 (1990) またはピリジニウムジクロロメート またはマーチン試薬 (Ma

50

rtin's reagent) または二酸化マンガン)により化合物 18へ酸化され得る。

【0117】

化合物 15は、 R_2 が2-アルキル基である化合物 15の合成のための非常に有用な中間体である。この基は、強塩基(例えば、 $NaNH_2$ 、 NaH 、 $BuLi$ など)でのテトラヒドロキノリン環の2位のプロトン引き抜き、および好適なハロゲン化アルキルによるアルキル化によって(Bioorg. Med. Chem. Lett. 5,1527, (1995)を参照のこと)、導入され得る。

【0118】

R_1 がアリールまたはヘテロアリールである化合物(I)は、 $R_1 = Br$ である化合物(I)の非常によく知られたSuzukiカップリングによって得られ得る。化学手順は、実験部において非常によく記載されている。

10

【0119】

化合物IのN-オキシドは、当業者に公知の単純な酸化手順によって合成され得る。Brougham P., Synthesis,1015- 1017 (1987)によって説明されている酸化手順は、ピペラジン環の2つの窒素原子を識別(differentiation)することが可能となり、N-オキシドおよびN, N'-ジオキシドが得られる。

【0120】

上記化合物I(テトラヒドロまたはジヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロインドール化合物)は、ヘテロ環の2位で立体中心(stereocenter)を有し、そして2つのエナンチオマーとして得られ得る。(I)のラセミ形態の分割は、光学活性酸での(I)の塩化によって作製されるジアステレオマー塩の分別結晶化により、または実験部に記載されるような分取-キラル-カラムクロマトグラフィー(preparative-chiral-column chromatography)行われ得る。(I)のエナンチオマーは、ホモキラル化合物8から出発する立体特異的合成によって得られ得る(スキーム3)。これらは、キラル化合物での該エステルのN-誘導体化、該ジアステレオマー-酸混合物のクロマトグラフィーカラムまたは分別結晶化または加水分解、続いて分別結晶化および脱保護による分離を包含する公知の方法により得られ得る(M. Paglialunga et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 596-600, (1976))。あるいは、N-保護された酸8の塩の光学活性塩基での直接の分別結晶化が、行われ得る(D. E. Portlock US 4,461,896)。

20

【0121】

ホモキラル化合物8(スキーム3)はまた、酵素分割(enzymatic resolution)によって得られ得る(S. Katayama et al., Tetrahedron Asymmetry 9, 4295-4299, (1998))。

30

【0122】

文献においてまだ公知でない中間体アミン14の作製は、当業者に非常によく知られた合成手順を使用する。ピペラジン作製方法は、Prelog V. et al., Collect. Czech. Chem. Comm. 5, 497-502 (1933)の方法またはその変形方法(Elworthy T. R., J. Med. Chem. 40, 2674-2687 (1997)に従う、標準反応を介しての好適なアニリンの合成およびビス-(2-クロロエチル)アミンでの引き続いての環化によりピペラジンを得ることを包含する。

【0123】

市販されていない中間体アリールまたはヘテロシクロピペリジンの作製は、アリールまたはヘテロ環有機金属化合物とN-保護されたピペリドン(例えば、カルボベンジルオキシまたはtert-ブトキシカルボニルピペリドンまたはエトキシカルボニルピペリドン)とを反応させて、化合物4-アリールまたはヘテロシクロピペリジノール(これは、化合物14へ、脱水および還元または脱酸素化され得る)を得ることを包含する公知の方法によって行われ得る。あるいは、N-保護されたピペリドン(例えば、カルボベンジルオキシおよびtert-ブトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルピペリドン)は、それらのシリルエノールエーテルへ変換させて、そして、パラジウム-触媒反応によって、アリールもしくはヘテロ環有機金属化合物またはアリールもしくはヘテロシクロボロニックアシッド(heterocycloboronic acids)またはエステルと反応させて、エン化合物(the

40

50

ene compounds) が得られ得、これは次いで、化合物 14 に還元される。他の必要とされる環式アミン 14 は、次に、公知の方法で作製され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0124】

実施例

以下の実施例は、本発明を例示し、制限するものではない。¹H-NMR スペクトルは、他に特定されない限り、CDCl₃ 中 200 MHz で測定した。実施例において使用される主な省略は、以下の通りである：CHCl₃ は無アルコールクロロホルムを意味し、THF はテトラヒドロフランを意味し、Me はメチルを意味し、Et はエチルを意味し、Ph はフェニルを意味し、Ac はアセチルを意味し、DMF は N, N - ジメチルホルムアミドを意味し、DIPEA は N, N - ジイソプロピルエチルアミンを意味し、TEA はトリエチルアミンを意味し、NBS は N - ブロモスクシンイミドを意味し、AIBN はアゾイソブチロニトリルを意味し、DMAp は 4 - ジメチルアミノピリジンを意味する。

10

【0125】

実施例 1

1- (1-シクロヘキサンカルボニル-1, 2,3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4- (4-インドリル)- ピペラジン,

(+)-1- (1-シクロヘキサンカルボニル-1, 2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4- (4-インドリル)- ピペラジン,

(-)-1- (1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4- (4-インドリル)- ピペラジン

20

a) 2-クロロメチル-1, 2,3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物 1A)

0.13 g の 2-ヒドロキシメチル-1, 2,3, 4-テトラヒドロキノリン (Nagata R. et al., J Med. Chem. 37,3956-3968 (1994) において記載されるように調製した), 5ml の CHCl₃ および 3ml の CCl₄ 中 0.39 g の Ph₃P の溶液を、50 で 6 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - 酢酸エチル 97: 3) によって精製し、0.09 g (66%) の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 1.00-2.00 (b, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 3H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 2H)

b) 1- (4-インドリル)-4- (1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 1B)

30

1.5 ml の DMF 中の 0.13 g の化合物 1A および 0.20 g の 1- (4-インドリル)-ピペラジン (W099/67237) を、窒素雰囲気下で 100 で 2 時間撹拌した。冷却した混合物を、20 ml の水に注ぎ、酢酸エチル (3 × 5 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - 酢酸エチル 7: 3) によって精製し、0.08 g (32%) の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 1.45-1.75 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.45-3.10 (m, 8H), 3.20-3.60 (m, 6H), 6.50-6.70 (m, 4H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 3H), 8.25 (bs, 1H)

c) 1- (1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4- (4-インドリル)-ピペラジン

40

0.07 g の化合物 1B, 0.05 ml の DIPEA, 0.04 ml のシクロヘキサンカルボニルクロライドおよび 1.5 ml のトルエンの混合物を、窒素雰囲気下で 1 時間、20 ~ 25 で撹拌した。溶液を、5% 重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 3 ml) および 3 ml の水で洗浄した。有機層 (無水硫酸ナトリウムで乾燥した) を蒸発乾固させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン - メタノール 95: 5) によって精製して 0.03 g (33%) の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 0.80-2.05 (m, 12H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.10-3.35 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.20 (bs, 1H)

あるいは、実施例 1 の化合物は、以下の手順によって調製され得る：

d) 1- (4-インドリル)-4- (キノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 1C)

50

DMF (4 ml)中の2-クロロメチルキノリン (2.56 g), DIPEA (4.16 ml) および1-(4-インドリル)-ピペラジン (2.65 g)の混合物を、3~4時間、120~130 で加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (50~60 ml) で希釈し、液体をデカントし、ジエチルエーテル (3×40 ml) で抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過し、固体の残渣をジクロロメタン中に溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてろ過した。

【0126】

合わせた有機層を減圧下で蒸発乾固した。粗生成物を、酢酸エチル-石油エーテル75:25で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、固体として2.87 g (70%)の所望の化合物を得た。

¹H-NMR (): 2.65-2.96(m, 4H), 3.28-3.42(m, 4H), 3.99 (s, 2H), 6.51-6.66(m, 2H), 6.98-7.18(m, 3H), 7.48-7.61(m, 1H), 7.61-7.89(m, 3H), 8.07-8.28(m, 3H)

e) 1-(4-インドリル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物1B)

化合物1C (2.87 g), PtO₂ (101 mg) および酢酸 (50 ml)の混合物を、室温で Parr 装置中で、15 psi (103455パスカル)の水素圧で水素化した。触媒を、ろ過によって分離し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発し、残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム (pH > 8) でアルカリ性にした。水性抽出物を、ジクロロメタンで二回抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空中で蒸発した。粗生成物を、ジクロロメタン-メタノール97:3で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2.22 g (76.5%)の表題化合物を得た。

【0127】

f) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

シクロヘキサンカルボニルクロライド (1.03 ml) を、窒素雰囲気下で、0 まで冷却した、ジクロロメタン (30 ml)中のTEA (1.33 ml)、化合物1B (2.22 g)の溶液に添加した。室温で2~3時間撹拌した後、得られた混合物を、1 N 水酸化ナトリウム (pH > 8) で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空中で蒸発させた。

【0128】

粗生成物を、トルエン-アセトン8:2で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色粉末として2.41 g (81%)の表題化合物を得た。MeCNからの結晶化により、白色固体として表題化合物を得た。M.p.180-181 .

あるいは、粗化合物を、MeCNからの結晶化によって直接精製し、純粋な表題化合物を得た。

【0129】

あるいは、化合物1Bは、以下に記載される合成手順によって調製され得る:

g) 1-(4-インドリル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-ピペラジン (化合物1D)

TEA (0.48 ml)およびジエチルシアノホスホネート (0.53 ml)を、DMF (24 ml)中の1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸 (0.594 g)および1-(4-インドリル)-ピペラジン (0.675 g)の撹拌溶液に、0 で添加した。反応混合物を、室温で3時間撹拌した。それを、H₂O (300 ml) で希釈し、形成された白色沈殿物をろ過し、CH₂Cl₂中に溶解することによって硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を真空中で蒸発乾固させた。残渣を、石油エーテル-EtOAc 1:1で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.7 (58%)の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 1.60-1.90(m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.70-3.00(m, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.65-4.10(m, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.50 (s, 1H), 6.51-6.75(m, 4H), 6.95-7.30(m, 5H), 8.25 (s, 1H)

h) 1-(4-インドリル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物1B)

10

20

30

40

50

10Mボラン - ジメチルスルフィド (0.21 ml) を、0 で、THF (5 ml) 中の化合物 1D (0.25 g) の攪拌溶液に添加した。溶液を 1 時間還流し、室温で冷却し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液で希釈した。得られた溶液を、 CH_2Cl_2 (20 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で蒸発させた。残渣を、石油エーテル - EtOAc 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.12 g (49%) の表題化合物を得た。

(+)-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

および

(-)-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン 10

実施例 1 のラセミ化合物を、キラル - カラムクロマトグラフィー (Chiralpack AD 0.46 x 25 cm; 溶離剤 エタノール中 0.1 % ジエチルアミン; フロー 65 ml/min; $\lambda = 235 \text{ nm}$) に供し、2 つのエナンチオマーを得た:

Ex. (+)-1 D: +142° ($c = 0.5$, CHCl_3)

Ex. (-)-1 D: -147° ($c = 0.57$, CHCl_3)

実施例 (+)-1 の化合物を、従来の方法によって対応するモノメタンスルホネートに変換し、i - プロパノールおよび i - プロパノール - 水 4 : 1、1 : 1 および 1 : 4 の混合物からの結晶化後、143 の DSC 溶融ピークを示した。

【0130】

20

同様に、エタノール - 水 4 : 1、1 : 1 および 1 : 4 の混合物の結晶化後、151 の DSC 溶融ピークを示した。

【0131】

実施例 2

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニルメチル-キノリン (化合物 2A)

1-(4-インドリル)-ピペラジンを 1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンと置換して化合物 1C について記載されるように、表題化合物を調製した。精製を、石油エーテル - 酢酸エチル 4 : 6 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって行い、表題化合物 (63.6%) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.69-2.86(m, 4H), 2.98-3.27(m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.79-7.04(m, 4H), 7.49-7.58(m, 1H), 7.63-7.79(m, 3H), 8.03-8.21(m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン (化合物 2B)

化合物 2B を、化合物 1C の代わりに化合物 2A から出発した以外は、化合物 1B (工程 e) について記載されるのと同じ様式で得た。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 97 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.48-1.67(m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H), 2.47(m, 2H), 2.51-2.67(m, 4H), 2.72-2.98(m, 4H), 3.02-3.27(m, 4H), 3.37-3.59(m, 1H), 3.90(m, 3H), 4.56-4.77(b, 1H), 6.48-6.67(m, 2H), 6.83-7.08(m, 6H) 40

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1B の代わりに化合物 2B から出発して、実施例 1 の化合物について記載される代替的なアシル化手順 (工程 f) によって合成した。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 95 : 5 で、次いでトルエン - アセトン 85 : 15 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって二回精製し、表題化合物 (69%) を得た。M. p. 45.5 (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.86-2.00(m, 11H), 2.02-2.21(m, 1H), 2.25-2.81(m, 9H), 2.92-3.16(m, 50

4H), 3.81 (s, 3H), 4.99-5.21(m, 1H), 6.81-8.04(m, 4H), 7.08-7.29(m, 4H)

実施例3

1-[2-(1-シクロヘキサンカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル) - エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 1-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン (化合物 3A)

化合物3A を、化合物 1 C の代わりに1-[2-(2-キノリル)-エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン (US 3,983, 121) から出発した以外は、化合物 1 B (工程e) について記載される様式で得た。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 93 : 7 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.115 g (43%) の表題化合物を得た 10

¹H-NMR (): 1.54-2.03 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 4H), 2.73-2.97 (m, 4H), 3.01-3.40 (m, 4H), 3.31-3.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 6.81-7.09 (m, 6H)

b) 1-[2-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 3 A から出発して、表題化合物を、実施例 1 の化合物について記載される代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 94 : 6 で最初に溶出し、次いで酢酸エチル - 2 N メタノール性アンモニア 98 : 2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって二回精製し、主要な不純物としてシクロヘキサンカルボン酸を含む固体として、0.13 g の表題化合物を得た。この固体を、ジクロロメタン (5 ml) 中に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム (2 x 3 ml) で洗浄した。有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で蒸発させ、0.091 g (62%) の示された化合物を得た。 20

¹H-NMR (): 0.89-2.00(m, 13H), 2.23-2.81(m, 10H), 2.94-3.15(m, 4H), 3.87(s, 3H), 4.78-5.04(m, 1H), 6.76-7.28(m, 8H)

実施例4

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

a) 2-[4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-1-ピペラジニルメチル]キノリン (化合物 4A) 30

化合物 4A を、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシフェニル)]-ピペラジンを使用した以外は、化合物 1 C (手順 d) について記載されている様式で得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 55 : 45 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (88%) を得た。

¹H-NMR (): 2.60-2.83(m, 4H), 3.06-3.27(m, 4H), 3.91(s, 2H), 4.40(q, 4H), 6.88-7.09(m, 4H), 7.46-7.62(m, 1H), 7.66-7.85(m, 3H), 8.03-8.21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン (化合物 4B)

化合物 1 C の代わりに化合物 4 A から開始して、化合物 1 B (手順 e) について記載されるように表題化合物を調製した。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 97 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (61%) を得た。 40

¹H-NMR (): 1.45-1.71(m, 1H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.40-2.64(m, 4H), 2.69-2.91(m, 4H), 3.04-3.26(m, 4H), 3.37-3.57(m, 1H), 4.41(q, 2H), 4.56-4.76(br, 1H), 6.48-6.67(m, 2H), 6.85-7.09(m, 6H)

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 4 B から出発した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって 50

精製し、表題化合物 (8 9 %) を得た。M. p.46 (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.81-1.99(m, 12H), 2.01-2.19(m, 1H), 2.24-2.78(m, 8H), 2.92-3.13(m, 4H), 4.39(q, 2H), 4.99-5.20(m, 1H), 6.84-7.28(m, 8H)

実施例5

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-フルオロ-1, 2,3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

a) 2-ブロモメチル-6-フルオロキノリン (化合物5A)

6-フルオロ-2-メチルキノリン (3 g), NBS (1.65 g), AIBN (25 mg)および CCl_4 (10 ml)の混合物を、5時間還流し、次いでさらにNBS (0.825 g)を添加し、混合物を5時間還流した。室温で冷却した後、固体をろ過によって分離し、ろ液を、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル85:15で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、最初の溶出成分物として、0.71 g (17%)の表題化合物および2.13 gの出発材料を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 4.71(s, 2H), 7.36-7.65(m, 3H), 8.00-8.19(m, 2H)

b) 6-フルオロ-2-[4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-1-ピペラジニルメチル]-キノリン(化合物5B)

化合物5Bを、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに1-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン、そして2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物5Aを使用した以外は、化合物1C(手順d)について記載されている様式で得た。粗生成物を石油エーテル-酢酸エチル6:4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (8 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.67-2.86(m, 4H), 3.05-3.26(m, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.41(q, 4H), 6.88-7.09(m, 4H), 7.37-7.56(m, 2H), 7.71(d, 3H), 7.99-8.18(m, 2H)

c) 1-(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン (化合物5C)

化合物1Cの代わりに化合物5Bから出発して、化合物1B(工程e)について記載されたように表題化合物を調製した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル8:2で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (5 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.42-1.80(m, 1H), 1.80-1.99(m, 1H), 2.39-2.61(m, 4H), 2.63-2.94(m, 4H), 3.02-3.26(m, 4H), 3.31-3.52(m, 1H), 4.41(q, 2H), 4.41-4.68 (br, 1H), 6.37-6.54(m, 1H), 6.61-6.79(m, 2H), 6.88-7.11(m, 6H)

d) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

表題化合物を、化合物1Bの代わりに化合物5Cから出発した以外は実施例1の化合物(工程f)について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル7:3で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (9 2 %) を得た。M. p.51

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.80-1.99(m, 11H), 2.00-2.17(m, 1H), 2.21-2.77(m, 9H), 2.91-3.12(m, 4H), 4.40(q, 2H), 4.98-5.22(m, 1H), 6.83-7.16(m, 8H)

実施例6

1-[1-(2-エチルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

表題化合物を、化合物1Bの代わりに化合物4Bから出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに2-エチルブタノイルクロライドを使用した以外は、実施例1の化合物(工程f)について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル75:25で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (9 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.61および1.05(2t, 6H), 1.21-1.67(m, 5H), 1.74-1.93(m, 1H), 2.00-2.19(m, 1H), 2.23-2.84(m, 8H), 2.92-3.24(m, 4H), 4.41(m, 2H), 5.08-5.29(m, 1H), 6.87-7.29 (m, 8H)

10

20

30

40

50

実施例 7

1-[1-(3-メトキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 4 B から出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 3 - メトキシプロピオニルクロライドを使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 4 : 6 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (56.5%) を得た。

¹H-NMR (): 1.41-1.55(m, 1H), 2.04-2.21(m, 1H), 2.31-2.95(m, 10H), 2.97-3.16(m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.71(t, 2H), 4.41(q, 2H), 5.06-5.21(m, 1H), 6.88-7.08(m, 4H), 7.00-7.18(m, 4H) 10

実施例 8

1-[1-(3-ベンジルオキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 4 B から出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 3 - ベンジルオキシプロピオニルクロライドを使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、トルエン - アセトン 7 : 5 : 2 : 1 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (48%) を得た。

¹H-NMR (): 1.41-1.60(m, 1H), 2.05-2.21(m, 1H), 2.25-2.75(m, 9H), 2.80-3.16(m, 5H), 3.70-3.90(m, 2H), 4.41(q, 2H), 4.50(s, 2H), 5.00-5.21(m, 1H), 6.82-7.08(m, 4H), 7.10-7.40 (m, 4H) 20

実施例 9

1-[1-(3-ベンジルオキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 3 - ベンジルオキシプロピオニルクロライドを使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、トルエン - アセトン 7 : 5 : 2 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (58%) を得た。 30

¹H-NMR (): 1.41-1.65 (m, 1H), 2.10-2.30(m, 1H), 2.32-3.00(m, 10H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.72-3.92(m, 2H), 4.50(s, 2H), 5.05-5.25(m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.40(m, 12H), 8.15(s, 1H)

実施例 10

1-[1-(3-ヒドロキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]-ピペラジン

10% Pd-C (0.05 mg) および蟻酸アンモニウム (0.16 g) を MeOH (8 ml) 中の実施例 8 の化合物 (0.202 g) の溶液に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で 6 時間還流した。さらに 0.2 g の蟻酸アンモニウムおよび 0.1 g の 10% Pd-C を添加した。混合物をさらに 4 時間還流した。触媒をろ過し、真空中で蒸発を行った。粗生成物を、CHCl₃ - MeOH 97 : 3 で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (48%) を得た。 40

¹H-NMR (): 1.30-2.00(m, 2H), 2.04-2.21(m, 1H), 2.25-2.80(m, 9H), 2.80-3.00(m, 1H), 3.00-3.15(m, 4H), 3.75-4.00(m, 2H), 4.40(q, 2H), 5.05-5.31(m, 1H), 6.82-7.08(m, 4H), 7.10-7.35(m, 4H)

実施例 11

1-[1-(3-メトキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 3 - メトキシプロピオニルクロライドを使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている 50

代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 3 : 7 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (44 %) を得た。M. p. 62.8-66 .

¹H-NMR () : 1.41-1.65(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.30-2.95(m, 10H), 3.12-3.25(m, 4H), 3.32(s, 1H), 3.70(t, 2H), 5.00-5.25(m, 1H), 6.45-6.60(m, 2H), 7.00-7.30(m, 12H), 8.15 (s, 1H)

実施例12

1-[1-(3-イソプロポキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 3 - イソプロポキシプロピオニルクロライドを使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (20 %) を得た。

¹H-NMR () : 1.12 (d, 6H), 1.41-1.65(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.30-3.00(m, 10H), 3.12-3.25(m, 4H), 3.55(septet, 1H), 3.65-3.90(m, 1H), 5.00-5.25(m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.35(m, 12H), 8.15(s, 1H)

実施例13

1-[1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにアセチルクロライド、ジクロロメタンの代わりに CHCl₃ を使用した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル - 2 . 5 N メタノール性 (methanolic) アンモニア 3 : 7 : 0 . 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (53 %) を得た。M. p. 187-189 .

¹H-NMR () : 1.50-1.70(m, 1H), 2.05-2.29(m, 4H), 2.31-2.85(m, 8H), 3.10-3.32(m, 4H), 4.98-5.21(m, 1H), 6.48-6.65(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.15, s, 1H

実施例14

1-[1-(4-モルホリノカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 4 - モルホリノカルボニルクロライド、ジクロロメタンの代わりにトルエンを使用し、2 . 5 時間還流して、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載されている代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル - 2 . 5 N メタノール性アンモニア 8 : 2 : 0 . 01 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (26 %) を得た。M. p. 195-205 .

¹H-NMR () : 1.90-2.21(m, 2H), 2.35(d, 1H), 2.55-2.90(m, 7H), 3.12-3.42(m, 8H), 3.48- 3.75(m, 4H), 4.38-4.50(m, 1H), 6.48-6.60(m, 2H), 6.85-7.20(m, 7H), 8.15 (s, 1H)

実施例15

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(1-メチル-4-インドリル)-ピペラジン

実施例1の化合物 (0.456 g) を、DMF (20 ml) 中の 50 % NaH (0 . 130 g) の懸濁液に添加し、そして室温で 20 分間、次いで 55 で 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (0 . 185 ml) を滴下し、室温で 4 時間攪拌し、そして H₂O に注いだ。沈殿物をろ過し、Et₂O 中に溶解し、H₂O で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で蒸発させた。粗生成物を CH₂Cl₂ - MeOH 9 . 7 : 0 . 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0 . 077 g の表題化合物 (16 %) を得た。M. p. 66-70

¹H-NMR () : 0.80-2.05(m, 11H), 2.06-2.25(m, 1H), 2.25-2.85(m, 8H), 3.10-3.35(m, 40

4H), 5.00-5.25(m, 1H), 6.45-6.60(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.20(b, 1H).

実施例 16

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 2-プロモメチル-6-メトキシキノリン (化合物 16A)

化合物 16A を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに 6-メトキシ-2-メチルキノリンを使用した以外は、化合物 5 A (手順 a) について記載される様式で得た。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル 85 : 15 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、最初の溶出成分として、0.45 g (30%) の表題化合物を得、その後 0.39 g の出発材料を得た。

¹H-NMR (): 3.93(s, 3H), 4.70(s, 2H), 7.09(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.96(d, 1H), 8.09(d, 1H).

b) 6-メトキシ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン (化合物 16B)

化合物 16B を、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物 16A を使用した以外は、化合物 1 C (手順 d) について記載される様式で得た。粗生成物を、ジクロロメタン-メタノール 95 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (80%) を得た。

¹H-NMR (): 2.73-2.91(m, 4H), 3.21-3.42(m, 4H), 3.86-4.02(m, 5H), 6.49-6.67(m, 2H), 7.00-7.21(m, 4H), 7.36(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.91-8.10(m, 2H), 8.12-8.33 (br, 1H).

c) 1-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 16C)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 16B から出発して、化合物 1 B (手順 e) について記載される様式で調製した。粗生成物を、ジクロロメタン-メタノール 97 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (48%) を得た。

¹H-NMR (): 1.47-1.72 (m, 1H), 1.81-2.01(m, 1H), 2.36-2.53(m, 2H), 2.54-2.74(m, 2H), 2.75-2.98(m, 4H), 3.18-3.57(m, 5H), 3.73(s, 3H), 4.71-4.83(sa, 1H), 6.47-6.63(m, 5H), 7.02-7.18(m, 3H), 8.11-8.26 (br, 1H)

d) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 16C から出発した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載される代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、ジクロロメタン-メタノール 97 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (89%) を得た。 M. p. 90-93 .

¹H-NMR (): 0.75-2.00(m, 1H), 2.01-2.21(m, 1H), 2.22-2.84(m, 9H), 3.11-3.34(m, 4H), 3.76(s, 3H), 5.01-5.23(m, 1H), 6.46-6.64(m, 2H), 6.70-6.83(m, 2H), 6.95-7.19 (m, 4H), 8.07-8.22 (b, 1H).

実施例 17

1-[1-(3-ヒドロキシプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、実施例 8 の化合物の代わりに実施例 9 の化合物を使用する以外は、実施例 10 の化合物について記載される手順に従って調製した。粗生成物を、CHCl₃-MeOH 97 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (63%) を得た。 M. p. 58-61 .

¹H-NMR (): 1.30-2.30(br, 1H), 1.41-1.60(m, 1H), 2.10-2.27(m, 1H), 2.30-2.99(m, 10H), 3.11-3.31(m, 4H), 3.72-3.93(m, 2H), 5.05-5.28(m, 1H), 6.50-6.67(m, 2H), 7.01-7.28(m, 7H), 8.01-8.25 (br, 1H)

実施例 18

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル

ル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 6-フルオロ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]キノリン(化合物 18A)

化合物 18 A を、2 - クロロメチルキノリンの代わりに化合物 5 A を使用する以外は、化合物 1 C (手順 d) について記載されるのと同じ様式で得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.65-2.91(m, 4H), 3.12-3.41(m, 4H), 3.93(s, 2H), 6.49-6.62(m, 2H), 7.00-7.21(m, 3H), 7.38-7.52(m, 2H), 7.65-7.80(m, 1H), 7.93-8.12(m, 2H), 8.15-8.30(br, 1H)

b) 1-(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン(化合物18B)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 18 A から出発して、化合物 1 B (手順 e) について記載されるように調製した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.45-1.68(m, 1H), 1.80-1.93(m, 1H), 2.43(d, 2H), 2.51-2.69(m, 2H), 2.81-3.01(m, 4H), 3.12-3.33(m, 4H), 3.34-3.51(m, 1H), 4.20-5.00(br, 1H), 6.40-6.73(m, 5H), 7.00-7.19(m, 3H), 8.07-8.27(br, 1H)

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 18 B から開始した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載された代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (49%) を得た。M. p. 82-84 .

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.75-1.93(m, 11H), 1.95-2.20(m, 1H), 2.28-2.83(m, 9H), 3.07-3.30(m, 4H), 5.02-5.23(m, 1H), 6.42-6.70(m, 2H), 6.81-7.28(m, 6H), 8.04-8.22 (br, 1H)

実施例 19

1-(1-ジメチルアミノカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに N, N - ジメチルアミノカルボニルクロライド、ジクロロメタンの代わりにトルエンを使用し、二時間還流し、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載される代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル - 2 . 5 N メタノール性アンモニア 8 : 2 : 0 . 01 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (39%) を得た。M. p. 190-227 .

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.88-2.10(m, 1H), 2.11-2.27(m, 1H), 2.28-2.50(m, 1H), 2.60-2.95(m, 13H), 3.10-3.48(m, 4H), 4.32-4.50(s, 1H), 6.50-6.65(m, 2H), 6.75-6.98(m, 2H), 7.00-7.22(m, 5H), 8.20 (bs, 1H).

実施例 20

1-(1-エチルアミノカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

DMF (2 ml) 中の化合物 1 B (0 . 35 g) およびエチルイソシアネート (0 . 16 ml) の溶液を、100 で二時間撹拌した。その後、反応混合液を、 H_2O に注ぎ、EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた抽出物を、 H_2O で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして真空中で蒸発乾固した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル - 2 . 5 N メタノール性アンモニア 8 : 2 : 0 . 01 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0 . 22 g の表題化合物 (49 . 8%) を得た。M. p. 109-112 .

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.18(t, 3H), 1.58-1.78(m, 1H), 2.11-2.34(m, 1H), 2.36(dd, 1H), 2.58-2.98(m, 7H), 3.10-3.42(m, 4H), 4.45-4.65(s, 1H), 6.47-6.65(m, 2H), 6.95-7.25(m, 7H), 7.39(d, 1H), 8.25(bs, 1H)

10

20

30

40

50

実施例 21

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(1-イソキノリニル)-ピペラジン

a) 1-(1-イソキノリニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-ピペラジン (化合物 21A)

表題化合物を、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに1-(1-イソキノリニル)-ピペラジン(WO 00/40554)を使用した以外は、化合物 1 D (工程 g) について記載された手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - E t O A c 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (75.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.61-1.89(m, 1H), 2.22-2.30(m, 1H), 2.78-2.96(m, 2H), 3.35-3.54(m, 4H), 3.71-4.10(m, 4H), 4.29(dd, 1H), 4.41-4.68(br, 1H), 6.59-6.76(m, 2H), 6.95-7.13(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.50-7.71(m, 2H), 7.80(d, 1H), 8.04-8.23(m, 2H). 10

b) 1-(1-イソキノリニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 21B)

表題化合物を、化合物 1 D の代わりに化合物 2 1 A を使用した以外は、化合物 1 B (工程 h) について記載される手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - E t O A c 5 : 5 : 4 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.12 g (73.6%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.41-1.80(m, 1H), 1.81-1.99(m, 1H), 2.50(d, 2H), 2.58-2.76(m, 2H), 2.78-3.01(m, 4H), 3.39-3.58(m, 4H), 4.59-4.90(br, 1H), 6.48-6.67(m, 2H), 6.87-7.08(m, 2H), 7.16-7.31(m, 1H), 7.47-7.66(m, 2H), 7.78(d, 1H), 8.04-8.22(m, 2H). 20

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(1-イソキノリニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 2 1 B から出発した以外は実施例 1 (工程 f) の化合物について記載された代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (88%) を得た。M. p. (63.9) 70.4-72.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.86-2.01(m, 11H), 2.10-2.31(m, 1H), 2.33-2.87(m, 9H), 3.12-3.56(m, 4H), 4.94-5.29(m, 1H), 7.08-7.27(m, 5H), 7.41-7.67(m, 2H), 7.26(d, 1H), 8.00-8.19(m, 2H). 30

実施例 22

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン

a) 2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペリジニルメチル]-キノリン (化合物 22A)

1-(4-インドリル)-ピペラジンを1-(2-メトキシフェニル)-ピペリジンと置換して、表題化合物を化合物 1 C について記載されるように調製した。精製を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって行い、表題化合物 (53%) を得た。オイル。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.70-1.90(m, 4H), 2.18-2.35(m, 2H), 2.85-3.10(m, 3H), 3.82(s, 3H), 3.90(s, 2H), 6.78-7.00(m, 2H), 7.08-7.30(m, 2H), 7.51(t, 1H), 7.60-7.85(m, 3H), 8.10(t, 1H). 40

b) 1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン (化合物 22B)

化合物 22B を、化合物 1 C の代わりに化合物 2 2 A から出発した以外は化合物 1 B (工程 e) について記載されたのと同じ様式で得た。粗生成物を、 CH_2Cl_2 - M e O H 中 2.5 N N H₃ 100 : 1 ~ 100 : 2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (50.3%) を得た。オイル。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.40-2.20(m, 6H), 2.20-3.20(m, 9H), 3.30-3.60(m, 1H), 3.90-4.50(br, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.80-7.05(m, 4H), 7.05-7.30(m, 2H). 50

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-

(2-メトキシフェニル)-ピペリジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 2 2 B から出発して、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順（工程 f）によって合成した。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 9 5 : 5 で溶出し、次いで、 CH_2Cl_2 - MeOH 中 2.5 N NH_3 100 : 2 ~ 100 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（72%）を得た。オイル。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.40-2.20(m, 16H), 2.20-3.30(m, 10H), 3.80(s, 3H), 4.85-5.25(br, 2H), 6.75-7.00(m, 2H), 7.00-7.35(m, 6H)。

実施例 23

1-(7-ベンゾフラニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン 10

a) 1-(7-ベンゾフラニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-ピペラジン (化合物 23A)

表題化合物を、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに1-(7-ベンゾフラニル)-ピペラジンを使用した以外は、化合物 1 D（工程 g）に記載された手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - EtOAc 5 5 : 4 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.60-1.86(m, 1H), 2.10-2.30(m, 1H), 2.74-3.01(m, 2H), 3.26-3.45(m, 4H), 3.62-4.08(m, 4H), 4.27(d, 1H), 4.39-4.46(br, 1H), 6.62-6.81(m, 2H), 6.86-7.05(m, 2H), 7.11-7.32(m, 2H), 7.62(d, 1H), 20

b) 1-(7-ベンゾフラニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 23B)

表題化合物を、化合物 1 D の代わりに化合物 2 3 A を使用した以外は、化合物 1 B（工程 h）に記載された手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - EtOAc 8 : 2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（62%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.49-1.71(m, 1H), 1.79-1.98(m, 1H), 2.50(d, 2H), 2.57-2.76(m, 2H), 2.77-2.98(m, 4H), 4.40-4.99(br, 1H), 6.48-6.66(m, 2H), 6.72-6.85(m, 2H), 6.91-7.08(m, 2H), 7.09-7.29(m, 2H), 7.62(s, 1H)。

c) 1-(7-ベンゾフラニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン 30

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 2 3 B から出発した以外は、実施例 1（工程 f）の化合物について記載した代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（61.5%）を得た。M. p. 99.9-104 。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.83-1.99(m, 11H), 2.02-2.21(m, 1H), 2.29-2.85(m, 9H), 3.19-3.89(m, 4H), 5.03-5.23(m, 1H), 6.64-6.85(m, 2H), 7.06-7.27(m, 6H), 6.72-6.85(m, 2H), 7.59(d, 1H)。

実施例 24A

1-(2-エチルブタノイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン 40

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 2 - エチルブタノイルクロライドを使用した以外は、化合物 1 B から出発して、実施例 1（工程 f）の化合物について記載した代替的なアシル化手順に従って合成した。精製（フラッシュクロマトグラフィー）：石油エーテル - EtOAc 6 : 4。収率 88%。M. p. 145-148 。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.61(t, 3H), 1.05(t, 3H), 1.20-1.70(m, 4H), 1.71-1.98(m, 1H), 2.03-2.25(m, 1H), 2.30-2.90 (m, 9H), 3.10-3.32(m, 4H), 5.18-5.35 (m, 1H), 6.48-6.63(m, 2H), 7.00-7.32(m, 7H), 8.12(s, 1H),

以下の化合物を、2 - エチルブタノイルクロライドの代わりに適切なアシルまたはアロイルクロライドを使用した以外は、化合物 1 B から出発する上記アシル化手順に従って合成した。所定の溶出混合物でのフラッシュクロマトグラフィー精製により表題化合物を得 50

た。

【 0 1 3 2 】

実施例 24A1

1-(1-シクロヘキサ(Cyclohex)-3-エニルカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

1-シクロヘキサ-3-エニルカルボニルクロライドから。精製：石油エーテル-EtOAc-MeOH中の2.5 N NH₃ 6: 4: 0.15。収率：40%。M. p. 156-160。

¹H-NMR () : 1.32-2.83(m, 14H), 2.85-3.10(m, 1H), 5.00-5.25(m, 1H), 5.48-5.65(m, 1H), 5.66-5.81(m, 1H), 6.48-6.61(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.14(s, 1H)。

実施例 24A2

1-(1-シクロヘプタンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

1-シクロヘプタンカルボニルクロライドから。精製：石油エーテル-EtOAc-メタノール中の2.5 N NH₃ 7: 3: 0.1。収率：30%。M. p. 167-173。

¹H-NMR () : 1.02-2.04 (m, 13H), 2.03-2.22(m, 1H), 2.30-2.80(m, 8H), 2.81-2.98(m, 1H), 3.11-3.22(m, 1H), 4.95-5.22(m, 1H), 6.48-6.61(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.14(s, 1H)。

実施例 24A3

1-(1-シクロペンタンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

シクロペンタンカルボニルクロライドから。精製：石油エーテル-EtOAc-MeOH中の2.5 N NH₃ 6: 4: 0.2。収率：82%。M. p. 150-153。

¹H-NMR () : 1.30-2.25(m, 10H), 2.32-2.82(m, 8H), 2.96-3.32(m, 5H), 3.11-3.22(m, 1H), 4.98-5.22(m, 1H), 6.45-6.61(m, 2H), 7.00-7.27(m, 7H), 8.14(s, 1H)。

実施例 24A4

1-(1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

ベンゾイルクロライドから。精製：石油エーテル-EtOAc-2.5 N メタノール性アンモニア 6: 4: 0.2。収率：91%。オイル。

¹H-NMR () : 1.78-1.98(m, 1H), 2.30(dd, 1H), 2.34-2.55(m, 1H), 2.66(dd, 1H), 2.69-2.88(m, 4H), 3.12-3.38(m, 4H), 4.98-5.14(m, 1H), 6.50-6.73(m, 3H), 6.80-6.97(m, 1H), 7.00-7.37(m, 10H), 8.14(s, 1H)。

実施例 24A5

1-(4-インドリル)-4-(1-ペンタノイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

ペンタノイルクロライドから。精製：石油エーテル-酢酸エチル-MeOH中の2N NH₃ 6: 4: 0.1。収率：80%。

¹H-NMR () : 1.85(s, 3H), 1.12-1.40(m, 2H), 1.42-1.72(m, 3H), 2.16(dd, 1H), 2.27-2.82(m, 10H), 3.10-3.22(m, 4H), 4.98-5.20(m, 1H), 6.48-6.60(m, 2H), 6.80-6.97(m, 1H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.14 (s, 1H)。

実施例 25

1-(1-シクロヘキササンカルボニル-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 2-メチル-6-トリフルオロメチルキノリン(化合物 25A)

4-トリフルオロメチルアニリン (3 g), クロラニル(4.6 g), 37% HCl (4.77 ml) および n-BuOH (4.77ml) の混合物を加熱還流した；次いで、n-BuOH (1.88 ml)中のクロトンアルデヒド (1.89 ml) を滴下して、反応混合物を、40分間還流下で攪拌した。室温まで冷却した後、H₂Oで希釈し、Et₂O (2 × 30 ml) で抽出した。水層を、氷浴で冷却した37% NaOH (pH > 9) でアルカリ性にし、Et₂O (3 × 60 ml) で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、そして真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を、石油エーテル

10

20

30

40

50

- 酢酸エチル 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3.8 g (72%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.73 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.02-8.21 (m, 3H).

b) 2-ブロモメチル-6-トリフルオロメチルキノリン (化合物 25B)

化合物 26B を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに 2-メチル-6-トリフルオロメチルキノリン (化合物 25A) を使用した以外は、化合物 5 A (手順 a) について記載された様式で得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 8 : 2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、最初の溶出された生成物として、表題化合物 (44%) を得、未反応の出発物質を部分的に回収した。

$^1\text{H-NMR}$ (): 4.71 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12-8.21 (m, 3H).

c) 6-トリフルオロメチル-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン (化合物 25C)

化合物 25C を、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物 25B を使用した以外は、化合物 1 C (手順 d) について記載された様式で得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 55 : 45 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.78-2.92 (m, 4H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 6.49-6.68 (m, 2H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.26-7.97 (m, 2H), 8.08-8.27 (m, 4H).

d) 1-(6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 25D)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 25C から出発して、化合物 1 B (手順 e) について記載されたように調製した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.43-1.66 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 1H), 2.43-2.71 (m, 4H), 2.80-3.01 (m, 4H), 3.20-3.41 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 5.10 (bs, 3H), 6.48-6.68 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

e) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 26D から出発した以外は、実施例 1 の化合物 (工程 f) について記載された代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.00-1.99 (m, 11H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.61-2.83 (m, 7H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.45-6.63 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.21-7.38 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 8.17 (bs, 1H).

実施例 26

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 2-メチル-6-トリフルオロメトキシキノリン (化合物 26A)

表題化合物を、4-トリフルオロメチルアニリンの代わりに 4-トリフルオロメトキシアニリンを使用した以外は、化合物 25A についての手順に従って調製した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物 26A (42%) を得た。

【0133】

b) 2-ブロモメチル-6-トリフルオロメトキシキノリン (化合物 26B)

化合物 26B を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに化合物 2-メチル-6-トリフルオロメトキシキノリン (化合物 26A) を使用した以外は、化合物 5 A (手順 a) について記載された様式で得た。粗生成物を、石油エーテル - CH_2Cl_2 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、少量の 2,2-ジブロモメチル-6-トリフルオロメトキシキノリンを伴う表題化合物 (44%) を得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (): 4.70(s, 2H), 7.50-7.70(m, 3H), 8.05-8.25(m, 2H).

c) 6-トリフルオロメトキシ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン
(化合物26C)

化合物26Cを、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物26Bを使用した以外は、化合物1C(手順d)に記載されているのと同じ様式で得た。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル6:4~5:5で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(44%)を得た。

¹H-NMR (): 2.70-2.93(m, 4H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.95(s, 2H), 6.50-6.65(m, 2H), 7.00-7.20(m, 3H), 7.45-7.70(m, 2H), 7.75(d, 1H), 8.05-8.30(m, 3H).

d) 1-(6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物26D)

表題化合物を、化合物1Cの代わりに化合物26Cから出発して、化合物1B(手順e)について記載されたように調製した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル6:4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(29%)を得た。

¹H-NMR (): 1.40-1.70(m, 1H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.40-2.52(m, 2H), 2.52-2.72(m, 2H), 2.72-3.00(m, 4H), 3.15-3.38(m, 4H), 3.38-3.55(m, 1H), 4.78(b, 1H), 6.40-6.65(m, 3H), 6.75-6.80(m, 2H), 7.05-7.25(m, 3H), 8.15(b, 1H).

e) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物1Bの代わりに化合物26Dから出発した以外は、実施例1の化合物(工程f)について記載された代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル6:4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(50%)を得た。

¹H-NMR (): 1.70-2.02(m, 11H), 2.02-2.25(m, 1H), 2.25-2.50(m, 2H), 2.50-2.85(m, 7H), 3.05-3.35(m, 4H), 6.45-6.65(m, 2H), 7.00-7.25(m, 6H), 7.00-7.25(m, 6H), 8.15(bs, 1H).

実施例27

1-[1-(3-ベンジルアミノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 1-(1-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物27A)

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにアクリロイルクロライドを使用し、-10で反応を行った以外は、実施例1(工程f)の化合物について記載された代替的なアシル化手順に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル-2.5Nメタノール性アンモニア5:5:0.2で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として表題化合物(62%)を得た。M. p. 147-8.

¹H-NMR (): 1.60-1.82(m, 1H), 2.25(dd, 1H), 2.32-2.89(m, 9H), 3.08-3.33(m, 4H), 5.06-5.22(m, 1H), 5.65(d, 1H), 6.40-6.63(m, 4H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.15(s, 1H).

b) 1-[1-(3-ベンジルアミノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

化合物27A(0.52g)およびベンジルアミン(0.71ml)の混合物を、110で1時間撹拌した。20-25に冷却した後、反応混合物を、H₂Oで希釈した。形成されたペースト状物質(pasty)を沈殿させ、EtOAc(20ml)で抽出し、H₂Oで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、そして真空中で蒸発乾固した。粗生成物を、酢酸エチル-2.5Nメタノール性アンモニア95:5で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として表題化合物(91%)を得た。

¹H-NMR (): 1.38-1.65(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.31-2.81(m, 10H), 2.82-2.98(m, 2H), 3.10-3.32(m, 4H), 3.88(s, 2H), 4.95-5.27(br, 1H), 6.48-6.62(m, 2H), 7.00-7.40(m, 12H).

実施例28

10

20

30

40

50

1-(3-アミノプロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

実施例27の化合物 (0.51 g), 蟻酸アンモニウム (0.32 g), 炭素上の10% パラジウム (0.25 g) および MeOH (18 ml) の混合物を、1.5 時間還流下で撹拌した。その後、これをろ過し、真空中で蒸発乾固した。粗生成物を、CHCl₃-2.5 Nメタノール性アンモニア 9:1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として 0.34 g の表題化合物 (80%) を得た。

¹H-NMR (): 1.38-1.78(m, 3H), 2.06-2.23(m, 1H), 2.25-2.88(m, 12H), 2.89-3.08(m, 2H), 3.10-3.32(m, 2H), 5.00-5.30 (br, 1H), 6.47-6.63(m, 2H), 7.00-7.33(m, 7H).

実施例29

1-(4-インドリル)-[1-(3-メチルアミノプロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

表題化合物を、ベンジルアミンの代わりに 40% 水性メチルアミンを使用し、そして DMF 中室温で撹拌した以外は、化合物 27 について報告した手順 (工程 b) に従って合成した。粗生成物を、CHCl₃ - 2.5 N メタノール性アンモニア 9:2:8 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (63%) を得た。

¹H-NMR (): 1.40-1.65(m, 1H), 1.70(s, 1H), 2.10-2.25(m, 2H), 2.30-2.95(m, 15H), 3.10-3.31(m, 4H), 4.98-5.25(br, 1H), 6.48-6.62(m, 2H), 7.00-7.28(m, 7H).

実施例30

1-[1-(3-ジメチルアミノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、トルエン中の無水ジメチルアミンの溶液を使用し、密封した反応容器中のトルエン中 100 で 2 時間撹拌した以外は、化合物 27 (工程 b) について報告された手順に従って合成した。粗生成物を、EtOAc-2.5 Nメタノール性アンモニア 9:1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (56%) を得た。

¹H-NMR (): 1.38-1.65(m, 1H), 2.05-2.30(m, 6H), 2.31-2.87(m, 12H), 3.20-3.35(m, 4H), 4.98-5.30(br, 1H), 6.48-6.62(m, 2H), 7.00-7.32(m, 7H), 8.20(s, 1H).

実施例31

1-(4-インドリル)-4-(1-アニリノカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

表題化合物を、エチルイソシアネートの代わりにフェニルイソシアネートを使用し、トルエン中で 11 時間還流して撹拌した以外は、実施例 20 の化合物について記載されたように合成した。粗生成物を、EtOAc - 石油エーテル - 2.5 Nメタノール性アンモニア 1:1:0.01 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (69.1%) を得た。

¹H-NMR (): 1.60-1.815(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.50(d, 1H), 2.62-3.08(m, 7H), 3.10-3.50(m, 4H), 4.48-4.72(m, 1H), 6.48-6.70(m, 2H), 6.95-7.40(m, 9H), 7.42-7.58(m, 3H), 8.25(s, 1H).

実施例32

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 1-ベンゾイル-2-シアノ-6-メチル-1,2-ジヒドロキノリン (化合物 32A)

CH₂Cl₂ (25.5 ml) 中の 6-メチルキノリン (2.83 ml) の溶液に、水 (10.25 ml) 中のシアニ化カリウム (4.1 g) の溶液を添加し、続いてベンゾイルクロライド (4.86 ml) を滴下した。反応液を、室温で 4 時間撹拌し、次いで有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (30 ml) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O, 1 N HCl, H₂O, 1N NaOH で洗浄し、乾燥し、真空中で蒸発乾固させた。粗生成物を、EtOH から結晶化して、1.84 g の表題生成物 (32%) を得た。第二の量 (0.86 g; 15%) を、石油エーテル - EtOAc 8:2 で溶出する母液 (mother liquors) のフラッシュクロマトグラフィー精製によって得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.30(s, 3H), 6.05-6.14(m, 1H), 6.21(d, 1H), 6.48(d, 1H), 6.70-6.89(m, 2H), 7.03(d, 1H), 7.27-7.46(m, 5H).

b) 6-メチルキノリン-2-カルボン酸 (化合物 32B)

48% HBr (3 ml), AcOH (3 ml), および H_2O (17 ml) 中の 2.7 g の化合物 32A の懸濁液を、40 - 45 °C 間還流して撹拌した。室温まで冷却した後に沈殿した固体を溶解し、32% 水性 NH_3 を用いて、50 °C で $\text{pH} = 8 - 9$ とした；その後、AcOH を添加して、 pH を約 4 に低下させた。ろ過後、表題化合物を得た (1.69 g ; 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.53(s ; 3H) 7.70(d, 1H), 7.86(d, 1H), 8.01-8.13(m, 2H), 8.42(d, 1H), 12.75-13.50(br, 1H).

c) 6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸 (化合物 32C)

表題化合物を、化合物 1 D の代わりに化合物 32 B から出発して、化合物 1 B (工程 e) について記載されるように調製した。粗生成物を、37% HCl で処理し、そして MeCN (5 ml) に溶解し、0 °C まで冷却しそしてろ過した後に、化合物 32 C (53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.94-2.15(m, 1H), 2.16-2.32(m, 4H), 2.57-2.91(m, 2H), 4.15(dd, 1H), 6.81-7.01(m, 3H), 7.25-7.69 (br, 2H), 9.31-10.5 (br, 1H)

d) 1-(4-インドリル)-4-(6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-ピペラジン (化合物 32D)

表題化合物を、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸の代わりに化合物 32 C を使用した以外は、化合物 1 D (工程 g) について記載した手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - EtOAc 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.61-1.86(m, 1H), 2.08-2.30(m, 4H), 2.68-2.96(m, 2H), 3.18-3.36 (m, 4H), 3.67-4.10(m, 4H), 4.23(dd, 1H), 4.45-4.51(br, 1H), 6.51-6.69(m, 3H), 6.78-6.93(m, 2H), 7.05-7.22(m, 3H), 8.15-8.38 (br, 1H).

e) 1-(4-インドリル)-4-(6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 32E)

表題化合物を、化合物 1 B (工程 h) について記載された手順に従って合成した。残渣を、石油エーテル - EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.48-1.71(m, 1H), 1.82-1.97(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.50(d, 2H), 2.55-2.74(m, 2H), 2.76-2.99(m, 4H), 3.19-3.37(m, 4H), 3.38-3.56(m, 1H), 4.33-4.69(br, 1H), 6.43-6.69(m, 3H), 6.74-6.89(m, 2H), 7.01-7.21(m, 3H), 8.07-8.26(br, 2H).

f) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル) ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 32 E から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.86-2.01; (m ; 11H), 2.04-2.21(m ; 1H), 2.29-2.86(m ; 12H), 3.11-3.31(m ; 4H), 4.99-5.22 (m; 1H), 6.48-6.62 (m; 2H), 6.96-7.16 (m; 6H), 8.05-8.24 (bs; 1H).

実施例 33

1-(4-インドリル)-4-(1-ピロリジンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 4 - ピロリジンカルボニルクロライド、ジクロロメタンの代わりにクロロホルムを使用し、8 時間還流した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル - 2.5 N メタノール性アンモニア 8 : 2 : 0.01 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (10%) を

10

20

30

40

50

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.51-2.21(m, 4H), 2.22-2.41(m, 1H), 2.58-2.95(m, 9H), 3.51-3.69(m, 2H), 4.34-4.59(m, 1H), 6.49-6.63(m, 2H), 6.79-7.28(m, 7H), 8.14(bs, 1H)

実施例 34

1-(6-ブromo-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 6-ブromo-2-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物34A)

3 ml 無水DMF中の0.36 gのN-ブromosクシンイミドの溶液を、0.37 gの2-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの溶液に滴下し、0-5 で攪拌した。0-5 で2.5時間そして室温で20時間後、混合物を、 H_2O (50 ml) で希釈し、そして Et_2O (3 × 20 ml) で抽出した；有機層を、 H_2O (3 × 10 ml) で洗浄し、乾燥した(無水 Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 9:1)によって精製し、象牙色の固体として、0.29 g (55.5%)の化合物34Aを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.85-2.38(2m, 2H), 2.60-2.90(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.90-4.10(m, 1H), 4.38(s, 1H), 6.45(d, 1H), 7.00-7.15(m, 2H).

b) 6-ブromo-2-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物34B)

0.27 gの化合物34A、5 mlの無水THFおよびTHF中の0.6 mlの2 M LiBH_4 の混合液を、6.5時間、室温で攪拌し、 H_2O (50 ml) で希釈し、そして Et_2O (3 × 20 ml) で抽出した。有機層を、乾燥し(無水 Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固し、オイルとして0.21 g (85.1%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.45-2.00(2m, 3H), 2.60-2.95(m, 2H), 3.20-3.85(2m, 3H), 4.00-4.55(br, 1H), 6.40(d, 1H), 6.95-7.10(m, 2H).

c) 6-ブromo-2-ヨードメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物34C)

0.31 gの化合物34B、0.20 gのイミダゾール、0.40 gの Ph_3P および3 mlのトルエン-MeCN (5:1)の攪拌混合液中に、0-5 で15分間、0.36 gの I_2 を添加した。混合液を、0-5 で15分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌し、水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で処理し、そしてEtOAc (3 × 20 ml) で抽出した；有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(無水 Na_2SO_4)、そして真空中で蒸発乾固し、化合物34Cおよび $\text{Ph}_3\text{P O}$ の0.76 gの混合物を得、次の反応工程においてさらなる精製なしで使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.63-2.15(2m, 1H), 2.58-2.90(m, 2H), 3.10-3.35(2m, 2H), 3.35-3.55(m, 1H), 4.05-4.40(b, 1H), 6.40(d, 1H), 6.95-7.20(m, 2H), 7.40-7.80(m, 8H).

d) 6-ブromo-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニル]-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物34D)

0.76 gの化合物34C、0.6 mlの無水DMF、0.45 mlのDIEAおよび0.29 g (1.39 mmol)の1-(4-インドリル)-ピペラジンの攪拌混合物を、115 で4時間加熱し、 H_2O (50 ml) で希釈し、そして Et_2O で抽出した。有機層を、 H_2O (2 × 10 ml) で洗浄し、乾燥し(無水 Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 7:3)によって精製し、濃厚オイルとして、0.27 g (50.7%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.40-1.70(m, 1H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.35-3.00(m, 8H), 3.10-3.70(m, 5H), 4.55-4.90(b, 1H), 6.40(d, 1H), 6.50-6.70(m, 2H), 6.95-7.25(m, 5H), 8.05-8.35 (b, 1H).

e) 1-(6-ブromo-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、ジクロロメタンの代わりにクロロホルムを使用し、8時間還流して、実施例1の化合物について記載された代替的なアシル化手順(工程f)に従って、化合物3

10

20

30

40

50

4 D から調製した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル - E t O A c 70 : 30）によって精製し、象牙色のガラス質固体として、表題化合物（65%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-2.00 (m, 12H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.20-2.85(m, 8H), 3.00-3.45(m, 4H), 4.80-5.20(m, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.85-7.20(m, 4H), 7.30-7.05(m, 2H), 8.15(br, 1H).

実施例 35A

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 1-シクロヘキサンカルボニル-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物 35A-A) 10

0 で攪拌した無水 T H F (2 1 0 m l) 中のメチル 1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート (19 g) の溶液中に、リチウムボロヒドリド (T H F 中 2 M 溶液の 3 1 . 5 m l) を滴下した。反応混合液を、0 - 室温で 6 時間攪拌し、その後、2 N H C l を添加することによって注意深く酸性化し、E t O A c (2 × 5 0 0 m l) で抽出した。有機層を、H₂O で洗浄し、乾燥し (N a₂ S O₄)、真空中で蒸発乾固し、そして石油エーテル - E t O A c 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1 1 . 8 g (6 9 %) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.80-2.00(m, 11H), 2.30-2.85(m, 4H), 3.32(dd, 1H), 3.60(dd, 1H), 3.95-4.20 (br, 1H), 4.70-4.92(m, 1H), 7.05-7.35(m, 4H) 20

b) 1-シクロヘキサンカルボニル-2-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 35A-B)

9.2 ml の DMSO を、無水 C H₂ C l₂ (1 0 0 m l) 中 - 6 0 で攪拌した新たに蒸留した塩化オキサリル (5 . 6 5 m l) の溶液に、15 分間にわたり添加した。C H₂ C l₂ (1 0 0 m l) 中化合物 3 5 A - A (1 1 . 8 g) の溶液を、この混合物に滴下し、同じ温度で 5 分攪拌した後、T E A (3 5 m l) を滴下した。反応混合物を、3 時間で 0 まで暖め；その後、H₂O を添加することによってクエンチし、1 M N a O H でアルカリ性にし、C H₂ C l₂ (2 × 2 0 0 m l) で抽出した。有機層を、H₂O で洗浄し、乾燥し (N a₂ S O₄)、真空中で蒸発乾固し、そして石油エーテル - E t O A c 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1 1 . 2 g (9 5 %) の表題化合物を得た 30

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.82-2.08(m, 11H), 2.28-2.82(m, 4H), 2.83-3.03(m, 1H), 5.18(dd, 1H), 7.08-7.32(m, 4H), 9.50(s, 1H)

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

室温で C H C l₃ (5 m l) 中の化合物 35A-B (0.14 g) および 1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン (0.17 g) の溶液に、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 2 1 g) および酢酸 (0 . 1 4 m l) を添加した。溶液を、室温で 3 時間攪拌し、一晩静置を維持し、H₂O (3 0 m l) に注ぎ、1 N N a O H でアルカリ性にし、そして E t O A c (2 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O で洗浄し、乾燥し (N a₂ S O₄)、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、E t O A c - 石油エーテル - M e O H 中の 2 N N H₃ 1 : 1 : 0 . 0 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0 . 1 8 g (7 4 %) の表題化合物を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.82-2.18 (m, 11H), 2.21-2.85(m, 9H), 2.86-3.10(m, 4H), 3.83(s, 3H), 4.92-5.12(m, 1H), 6.486-6.66(m, 2H), 6.78-6.90(m, 2H), 6.98-7.30(m, 4H).

以下の化合物を、クロロホルムの代わりにジクロロメタンを使用し、1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンの代わりに適切なピペラジンを使用して、並列合成様式で、同様に合成した (実施例 3 5 A - 工程 c) 。アルカリ性にし、C H C l₂ で希釈し、除去した後、水層有機層を真空中で蒸発乾固させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (溶離剤を示す) :

実施例 35A1

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メチル-4-インドリル)-ピペラジン

1-(2-メチル-4-インドリル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー: CH_2Cl_2 -MeOH : 95-5. 収率: 89%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.79-2.01 (m, 11H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.30-2.88 (m, 12H), 3.00-3.32 (m, 4H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90-7.32 (m, 6H), 7.78-8.00 (brs, 1H).

出発ピペラジンを以下のようにして得た:

a) 2-メチル-7-アミノインドール (化合物 35A1-A)

2-メチル-7-ニトロインドール (N. Moskalev et al, Tetrahedron Letters 40, 5395-5398, (1999)) (1.4 g) および MeOH (40 ml) 中の Ni-Raney (40 mg) の溶液に、ヒドラジン水和物 (4.8 ml) を添加し、得られた懸濁液を 4 時間攪拌した。触媒をろ別し (filtered off)、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、 CH_2Cl_2 (80 ml) 中に溶解し、 H_2O (50 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 -MeOH 中の 2N NH_3 97:3) によって精製し、0.62 g (53%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.48 (s, 3H), 3.21-4.32 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.75-7.93 (br, 1H)

b) 1-(2-メチル-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A1-B)

1, 2-ジクロロベンゼン (5 ml) および n-ヘキサノール (0.5 ml) 中の化合物 35A1-A (0.62 g)、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (0.76 g)、ヨウ化カリウム (0.35 g) および DIP EA (0.8 ml) の混合物を、190 °C で 3 時間加熱した。室温で冷却した後、EtOAc (30 ml) および 1M NaOH (20 ml) を添加した; 有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして蒸発乾固させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 -MeOH 中の 2N NH_3 97:3) によって精製し、0.43 g (47%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.46 (s, 3H), 3.02 (m, 8H), 6.31 (s, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.92-7.08 (m, 2H), 7.83-8.01 (bs, 1H).

実施例 35A2

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-フェニルピペラジン

1-フェニルピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 70:30. 収率: 43%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.82-2.18 (m, 11H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.20-2.82 (m, 9H), 3.00-3.22 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.75-6.98 (m, 3H), 6.99-7.32 (m, 6H).

実施例 35A3

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン

1-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 70:30. 収率: 74%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.78-2.18 (m, 12H), 1.45 (t, 3H), 2.28-2.85 (m, 9H), 2.90-3.22 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.75-7.02 (m, 4H), 7.03-7.32 (m, 4H).

実施例 35A4

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-ピペラジン

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-ピペラジン (J. Med. Chem. 29, 630, 1986) から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 50:50. 収率: 56%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.75-2.20 (m, 12H), 2.25-2.80 (m, 9H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.78; 3.80 (2s, 6H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.40-7.06 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.03-7.32 (m, 4H).

実施例 35A5

10

20

30

40

50

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペラジン

1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-ピペラジン (F. Kerrigan et al., Tetrahedron Letters, 39, 2219-2222, (1998)) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 70: 30. 収率：86%.

¹H-NMR (): 0.75-2.20(m, 12H), 2.20-2.80(m, 9H), 2.90-3.30(m, 6H), 4.58(t, 2H), 4.90-5.25(m, 1H), 6.40-6.90(m, 3H), 6.95-7.20(m, 4H).

実施例 35A6

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

10

1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン (US 4585773) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 6: 4. 収率：32%.

¹H-NMR (): 0.75-1.99(m, 11H), 2.01-2.18(m, 1H), 2.28-2.80(m, 9H), 2.89-3.11(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.92-5.21(m, 1H), 6.55-6.78(m, 3H) 7.05-7.25(m, 4H).

実施例 35A7

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メチルフェニル)-ピペラジン

1-(2-メチルフェニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：- EtOAc 8: 2. 収率：25%.

¹H-NMR (): 0.80-1.99(m, 11H), 2.00-2.21(m, 1H), 2.22-2.95(m, 18H), 4.96-5.22(m, 1H), 6.95-7.06(m, 2H), 7.08-7.20(m, 6H)

20

実施例 35A8

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン

1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン (市販) から。

¹H-NMR (): 0.8-2.2(m, 13H), 2.23-2.95 (m, 12H), 4.95-5.2(m, 1H), 7.00-7.65(m, 8H).

実施例 35A9

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン

30

1-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：- EtOAc 7: 3. 収率：77%.

¹H-NMR (): 0.8-2.2(m, 13H), 2.25-3.1(m, 12H), 5.0-5.25(m, 1H), 7.00-7.65(m, 7H).

実施例 35A10

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン

1-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率：82%.

¹H-NMR (): 0.72-2.12(m, 13H), 2.23-2.85(m, 13H), 4.96-5.23(m, 1H), 6.75-6.95(m, 2H), 7.01-7.30(m, 6H).

40

実施例 35A11

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-イソプロポキシフェニル)-ピペラジン

1-(2-イソプロポキシフェニル)-ピペラジン (Martin, G. E. et al., J. Med. Chem. 32, 1052-1056, (1989)) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率：77%.

¹H-NMR (): 0.76-2.11(m, 18H), 2.21-2.84(m, 9H), 2.89-3.14(m, 4H), 4.49-4.69(m, 1H), 4.94-5.21(m, 1H), 6.80-6.92(m, 4H), 7.03-7.29(m, 4H).

実施例 35A12

50

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-ピペラジン

1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-ピペラジン (WO 01/05765) から。

溶離剤：石油エーテル-EtOAc 7: 3。 収率：46%。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.78-2.18(m, 12H), 2.20-2.85(m, 12H), 2.95-3.15(m, 4H), 4.97-5.23(m, 1H), 6.62-6.80(m, 1H), 6.63-6.92(m, 2H), 7.02-7.25(m, 4H)。

実施例 35A13

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,3-ジメチル-4-インドリル)-ピペラジン

1-(2,3-ジメチル-4-インドリル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 6: 4。 収率：56%。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.78-2.20(m, 11H), 2.21-2.82(m, 16H), 2.84-3.22(m, 4H), 5.01-5.26(m, 1H), 6.58-6.71(m, 1H), 6.92-7.02(m, 2H), 7.04-7.32(m, 4H), 7.65-7.81(br, 1H)。

出発ピペラジンを以下のように得た：

a) 2,3-ジメチル-7-アミノインドール (化合物 35A13-A)

表題化合物を、2-メチル-7-ニトロインドールの代わりに2, 3-ジメチル-7-ニトロインドール (N. Moskalev et al, Tetrahedron Letters 40, 5395-5398, (1999)) から出発して、化合物 35A1-A について記載されたように調製した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル 7: 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.31(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.85-4.21(br, 2H), 6.27(dd, 1H), 6.70(dd, 1H), 6.94(dd, 1H), 7.48-7.73(br, 1H)

b) 1-(2,3-ジメチル-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A13-B)

表題化合物を、化合物 35A1-A の代わりに化合物 35A13-A から出発して、化合物 35A1-B について記載されたように調製した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 -MeOH 中の 2N NH_3 97: 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.30(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.95-3.21(m, 8H), 6.31(s, 1H), 6.62-6.75(m, 1H), 6.91-7.09(m, 2H), 7.63-7.86(br, 1H)。

実施例 35A14

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-ピペラジン

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-ピペラジン (WO 01/05765) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 8: 2。 収率：25%。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.8-2.2(m, 13H), 2.22-2.75(m, 8H), 2.8-3.2(m, 4H), 4.94-5.21(m, 1H), 6.60-6.80(m, 2H), 7.00-7.30(m, 5H)。

実施例 35A15

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 8: 2。 収率：18%。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.8-2.15(m, 13H), 2.15-2.25 (s, 3H) 2.30-2.85(m, 12H), 4.94-5.21(m, 1H), 6.58-6.78(m, 2H), 7.00-7.30(m, 5H)。

出発ピペラジンを以下のように調製した：

a) 1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン (化合物 35A15-A)

表題化合物を、化合物 35A1-A の代わりに 1-(5-フルオロ-2-メチル)-アニリンから出発して、化合物 35A1-B について記載されたように調製した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 -MeOH 中の 2N NH_3 97: 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (43%) を得た。

【0134】

10

20

30

40

50

実施例 35A16

1-[(2, 3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)]-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1, 2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル)]-ピペラジン (F. Kerrigan et al. ,Tetrahedron Letters, 39,2219-2222, (1998))から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 4:6. 収率：22%.

¹H-NMR ()： 0.8-2.2(m, 13H), 2.25-2.80(m, 8H) 265-3.25(m, 4H), 4.16-4.38(m, 4H), 4.95-5.20(m, 1H), 6.48-6.80(m, 3H), 7.00-7.30(m, 4H).

実施例 35A17

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペラジン 10

1-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペラジン (EP 0711757) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率：35%

¹H-NMR ()： 0.65-2.80(m, 21H), 2.90-3.15(m, 4H), 5.10(bs,1H), 6.95(m, 2H), 7.05-7.30(m, 6H)

実施例 35A18

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン

1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン (W001/29015) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率：87%.

¹H-NMR ()： 0.70-2.20(m, 13H), 2.20(s, 3H), 2.20-2.90(m,12H), 5.10(bs, 1H), 6.75-7.00(m, 3H), 7.00-7.30(m, 4H) 20

実施例 35A19

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル) -2,5-ジクロロフェニル)- ピペラジン

1-(2, 5-ジクロロフェニル) -ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 8: 2. 収率：55%.

¹H-NMR ()： 0.70-2.85(m, 22H), 2.85-3.15(m, 4H), 5.10(bs,1H), 6.85-7.00(m, 2H), 7.00-7.35(m, 4H)

実施例 35A20

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシフェニル)]-ピペラジン

1-[4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシフェニル)]-ピペラジン (EP 0748800) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 4: 6 収率：28%.

¹H-NMR ()： 0.70-2.20(m, 13H), 2.20-2.85(m, 8H), 2.85-3.15(m, 4H), 4.40(q, 2H), 5.10(bs, 1H), 6.55-6.80(m, 2H), 6.80-6.95(m, 1H), 6.95-7.35(m, 4H)

実施例 35A21

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-ピリミジニル)-ピペラジン 40

1-(2-ピリミジニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 4: 6. 収率：13%.

¹H-NMR ()： 0.70-2.30(m, 21H), 3.60-3.90(m, 4H), 5.10(bs, 1H), 6.45(dd, 1H), 7.00-7.30(m, 4H), 8.30(dd, 2H)

実施例 35A22

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(8-キノリニル)-ピペラジン

1-(8-キノリニル)-ピペラジン (WO 00/40554) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率：70%.

¹H-NMR ()： 0.79-2.25 (m, 13H), 2.26-3.50(m, 8H), 3.22-3.49(m, 4H), 5.00-5.31(m 50

, 1H), 7.05-7.48 (m, 7H), 8.09(dd, 1H), 8.82(dd, 1H)

実施例 35A23

1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-ピペラジン (WO 01/05765) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率: 80%.

¹H-NMR (): 0.79-2.01(m, 12H), 2.02-2.21(m, 1H), 2.20-2.81(m, 8H), 3.08-3.29(m, 4H), 5.00-5.23(m, 1H), 6.80-7.00(m, 2H), 7.05-7.30(m, 4H), 7.48(d, 1H)

実施例 35A24

1-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン 10

4-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン (WO 01/29022) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率: 63%.

¹H-NMR (): 0.75-2.01(m, 12H), 2.02-2.18(m, 1H), 2.22-2.81(m, 8H), 2.92-3.12(m, 4H), 3.89(s, 3H), 4.95-5.19(m, 1H), 6.85(d, 1H), 7.04-7.32(m, 6H)

実施例 35A25

1-(1-アセチル-4-インドリル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(1-アセチル-4-インドリル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率: 63.2%. 20

¹H-NMR (): 0.75-2.25(m, 12H), 2.25-2.90(m, 9H), 3.00-3.40(m, 4H), 4.90-5.30(m, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.95-7.30(m, 7H).

出発ピペラジンを以下の通りに調製した:

a) 1-(1-t-ブトキシカルボニル)-4-(1-アセチル-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A25-A)

6 mlの無水DMF中の0.6 gの1-(1-t-ブトキシカルボニル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (WO 99/67237) および0.24 gの60% NaH油分散物の懸濁液を、窒素ストリーム下で、室温で30分間攪拌し、次いで55 で1時間攪拌した。その後、3 mlのDMF中の0.29 mlのアセチルクロライドの溶液を滴下し; 攪拌を55 で6時間続けた。冷却後、反応混合物を、60 mlのH₂Oで希釈し、Et₂O (3 × 30 ml) で抽出し、洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Et₂O-石油エーテル 40: 60) によって精製し、0.55 g (79.3%) の表題化合物を得た。 30

¹H-NMR (): 2.63(s, 3H), 3.18-3.40 (m, 8H), 6.73-6.90(m 2H), 7.12-7.38(m, 1H), 7.81(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 9.40(br, 2H), 9.80-11.00(br, 1H).

b) 1-(1-アセチル-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A25-B)

3 mlのMeOHおよびEt₂O中のHClの2 N溶液 (15 ml) 中の0.34 gの化合物 35A25-Aの溶液を、一晚静置した。沈殿した固体をろ過して、ジヒドロクロライドとして0.29 gの表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 1.50(s, 9H), 2.62(s, 3H), 2.95-3.22, 3.50-3.80(2m, 8H), 6.65(d, 1H), 6.80(dd, 1H), 7.18-7.33(m, 1H), 7.40(d, 1H), 8.14(dd, 1H). 40

実施例 35A26

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(7-インドリル)-ピペラジン

1-(7-インドリル)-ピペラジン (WO 94/15919) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率: 72.4 %

¹H-NMR (): 0.75-2.25(m, 12H), 2.25-2.90(m, 9H), 2.90-3.20(m, 4H), 4.90-5.30(m, 1H), 6.48-6.68(m, 1H), 6.80(dd, 1H), 6.95-7.40(m, 7H).

実施例 35A27

1-(3-シアノ-4-インドリル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン 50

1-(3-シアノ-4-インドリル)-ピペラジン (W0 99/67237)から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 30: 70. 収率: 35.19%.

¹H-NMR (): 0.80-2.20(m, 12H), 2.20-2.90(m, 9H), 2.90-3.20(m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.65-6.85 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 6H), 7.70(d, 1H), . 8.82(b, 1H).

実施例 35A28

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,4-ジフルオロベンジル)-ピペラジン

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 70: 30. 収率: 58.5%.

¹H-NMR (): 0.80-2.15(m, 12H), 2.15-2.80(m, 13H), 3.30(s, 2H), 4.90-5.20(m, 1H) 10
, 6.65-6.95(m, 2H), 6.65-7.45(m, 5H).

出発ピペラジンを以下の通りに調製した:

a) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-ピペラジン (化合物 35A28-A)

表題生成物を、CA2188484におけるベンジルピペラジンについて記載される一般手順に従って調製した。

¹H-NMR (): 2.26-2.55(m, 4H), 2.79-2.95(m, 4H), 3.52(s, 2H), 6.71-6.88(m, 2H), 7.22-7.41(m, 1H).

実施例 35A29

1-(2-ブロモベンジル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン 20

1-(2-ブロモベンジル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 50 :50. 収率: 81.9%.

¹H-NMR (): 0.70-2.10(m, 12H), 2.10-3.00(m, 13H), 3.40-3.80(m, 2H), 4.90-5.20(m, 1H), 6.90-7.40(m, 6H), 7.40-7.65(m, 2H)

出発ピペラジンを以下のように調製した:

a) 1-(2-ブロモベンジル)-ピペラジン (化合物 35A29-A)

表題生成物を、CA2188484におけるベンジルピペラジンについて記載される一般手順に従って調製した。

¹H-NMR (): 2.41-2.55(m, 4H), 2.62-2.98(m, 4H), 3.64(s, 2H), 6.71-6.88(m, 2H), 7.13(dd, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.41-7.56(m, 2H). 30

実施例 35A30

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,5-ジフルオロベンジル)-ピペラジン

1-(2, 5-ジフルオロベンジル)-ピペラジン (CA 2188484)から。

溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 1:1. 収率: 52%.

¹H-NMR (): 0.8-2.11(m, 12 H), 2.12-2.83(m, 13H), 3.52(s, 2H), 4.95-5.12(m, 1H), 6.80-7.00(m, 2H), 7.01-7.32(m, 5H).

実施例 35A31

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(1-ナフチル)-ピペラジン 40

1-(1-ナフチル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率: 83. 7%

¹H-NMR (): 0.81-2.15(m, 11H), 2.10-2.29(m, 1H), 2.32-2.91(m, 9H), 3.00-3.28(m, 4 H), 4.98-5.25(m, 1H), 7.01-7.32-(m, 5H), 7.34-7.59(m; 4H), 7.71-7.92(m, 1H), 8.08-8.27(m, 1H).

出発ピペラジンを、以下のように調製した:

a) 1-ベンジル-4-(1-ナフチル)-ピペラジン (化合物 35A31-A)

反応フラスコを、N₂雰囲気下で、炭酸セシウム(11 g), BINAP (0.22 g) およびパラジウムアセテート(53 mg)でチャージした;その後、1-ブロモナフタレン(5 g), 1-ベンジルピペラジン(5 ml) およびトルエン(70 ml) を添加し、懸濁液を、還流下で 2 0 時間攪拌した 50

。室温まで冷却した後、混合液を、ジエチルエーテル (20 ml) で希釈し、セライトベッドでろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル - 酢酸エチル 9: 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4.16 g (57%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.67-2.84(m, 4H), 3.07-3.24(m, 4H), 3.66(s; 2H), 7.09(dd, 1H), 7.24-7.61(m, 9H), 7.76-7.88(m, 1H), 8.12-8.30(m, 1H)

b) 1-ナフチル-ピペラジン (化合物 35A31-B)

MeOH (250 ml) 中の化合物 35A31-A (4.16 g) の溶液に、10% Pd-C (0.65 g) および蟻酸アンモニウム (6.12 g) を添加し、混合液を、 N_2 雰囲気下で 5 時間、還流下で撹拌した。室温まで冷却した後、触媒をろ別し、溶媒を蒸発乾固させ、そして残渣を CH_2Cl_2 中に溶解した。溶液を水性 5% NaHCO_3 で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、減圧下で蒸発して 2.5 g (85%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.71(bs, 1H), 2.92-3.36(m, 8H), 7.09(dd, 1H), 7.38-7.58(m, 4H), 7.74-7.92(m, 1H), 8.12-8.31(m, 1H).

実施例 35A32

1-(7-ブromo-4-インドリル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(7-ブromo-4-インドリル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 50: 50. 収率: 59%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.79-2.21(m, 13H), 2.22-2.84(m, 8H), 2.87-3.24(m, 4H), 4.99-5.23(m, 1H), 6.61(d, 1H), 7.03-7.30(m, 7H), 8.25-8.47(m, 1H)

出発ピペラジンを以下の通りに調製した:

a) 1-t-ブトキシカルボニル-4-(7-ブromo-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A32-A)

20 ml の THF 中の 1.53 g の 1-t-ブトキシカルボニル-4-(4-インドリル)-ピペラジンの溶液に、0.89 g の NBS を添加した。混合液を室温で 6 時間撹拌し、次いで水でクエンチし、EtOAc (2x30ml) で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) そして真空中で蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 8: 2) によって精製し、表題化合物 (0.71 g; 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.49(s, 9H), 3.04-3.34 (m, 4H), 3.55-3.78(m, 4H), 6.40-6.58(m, 1H), 6.59-6.68(m, 1H), 7.15-7.30(m, 2H), 8.35(bs, 1H).

b) 1-(7-ブromo-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 35A32-B)

表題化合物を、化合物 35A25-A の代わりに化合物 35A32-A から出発した以外は、化合物 35A25-B について記載されるのと同じ手順に従って調製した。粗生成物をさらなる精製なしで使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.90(bs, 1H), 3.01-3.24(m, 8H), 3.55-3.78(m, 4H), 6.49(d, 1H), 6.61(s, 1H), 7.12-7.30(m, 2H), 8.35(bs, 1H)

実施例 35A33

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)-ピペラジン

1-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-イル)-ピペラジン (J. Med Chem, 31, 19 34-1940, (1988)) から。

フラッシュクロマトグラフィー 石油エーテル - 酢酸エチル 7: 3.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.81-1.89(m, 1H), 1.91-2.01(m, 1H), 2.03-2.82(m, 13H), 2.91-3.11(m, 4H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.98-5.25(m, 1H), 6.52-6.71(m, 2H), 6.81(t, 1H), 7.06-7.18 (m, 4H).

実施例 35A34

1-(2-クロロベンジル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(2-クロロベンジル)-ピペラジン (CA 2188484) から。

溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 1:1. 収率: 64%.

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.9-2.98(m, 25H), 3.52(s, 2H), 4.95-5.12(m, 1H), 6.80-7.11(m, 8H).

実施例 35A35

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(6-メトキシ-2-ピリジル)-ピペラジン

1-(6-メトキシ-2-ピリジル)-ピペラジン(Reignier et al.Arzneim. Forsch (Drug Res) 24, 12 (1974))から。

フラッシュクロマトグラフィー 石油エーテル - 酢酸エチル7: 3.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.8-2.2(m, 13H), 2.20-2.73(m, 8H), 3.35-4.05(m, 4H), 3.79- 3.91(s, 3H), 4.95-5.12(m, 1H), 6.05-6.19(m, 2H), 7.01-7.42(m, 5H).

10

実施例 35A36

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,5-ジクロロベンジル)-ピペラジン

1-(2, 5-ジクロロベンジル)-ピペラジン (CA 2188484)から。

フラッシュクロマトグラフィー 石油エーテル - 酢酸エチル8: 2.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.8-2.20(m, 13H), 2.30-2.85(m, 12H), 3.52(s, 2H), 4.95-5.12(m, 1H), 7.05-7.30 (m, 6H), 7.45(m, 1H).

実施例 36

1-(4-インドリル)-4-(1-ピペリジノカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

20

シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに 1 - ピペリジノカルボニルクロライドを使用し、ジクロロメタンの代わりにクロロホルムを使用し、T E A の存在下で 8 時間還流して、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って、表題化合物を合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル-2. 5N メタノール性アンモニア 8: 2: 0.01で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.31-2.48(m, 9H), 2.53-2.91(m, 7H), 3.08-3.41(m, 10H), 4.29-4.48(m, 1H), 6.47-6.63(m, 2H), 6.80-7.00(m, 2H), 7.01-7.21(m, 5H), 8.10-8.28(bs, 1H)

実施例 37

1-[1-(3-シアノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

30

5 mlの1-メチル-2-ピロリジノン中の0.37 g の化合物27の溶液に、0.14 g のシアン化ナトリウムを添加し、混合物を、130 で3時間攪拌し、室温で冷却し、 H_2O 中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして真空中で蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 2: 8)によって精製し、表題化合物(0.14 g; 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.38-1.64(m, 1H), 2.10-3.08(m, 13H), 3.08-3.32(m, 4H), 5.01-6.24(m, 1H), 6.47-6.61(m, 2H), 7.01-7.31(m, 5H), 8.10-8.28 (bs, 1H)

実施例 38

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

40

a) 8-フルオロ-2-メチルキノリン(化合物 38A)

化合物38Aを、4 - トリフルオロメチルアニリンの代わりに 2 - フルオロアニリンを使用した以外は、化合物 25 A について記載された方法を使用して得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル7: 3で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3. 5 g (80%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.81(s, 3H), 7.28-7.46(m, 3H), 7.50-7.62(m, 1H), 8.08(d, 1H)

b) 2-プロモメチル-8-フルオロキノリン (化合物 38B)

表題化合物を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに化合物 38 A から出発して、化合物 5 A について記載されるように調製した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル9: 50

1で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、最初の溶出生成物として、1.9 g(36%)の表題化合物および2.16 g の出発物質を得た。

¹H-NMR (): 4.78(s, 2H), 7.37-7.72(m, 4H), 8.22(d, 1H).

c) 8-フルオロ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン(化合物 38C)

化合物 38Cを、2 - クロロメチルキノリンの代わりに化合物 38Bを使用した以外は、化合物 1Cについて記載された様式(手順d)で得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル1: 1で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (75%)を得た。

¹H-NMR (): 2.74-2.95(m, 4H), 3.21-3.42(m, 4H), 4.02(s, 2H), 6.49-6.68(m, 2H), 7.00-7.19(m, 3H), 7.34-7.52(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.80(d, 1H), 8.12-8.29(m, 2H).

10

d) 1-(8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 38D)

表題化合物を、化合物 1Cの代わりに化合物 38Cから出発して、化合物 1B(手順e)について記載されたように調製した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル1: 1で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (57%)を得た。

¹H-NMR (): 1.49-1.75(m, 1H), 1.87-2.08(m, 1H), 2.51(d, 2H), 2.59-3.02(m, 6H), 3.21-3.60(m, 5H), 3.73-3.95(br, 1H), 6.41-6.80(m, 5H), 7.04-7.22(m, 3H), 8.00- 8.28(br, 1H).

e) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

20

表題化合物を、化合物 1Bの代わりに化合物 38Dから出発した以外は、実施例1の化合物について記載された代替的なアシル化手順(工程f)に従って合成した。粗生成物を、トルエン - アセトン8: 2で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (70%)を得た。

¹H-NMR (): 0.82-1.99(m, 11H), 2.03-2.25(m, 1H), 2.28-2.91(m, 9H), 3.08-3.44(m, 4H), 4.96-5.22(m, 1H), 6.45-6.77(m, 2H), 6.96-7.29(m, 6H), 8.05-8.26(br, 1H).

実施例39

1-[1-(3-アセチルアミノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

0.16gの実施例28の化合物, 0.058 ml のTEA, 0.03 ml のアセチルクロライドおよび 3.8 mlのCH₂Cl₂の混合液を、窒素雰囲気下で20 ~ 25 で2時間攪拌した。溶液を0.5 N NaOH(1 x 10 ml)および15mlの水で洗浄した。有機層(無水硫酸ナトリウムで乾燥した)を、蒸発乾固し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc-メタノール中の2 N NH₃ 溶液93: 7)によって精製し、0.13g (75%)の表題化合物および実施例41の化合物(0.027g)を得た。

30

¹H-NMR (): 1.40-1.65(m, 1H), 1.95(s, 3H), 2.10-2.95(m, 11H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.30-3.370(m, 2H), 5.10(b, 1H), 6.40-6.60(m, 3H), 7.00-7.25 (m, 7H), 8.20(s, 1H).

実施例40

1-[1-(3-カルバモイルアミノプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

40

0.17 g の実施例28の化合物、0.067 mlのトリメチルシリルイソシアネートおよび4 mlの THFの混合液を、窒素雰囲気下で二時間、20 ~ 25 で攪拌した。一晩静置した後、溶液を、1 N NaOH(1 x 10 ml) に溶解し、EtOAc(2x10 ml)で抽出し、これを10 mlの水で洗浄した。有機層(無水硫酸ナトリウムで乾燥した)を、蒸発乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc-メタノール中の2N NH₃ 溶液92: 8)によって精製し、0.13 g (68 %)の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 1.35-1.65(m, 1H), 2.10-2.90(m, 11H), 3.10-3.25(m, 4H), 3.25-3.65(m, 2H), 4.35(b, 1H), 5.10(b, 1H), 5.35(b, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.15(s, 1H).

50

実施例 41

1-[1-[3-ビス(アセチルアミノ)-プロピオニル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題生成物を、実施例 39 の化合物の合成の間に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.35-1.65(m, 1H), 2.05-3.00(m, 18H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.80-4.20(m, 2H), 5.10(b, 1H), 6.45-6.60(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H), 8.15(s, 1H).

実施例 42

1-(6-クロロ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 6-クロロ-2-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 42A)

10

1.24 g の 6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸, 30 ml の無水 THF および 6 ml の THF 中の 10 M $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ の混合液を、窒素下で 3 時間室温で撹拌した。室温で一晩静置した後、5 ml の MeOH を混合液に滴下し、15' 後、5 ml の 2N HCl を添加した。撹拌混合物を、60 で 1 時間加熱し、真空中で蒸発乾固した。残渣を、2 N NaOH (30 ml) で処理し、 CHCl_3 (2x40 ml) で抽出した。有機層を乾燥し (無水 Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固した; 残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl_3 - MeOH 100: 1) によって精製し、濃厚オイルとして、0.35 g (35.3%) の化合物 42A を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.50-2.10(m, 3H), 2.55-2.95(m, 2H), 3.30-3.50(m, 1H), 3.50-3.85(m, 2H), 3.85-4.70(b, 1H), 6.45(d, 1H), 6.80-7.05(m, 2H)

b) 6-クロロ-2-ヨードメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 42B)

20

表題化合物を、出発物質として化合物 34B の代わりに化合物 42A を使用した以外は、化合物 34C について記載された手順に従って合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.63-2.15(2m, 2H), 2.55-2.90(m, 2H), 3.05-3.38(2m, 2H), 3.38-3.55(m, 1H), 3.85-4.40(b, 1H), 6.45(d, 1H), 6.90-7.00(m, 2H)

c) 6-クロロ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 42C)

表題化合物を、出発物質として化合物 34C の代わりに化合物 42B を使用した以外は化合物 34D について記載した手順に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル- EtOAc 70:30) によって精製し、黄色オイルとして、化合物 42B (5.8%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.40-1.75(m, 1H), 1.80-2.05(m, 1H), 2.35-3.00(m, 8H), 3.10-3.65(m, 5H), 4.50-4.95(b, 1H), 6.35(d, 1H), 6.50-6.70(m, 2H), 6.85-7.00(m, 2H), 7.05-7.25(m, 3H), 8.05-8.30(b, 1H)

d) 1-(6-クロロ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)ピペラジン

表題化合物を、実施例 1 について記載された手順 (工程 f) に従って化合物 42C から出発して合成した。残渣を、勾配が 60: 40 ~ 40: 60 の石油エーテル- EtOAc で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (71.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-2.00(m, 12H), 2.00-2.25(m, 1H), 2.25-2.85(m, 8H), 3.00-3.40 (m, 4H), 4.85-5.30(m, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.95-7.25(m, 6H), 8.15(b, 1H).

40

実施例 43

(R)-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(1-メチル-4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、実施例 1 の代わりに実施例 (+)-1 の化合物を使用した以外は、実施例 15 において記載されるように調製した。収率: 30%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.80-1.99(m, 11H), 2.05-2.24(m, 1H), 2.26-2.85(m, 9H), 3.10-3.35(m, 4H), 3.76(s 3H), 5.00-5.25(m, 1H), 6.45-6.60(m, 2H), 7.00-7.30(m, 7H).

実施例 44

(Z)-1-[1-(4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

50

a) (Z)-1-[1-(4-ジフェニルtertブチルシリルオキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 44A)

表題化合物を、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにシス - 4 - ジフェニルtertブチルシリルオキシシクロヘキサンカルボニルクロライド (EP0352909において記載されるように調製した) を使用した以外は、化合物 1 B から出発して、実施例 1 (工程 f) の化合物について記載されるアシル化手順に従って合成した。フラッシュクロマトグラフィー溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 6: 4. 収率: 87%.

¹H-NMR (): 0.86-1.86(m, 18H), 1.95-2.78(m, 10H), 3.11-3.41(m, 4H), 3.82-4.01(m, 1H), 5.05-5.28(m, 1H), 6.48-6.62(m, 2H), 7.00-7.46(m, 11H), 7.53-7.71(m, 6H), 8.02-8.25(bs 1H).

10

b) (Z)-1-[1-(4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

20 ml の THF中の化合物44A (0.2 g)の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドを添加し、得られた懸濁液を、3日間、室温で撹拌した。その後、溶媒を真空中で蒸発させた; 残渣を、CH₂Cl₂ (40 ml)中で溶解し、H₂O (30 ml)で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH 95:5) によって精製し、表題化合物 (63%)を得た。

¹H-NMR (): 1.10-1.99(m, 9H), 2.01-2.22(m, 2H), 2.33-2.88(m, 9H), 3.12-3.33(m, 4H), 3.82-4.01(m, 1H), 5.05-5.29(m, 1H), 6.48-6.68(m, 2H), 7.07-7.29 (m, 7H), 8.03-8.29(bs 1H).

20

実施例 45

(E)-1-[1-(4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) (E)-1-[1-(4-ジフェニルtertブチルシリルオキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 45A)

表題化合物を、シス - 4 - ジフェニルtertブチルシリルオキシシクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにトランス - 4 - ジフェニルtertブチルシリルオキシシクロヘキサンカルボニルクロライド (EP 0352909において記載されるように調製した) を使用した以外は、化合物 4 4 A について記載されたのと同じ方法に従って合成した。フラッシュクロマトグラフィー溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 6: 4. 収率: 87%.

30

¹H-NMR (): 0.89-1.87(m, 18H), 1.93-2.75(m, 10H), 3.14-3.47(m, 4H), 3.51-3.71(m, 1H), 5.05-5.28(m, 1H), 6.50-6.60(m, 2H), 7.02-7.48(m, 11H), 7.52-7.70(m, 6H), 8.03-8.24 (br, 1H).

b) (E)-1-[1-(4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 4 5 A から出発する以外、化合物 4 4 について記載される手順に従って合成した (44%)。

¹H-NMR (): 1.00-2.05(m, 9H), 2.07-2.27(m, 2H), 2.38.-2.88(m, 9H), 3.15-3.38(m, 4H), 3.50-3.71(m, 1H), 5.06-5.32(m, 1H), 6.51-6.70(m, 2H), 7.07-7.31(m, 7H), 8.05-.8.32(br, 1H).

40

実施例 46

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 7-フルオロ-2-メチルキノリン (化合物 46A)

化合物46Aを、4 - トリフルオロメチルアニリンの代わりに 3 - フルオロアニリンを使用した以外は、化合物 2 5 A について記載される方法を使用して得た。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル75: 25で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2.6g (61.1%) の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 2.74(s, 3H), 7.17-7.36(m, 2H), 7.67(dd, 1H), 7.71-7.84(m, 1H), 8.06(d, 1H).

50

b) 2-ブロモメチル-7-フルオロキノリン(化合物 46B)

表題化合物を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに化合物46Aから出発して、化合物5Aについて記載されるように調製した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル85:15で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、最初の溶出成分物として、1.95 g (61%) の表題化合物および1.14 g の出発材料46Aを得た。

¹H-NMR (): 4.71(s, 2H), 7.32-7.43(m, 1H), 7.56(d, 1H), 7.74(dd, 1H), 7.76-7.87(m, 1H), 8.18(d, 1H)

c) 7-フルオロ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン (化合物 46C)

化合物46Cを、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物46Bを使用した以外は、化合物1Cについて記載されるのと同じ方法(手順d)で得た。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル6:4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(41%)を得た。

¹H-NMR (): 2.68-2.96(m, 4H), 3.22-3.39(m, 4H), 3.92(s, 2H), 6.48-6.66(m, 2H), 7.02-7.22(m, 3H), 7.24-7.39(m, 1H), 7.62-7.88(m, 3H), 8.09-8.31 (m, 2H).

d) 1-(7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 46D)

表題化合物を、化合物1Cの代わりに化合物46Cから出発して、化合物1B(手順e)について記載されるように調製した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル7:3で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(45%)を得た。

¹H-NMR (): 1.41-1.68(m, 1H), 1.86-2.01(m, 1H), 2.43-2.98(m, 8H), 3.14-3.57(m, 5H), 4.51-4.89(br, 1H), 6.12-6.36(m, 2H), 6.48-6.68(m, 2H), 6.81-6.90(m, 1H), 7.04-7.19(m, 3H), 8.08-8.23(br, 1H).

e) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物1Bの代わりに化合物46Dから出発した以外、実施例1の化合物について記載される代替的なアシル化手順(工程f)に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル7:3で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(57%)を得た。

¹H-NMR (): 0.91-2.01(m, 11H), 2.03-2.26(m, 1H), 2.29-2.89(m, 9H), 3.11-3.40(m, 4H), 4.91-5.25(m, 1H), 6.48-6.68(m, 2H), 6.82-7.24 (m, 6H), 8.03-8.22 (br, 1H).

実施例47

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

2.5 ml の無水1,2-DME中の 0.053 g の実施例34の化合物の溶液に、0.008 gのテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0), 0.018g の97% フェニルホウ酸および0.7 ml の K₂CO₃ 飽和水溶液を添加した。混合液を、窒素下で12時間攪拌し、次いでH₂O (20 ml)で希釈し、そして EtOAc(3x10 ml)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(無水Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 1:1)によって精製し、濃厚オイルとして、0.010 g(10%) の表題化合物を得た。

¹H-NMR (): 0.70-2.05(m, 11H), 2.05-2.30(m, 1H), 2.30-2.90(m, 9H), 3.05-3.35(m, 4H), 4.90-5.35(m, 1H), 6.45-6.70(m, 2H), 7.00-7.25(m, 4H), 7.30-7.55(m, 5H), 7.55-7.70(m, 2H), 8.15(b, 1H).

実施例48

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-2,3-ジヒドロインドール-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルカルボニル]-インドリン (化合物48A)

表題化合物を、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸の代わりに2-インドリンカルボン酸を使用した以外は、化合物1Dについて記載された手順(工程f)に従って合成した。粗固体残渣を、室温で0.5時間、Et₂O (30 ml)とともに攪拌し、象牙色固体

10

20

30

40

50

として、0.65 g (93,2%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 3.05-3.45(m, 5H), 3.45-3.65(m, 1H), 3.65-4.00(m, 8H), 3.05-4.40(b, 1H), 4.60-4.80(m, 1H), 6.50-6.70(m, 2H), 6.70-6.95(m, 2H), 6.95-7.25(m, 5H), 8.20-8.50(b, 1H).

b) 1-(2,3-ジヒドロインドール-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 48B)

表題化合物を、化合物 1 D の代わりに化合物 4 8 A を使用した以外は、化合物 1 B について記載された手順 (工程 h) に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (CHCl_3 -2 Nメタノール性アンモニア 100 : 1) によって精製し、濃厚オイルとして、表題化合物 (11.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.30-2.80 (m, 4H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 7H), 3.90-4.15 (m, 1H), 4.20-5.00 (b, 1H), 6.50-6.80 (m, 4H), 6.90-7.20 (m, 5H), 8.10 (b, 1H)

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-2,3-ジヒドロインドール-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 4 8 B から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載される代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.00-2.05(m, 10H), 2.10-2.32(m, 1H), 2.32-2.95(m, 5H), 2.95-3.45(m, 7H), 4.40-4.70(m, 1H), 6.48-6.70(m, 2H), 6.95-7.30(m, 7H), 8.15(b, 1H)

実施例 49

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 1-(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 49A)

表題化合物を、化合物 3 5 A の代わりに 2 - ホルミル - 8 - ヒドロキシキノリン (市販) を使用した以外は、化合物 3 5 B について記載された還元的アミノ化手順に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - EtOAc-2.5 N メタノール性アンモニア 1 : 9 : 0.2) によって精製し、化合物 49A (74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.71-2.93(m, 4H), 3.23-3.41(m, 4H), 3.88-4.03(m, 2H), 6.50-6.63(m, 2H), 7.0-7.49 (m, 6H), 7.71(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.10-8.45(bs, 1H)

b) 1-(8-メトキシキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 49B)

10 ml の無水 THF 中の 0.08 g の新たに調製したナトリウムメトキシドの混合液に、0.50 g の化合物 49A を添加し、得られた溶液を室温で 0.5 時間攪拌し、0.19 ml のヨードメタンを添加し、溶液を 5 時間還流して攪拌し、室温まで冷却し、 H_2O 中に注ぎ、そし EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固し、表題化合物 (73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.73-2.90(m, 4H), 3.21-3.38(m, 4H), 4.00-4.14(m, 2H), 6.50-6.65(m, 2H), 7.00-7.14(m, 4H), 7.35-7.48(m, 2H), 7.83(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.22-8.34(bs, 1H)

c) 1-(8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 49C)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 4 9 B を使用した以外、実施例 1 (工程 e) において報告されるように合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - EtOAc-3 : 7) によって精製し、表題化合物 (42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.50-1.74(m, 1H), 1.88-2.05(m, 1H), 2.42-3.05(m, 8H), 3.21-3.58(m, 5H), 3.82(s, 3H), 5.00(bs, 1H), 6.50-6.70(m, 5H), 7.02-7.19(m, 3H), 8.18(bs, 1H)

d) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

10

20

30

40

50

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 4 9 C から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順（工程 f）に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル - 酢酸エチル 7: 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.75-1.99(m, 15H), 2.12-3.60(m, 14H), 4.99-5.24(m, 1H), 6.43-6.61(m, 2H), 6.39-6.91(m, 2H), 7.02-7.21(m, 4H), 8.20(bs, 1H)

実施例 50

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 2-メチル-6-ヒドロキシキノリン (化合物 50A)

48% HBr (20 ml) 中の 2-メチル-6-メトキシキノリン (1 g) の懸濁液を、8 時間還流した。その後、冷却した混合物を、100 ml の水に注ぎ、32% NaOH でアルカリ性にし、そして酢酸エチル (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固し、さらなる精製なしで次の工程について使用される 0.83 g の表題化合物を得た (91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.31-2.05(br, 1H), 2.75(s, 3H), 7.02-7.30(m, 3H), 7.81-7.98(m, 2H).

b) 6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-2-メチルキノリン (化合物 50B)

THF (40 ml) 中の化合物 50A (0.83 g) およびジメチルアミノピリジン (0.64 g) の溶液を、0-5 で冷却した；次いで、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.2 g) を添加して、溶液を室温で 6 時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させ、粗生成物を、石油エーテル-EtOAc 6:4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.82 g (63%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.55(s, 9H), 2.78(s, 3H), 7.22-7.34(m, 1H), 7.51-7.62(m, 2H), 7.95-8.07(m, 2H).

c) 2-ブromoメチル-6-tert-ブトキシカルボニルオキシキノリン (化合物 50C)

表題化合物を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに化合物 50B (0.82 g) から出発して、化合物 5 A について記載されるように調製した。粗生成物を、石油エーテル-EtOAc 8:2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.57 g の表題化合物 (54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.58 (s, 9H), 5.78 (s, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 8.03-8.19 (m, 2H)

d) 6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-2-[4-(4-インドリル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン (化合物 50D)

この化合物を、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物 50C を使用した以外は、化合物 1 C について記載されるのと同じ様式（手順 d）で得た。粗生成物を、メチレンクロライド - メタノール 95:5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.36-1.71(m, 9H), 2.71-3.00(m, 4H), 3.23-3.42(m, 4H), 3.86-4.02(m, 2H), 6.49-6.66(m, 2H), 7.00-7.21(m, 3H), 7.48-7.71(m, 3H), 7.98-8.36(m, 3H).

e) 1-(6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 50E)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 50D から出発して、化合物 1 B（手順 e）について記載されるように調製した。粗生成物を、ジクロロメタン - メタノール 97:3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.48-1.73(m, 11H), 1.81-1.98(m, 1H), 2.42-3.01(m, 8H), 3.17-3.52(m, 5H), 6.41-6.53(m, 3H), 6.65-6.78(m, 2H), 7.02-7.18(m, 3H), 8.09-8.24 (br, 1H)

f) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-tert-ブトキシカルボニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 50F)

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 50E から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順（工程 f）に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-EtOAc 1:1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、

10

20

30

40

50

表題化合物 (4 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.81-2.00(m, 20H), 2.01-2.23(m, 1H), 2.24-2.82(m, 9H), 3.07-3.34(m, 4H), 4.98-5.27(m, 1H), 6.42-6.61(m, 2H), 6.92-7.15(m, 6H), 8.08-8.27(br, 1H).

g) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

CH_2Cl_2 (4 ml) 中の化合物 50F (86 mg) の冷却した溶液に、ジエチルエーテル中の 0.5 ml の 3.6 N HCl を添加し、得られた混合物を還流下で 5 時間加熱した。次いで、溶媒を、真空下で除去し、残渣を NaHCO_3 でアルカリ性にし、 CH_2Cl_2 (2x 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 - MeOH 中の 2N NH_3 9 5: 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (5 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.81-1.98(m, 12H), 1.99-2.20(m, 1H), 2.22-2.51(m, 4H), 2.52-2.78 (m, 5H), 3.10-3.31(m, 4H), 5.05-5.25(m, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.67-6.75(m, 2H), 6.92-7.11(m, 4H), 8.05-8.21 (br, 1H).

実施例 51

1-(6-ブromo-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 6-ブromo-2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 51 A)]

表題化合物を、出発物質として、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンを使用した以外は、化合物 3 4 D について記載された手順に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 70: 30) によって精製し、濃厚オイルとして、表題化合物 (4 4 . 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.55(s, 1H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.30-4.00(m, 17H), 6.50-6.80(m, 3H), 6.80-7.00(m, 1H), 7.00-7.20(m, 2H).

b) 1-(6-ブromo-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 5 1 A から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 80: 20) によって精製し、濃厚オイルとして、表題化合物 (6 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-2.00(m, 11H), 2.00-2.80(m, 8H), 2.80-3.70(m, 6H), 3.90(s, 3H), 4.80-5.20(m, 1H), 6.45-6.65(m, 2H), 6.70-7.15(m, 2H), 7.30-7.50(m, 2H),

実施例 52

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

a) 1-(8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 52A)

表題化合物を、化合物 1 C の代わりに化合物 4 9 A を使用した以外は、実施例 1 (工程 e) において報告されるように合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 1 : 1) によって精製し、0.15 g (30%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.50-2.05(m, 3H), 2.41-3.09(m, 8H), 3.12-3.70(m, 6H), 6.30-6.82(m, 4H), 7.02-7.24(m, 4H), 8.15(bs, 1H).

b) 1-(8-シクロヘキサンカルボニルオキシ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン (化合物 52B)

5 ml のトルエン中の 0.14 g の化合物 52A, 0.20 ml のシクロヘキサンカルボニルクロライドおよび 0.41 ml のトリエチルアミンの溶液を、還流して 0 . 5 時間攪拌して、室温まで冷却した。混合液を、EtOAc で抽出した。有機層を、1 N NaOH、 H_2O で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 6: 4) によって精製し、0.17 g (77%) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.78-2.05(m, 24H), 2.05-2.90(m, 8H), 2.97-3.38(m, 4H), 4.94-5.07(m, 1H), 6.45-6.62(m, 2H), 6.85-7.24(m, 6H), 8.15(bs, 1H).

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-インドリル)-ピペラジン

3 ml の THF および 0.2 ml の H_2O 中 0.17 g の化合物 52B, 0.075 g の水酸化リチウムモノヒドレートの混合物を、室温で 12 時間攪拌し、 H_2O で希釈し、そして EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして真空中で蒸発乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル-EtOAc 6: 4) によって精製し、0.32 g (65 %) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.80-1.95(m, 14H), 2.15-2.58(m, 6H), 2.91-3.48(m, 6H), 5.38-5.57(m, 1H), 6.45-6.62(m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.02-7.20(m, 4H), 8.15(bs, 1H). 10

実施例 53

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-(6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-ピペラジン (化合物 53A)

表題化合物を、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸の代わりに化合物 32B を使用し、1-(4-インドリル)-ピペラジンの代わりに 1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンを使用した以外は、化合物 1D について記載された手順 (工程 g) に従って合成した。残渣を、石油エーテル-EtOAc 6: 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィー 20 によって精製し、表題化合物 (69 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.60-1.81(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H), 2.11(s; 3H), 2.66-2.89(m, 2H), 2.93-3.17(m, 4H), 3.61-3.98(m, 7H), 4.02-4.26(m, 1H), 4.28-4.42(br, 1H), 6.51-6.70(m, 3H), 6.71-6.94(m, 3H).

b) 1-(4-フルオロ-2-メトキシ)-4-(6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン (化合物 53B)

表題化合物を、化合物 1D の代わりに化合物 53A を使用した以外は、化合物 1B について記載された手順 (工程 h) に従って合成した。残渣を、石油エーテル-EtOAc 7: 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (86.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.45-1.67(m, 1H), 1.80-1.97(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.46(d, 2H), 2.50-2.62(m, 2H), 2.63-2.91(m, 4H), 2.99-3.18(m, 4H), 3.31-3.52(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.71-4.84(br, 1H), 6.41-6.52(m, 1H), 6.53-6.70(m, 2H), 6.75-6.94(m, 3H). 30

c) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1B の代わりに化合物 53B から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル 1: 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (80 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.81-1.99, (m, 11H), 2.01-2.19(m, 1H), 2.23-2.81(m, 12H), 2.84-3.08(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.98-5.17(m, 1H), 6.49-6.68(m, 2H), 6.74-7.09(m, 4H). 40

実施例 54

1-[1-(3-シアナミノプロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)]-4-(4-インドリル)-ピペラジン

0.021 g のシアナミド, 0.1 g の K_2CO_3 および 0.75 ml の DMF の混合物を、80 で 1.5 時間攪拌し、室温で冷却した; その後、0.04 g の化合物 27A を、80 でさらに 6 時間攪拌しながら添加した。室温で冷却した後、反応混合液を、水 (7 ml) で希釈し、0.5 時間攪拌し、ろ過して、沈殿した固体を回収した。これを、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-メタノール中の 2N NH_3 溶液 96: 4) によって精製し、0.025g (56 %) の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.25-1.65(m, 1H), 2.00-2.85(m, 11H), 2.85-3.65(m, 6H), 5.10(b, 1H), 50

5.70(b, 1H), 6.40-6.55(m, 2H), 6.90-7.25(m, 7H), 8.10(s, 1H).

実施例 55

1-(5-クロロ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 1-ベンゾイル-5-クロロ-2-シアノ-1, 2-ジヒドロキノリン (化合物 55A)

表題化合物を、6-メチルキノリンの代わりに5-クロロキノリン(W001/44247) から出発した以外は、化合物 3 2 A について記載されたように調製した(67%)。

¹H-NMR (): 6.13-6.22(m, 2H), 6.51(d, 1H), 6.95(dd, 1H), 7.18-7.51(m, 6H).

b) 5-クロロキノリン-2-カルボン酸 (化合物 55B)

化合物 55Bを、化合物 3 2 A の代わりに化合物 5 5 A を使用した以外は、化合物 3 2 B 10 について記載される様式で得た。粗生成物を、さらなる精製なしで使用した(63%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 6.15-7.01(bs; 1H), 7.60-7.81(m, 2H), 7.92-8.18(m, 2H), 8.48(d, 1H)

c) 5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸 (化合物 55C)

表題化合物を、化合物 1 D の代わりに化合物 5 5 B から出発して、化合物 1 B (工程 e) について記載されるように調製した。粗生成物を、さらなる精製なしで使用し、表題化合物 (78%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz,) : 1.87-2.20(m, 2H), 2.67-2.88(m, 2H), 3.99-4.18(m, 1H), 5.12-5.82(br, 2H), 6.40(d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.97(dd, 1H).

d) 1-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルカルボニル)-4-(4-フルオロ-2- 20 メトキシフェニル)-ピペラジン (化合物 55D)

表題化合物を、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸の代わりに化合物 5 5 C を使用した以外は、化合物 1 D について記載される手順(工程 g)に従って合成した。残渣を、石油エーテル-EtOAc6:4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(79%)を得た。

¹H-NMR (): 1.59-1.71(m, 1H), 2.12-2.28(m, 1H), 2.60-2.82(m, 1H), 2.92-3.12(m, 5H), 3.55-3.96(m, 7H), 4.11-4.23(m, 1H), 4.61-4.74(br, 1H), 6.50-6.78(m, 4H), 6.80-7.04(m, 2H).

e) 1-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メト 30 キシフェニル)-ピペラジン (化合物 55E)

表題化合物を、化合物 1 B について記載される手順(工程 h)に従って合成した。残渣を、石油エーテル-EtOAc 1:1で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(53%)を得た。

¹H-NMR (): 1.40-1.79(m, 1H), 1.81-2.09(m, 1H), 2.24-3.64(m, 13H), 3.84(s, 3H), 4.55-4.91 (br, 1H), 6.31-6.75(m, 4H), 6.77-7.04(m, 2H).

f) 1-(1-シクロヘキサンカルボニル-5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメ 40 チル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 5 5 E から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順(工程 f)に従って合成した。粗生成物を、石油エーテル-酢酸エチル 65:35で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによっ 40 て精製し、表題化合物(67%)を得た。

¹H-NMR (): 0.76-3.49(m, 25H), 3.80(s, 3H), 4.90-5.34(m, 1H), 6.47-6.63(m, 2H), 6.80-6.91(m, 1H), 7.08-7.32(m, 3H).

実施例 56

1-[5-クロロ-1-(4-メトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル]-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物 1 B の代わりに化合物 5 5 E から出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりに4-メトキシベンゾイルクロライドを使用し、1,2-ジクロロメタンの代わりにトルエンを使用し、1時間還流した以外は、実施例 1 の化合物について記載された代替的なアシル化手順(工程 f)に従って合成した。粗生成物を、石油エー 50

テル - 酢酸エチル6: 4で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.94-2.12(m, 1H), 2.13-2.39(m, 1H), 2.44-3.08(m, 12H), 3.79, 3.88 (2s, 6H), 4.89-5.08(br, 1H), 6.51-6.66(m, 3H), 6.72-6.91(m, 4H), 7.11(d, 1H), 7.24-7.39(m, 2H).

実施例57

1-(7-クロロ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

a) 2-プロモメチル-7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物57A)

表題化合物を、6-フルオロ-2-メチルキノリンの代わりに7-クロロ-2-メチルキノリンを使用した以外は、化合物5Aについて記載されたように調製した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(100: 5 ~ 100: 10の勾配の石油エーテル-EtOAc)によって精製し、白色固体として、化合物57A (42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 4.70(s, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.75(d, 1H), 8.10(d, 1H), 8.18(d, 1H).

b) 7-クロロ-2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニルメチル]-キノリン (化合物57B)

表題化合物を、2-クロロメチルキノリンの代わりに化合物57Aを使用した以外は、化合物1D (工程d) について記載されたように調製した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 70: 30) によって精製し、オレンジ色固体として、化合物57B (42.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 2.65-2.85(m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.55-7.80(m, 2H), 8.00-8.20(m, 2H).

c) 1-(7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン (化合物57C)

表題化合物を、化合物1Cの代わりに化合物57Bから出発して、化合物1Bについて報告された手順(工程e)に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル-EtOAc 60: 40) によって精製し、オレンジ色オイルとして、化合物57C (42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 1.32-1.65(m, 1H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.32-2.65(m, 4H), 2.65-2.95 (m), 6.80-7.00(m, 2H).

d) 1-(7-クロロ-1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン

表題化合物を、化合物1Bの代わりに化合物57Cから出発した以外は、実施例1の化合物について記載された代替的なアシル化手順(工程f)に従って合成した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(CHCl_3 -2 N メタノール性アンモニア100: 5)によって精製し、濃厚オイルとして表題化合物 (52.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.75-2.20(m, 12H), 2.20-2.80(m, 9H), 2.80-3.20(m, 4H), 3.92(s, 3H), 4.80-5.20(m, 1H), 6.50-6.70(m, 2H), 6.75-6.95(m, 2H), 7.03-7.25(m, 2H).

実施例58

3-ベンジル-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペリジン(上のTLC Rf ジアステレオマー)

表題化合物を、1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンの代わりに中間体35Bおよび3-ベンジルピペリジン(W097/23458)を使用して、実施例35に記載される方法論を使用して合成した。溶離剤:EtOAc-MeOH 95: 5. 収率: 35%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.82-3.48(m, 28H), 4.88-5.32(m, 1H), 6.85-7.42(m, 9H).

実施例59

3-ベンジル-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペリジン (下の TLC Rf ジアステレオマー)

表題化合物を、化合物 58 の精製の間に下の R f ジアステレオマーとして単離した。溶離剤: EtOAc-MeOH 95: 5. 収率: 13%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.82-1.41(m, 6H), 1.42-2.01(m, 11H), 2.17-3.01(m, 9H), 3.23-3.52(m, 2H), 5.02-5.32(m, 1H), 6.88-7.42(m, 9H).

実施例 60

以下の化合物を、溶媒としてクロロホルムの代わりにジクロロメタンを使用する並列合成様式で、1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンの代わりに適切な塩基性ヘッドを使用した以外は、実施例 35 において記載される方法論を使用して合成した。アルカリ性にした後 CHCl_3 で希釈し、水層を固相抽出 (SPE) カートリッジでろ過することによって除去した。有機層を、真空中で蒸発乾固し、粗生成物を、従来の技術または並列のフラッシュクロマトグラフィー技術 (Biotage からの QUAD3TM) (溶離剤を示す) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した:

10

実施例 60A

1-(4-クロロ-2-*i*-プロポキシフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(4-クロロ-2-*i*-プロポキシフェニル)-ピペラジン (Martin, G. E. et al., J. Med. Chem., 32, 1052-1056, (1989)) から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率: 72.7%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-3.52(m, 31H), 4.41-4.69(m, 1H), 5.05-5.23(m, 1H), 6.80-6.95(m, 3H), 7.05-7.15(m, 4H).

20

実施例 60A1

1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジン (W001/05765) から。

フラッシュクロマトグラフィー溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 8: 2. 収率: 50%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.79-1.99(m, 11H), 2.01-2.18(m, 1H), 2.20-2.81(m, 9H), 2.91-3.18(m, 4H), 4.98-5.21(m, 1H), 6.77-7.01(m, 3H), 7.02-7.25(m, 4H).

実施例 60A2

1-[4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)]-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

30

1-[4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)]-ピペラジン (US 4831031) から。

フラッシュクロマトグラフィー溶離剤: 石油エーテル-EtOAc 1: 1. 収率: 55%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.75-1.88(m, 11H), 1.99-2.08(m, 1H), 2.25-3.01(m, 9H), 3.31-3.82(m, 4H), 5.00-5.37(m, 1H), 6.72(d, 1H), 7.09-7.32(m, 4H); 7.44-7.64 (m, 2H).

実施例 60A3

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-ピペラジン

1-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-ピペラジン から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 6: 4. 収率: 44.8%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-1.87(m, 13H), 1.88-2.21(m, 2H), 2.22-2.81(m, 8H), 2.82-3.21(m, 4H), 4.08(q, 2H), 4.95-5.23(m, 1H), 6.48-6.61(m, 3H), 6.73-6.91(m, 1H), 7.03-7.30(m, 4H).

40

実施例 60A4

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン

1-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-ピペラジン から。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル-EtOAc 6: 4. 収率: 58%.

$^1\text{H-NMR}$ (): 0.85-1.87(m, 13H), 1.88-2.21(m, 2H), 2.22-2.81(m, 8H), 2.82-3.21(m, 4H), 4.08(q, 2H), 4.95-5.23(m, 1H), 6.48-6.61(m, 3H), 6.73-6.91(m, 1H), 7.03-7.30(m, 4H).

50

実施例 60A5

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(7-メトキシ-4-インドリル)-ピペラジン

1-(7-メトキシ-4-インドリル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc-2 N メタノール性アンモニア 8: 2: 0.3.

¹H-NMR (): 0.80-2.80(m, 21H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.90(s, 3H), 5.10(b, 1H), 6.40-6.55(m, 3H), 7.00-7.30(m, 5H), 8.45 (b, 1H).

出発ピペラジンを以下のように得た：

a) 4-アミノ-7-メトキシインドール (化合物 60A5-A)

0.06 g の 4-ニトロ-7-メトキシインドール (N. Roue et al, Heterocycles 43. 263-267), 0.003 g の 10% Pd-C および 8 ml の EtOH の混合液を、30 p. s. i. (206910 パスカル) で、Parr 装置中で水素化した。触媒をろ別し、溶液を、真空中で蒸発乾固させ、表題化合物 (0.04 g、80%) を得た。これを、さらなる精製なしで次の工程において使用した。

¹H-NMR (): 1.65-3.70(b, 2H), 3.85(s, 3H), 6.30(d, 1H), 6.40-6.55(m, 2H), 7.15(dd, 1H), 8.35(b, 1H)

b) 1-(7-メトキシ-4-インドリル)-ピペラジン (化合物 60A5-B)

表題化合物を、化合物 35A13-A の代わりに化合物 60A5-A から出発して、化合物 35A13-B について記載されたように調製した。粗生成物を、CH₂Cl₂-2 N メタノール性アンモニア 90: 10 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (23%) を得た。

¹H-NMR (): 2.65-3.60(m, 9H), 3.90 (s, 3H), 6.40-6.60(m, 3H), 7.15(dd, 1H), 8.40(b, 1H).

実施例 60A6

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-ピラジニル)-ピペラジン

1-(2-ピラジニル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 7: 3. 収率：44%.

¹H-NMR (): 0.80-2.11(m, 12H), 2.12-3.21(m, 9H), 3.22-3.76(m, 9H), 5.05-5.31(m, 1H), 7.03-7.30(m, 4H), 7.82(s, 1H), 8.32(dd, 2H).

実施例 60A7

1-(2-シアノ-4-ニトロフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(2-シアノ-4-ニトロフェニル)-ピペラジン (CA vol. 97, 1982, 109953s) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 1: 1. 収率：64%.

¹H-NMR (): 0.75-2.01(m, 11H), 2.11-2.89(m, 10H), 3.40-3.59(m, 4H), 5.01-5.21(m, 1H), 6.94(d, 1H), 7.03-7.27(m, 4H), 8.24(dd, 1H), 8.43(d, 1H).

実施例 60A8

1-[4-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル)]-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-[4-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル)]-ピペラジン (EP 0189612) から。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 1: 1. 収率：86%.

¹H-NMR (): 0.81-2.01(m, 11H), 2.04-2.21(m, 1H), 2.25-2.87(m, 9H), 3.41-3.66(m, 4H), 4.98-5.28(m, 1H), 6.34(d, 1H), 6.98-7.48(m, 6H).

実施例 60A9

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン

1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン (EP0156443) CA: 104, P12 9918a から。

10

20

30

40

50

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 6 : 4. 収率：86%.

¹H-NMR () : 0.84-2.21(m, 12H), 2.28-2.87(m, 9H), 3.92-3.26(m, 4H), 3.91(s, 3H), 4.99-3.31(m, 1H), 6.88(d, 1H), 7.04-7.35(m, 6H).

実施例 60A10

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)]-ピペラジン

1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)-ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル-EtOAc 1: 1. 収率：45%.

¹H-NMR () : 0.81-2.17(m, 16H), 2.20-2.92(m, 15H), 3.65-4.92(m, 1H), 4.89-5.21(m, 1H), 7.02-7.28(m, 7H), 7.57-7.77(m, 1H).

10

実施例 60A11

1-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-5-イル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン

1-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-5-イル)-ピペラジン (市販) から。

フラッシュクロマトグラフィー：CH₂Cl₂-EtOAc 7 : 3. 収率：45%.

¹H-NMR () : 0.74-2.21(m, 12H), 2.25-2.88(m, 8H), 2.90-3.21(m, 4H), 4.18-4.89(m, 4H), 4.96-5.38(m, 1H), 6.43-6.69(m, 2H), 7.04-7.32(m, 5H).

実施例 60A12

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-ピリジル)-ピペラジン

20

1-(4-ピリジル)-ピペラジンから (Regneir et al. Arznei m. Forsch. 24, 12, 1974)。

フラッシュクロマトグラフィー：CH₂Cl₂-MeOH 9 : 1. 収率：79%.

【0135】

【数1】

¹H-NMR (δ): 0.71-2.02 (m, 11H), 2.04-2.81 (m, 10H), 3.35-3.61 (m, 4H), 5.02-5.21 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.97-7.31 (m, 4H), 8.17 (d, 2H).

30

【0136】

実施例 60A13

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-[4-(6,7-ジメトキシキナゾリニル)]-ピペラジン

1-[4-(6,7-ジメトキシキナゾリニル)]-ピペラジンから (CA 70 68419 (1969))。

フラッシュクロマトグラフィー：EtOAc-MeOH 98 : 2. 収率：81%.

【0137】

【数2】

¹H-NMR (δ): 0.75-1.89 (m, 11H), 1.91-2.12 (m, 1H), 2.19-3.17 (m, 9H), 3.79-4.24 (m, 10H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.39 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

40

【0138】

実施例 61

1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-(1-シクロヘキサンカルボニル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペラジン
a) 1-シクロヘキサンカルボニル-2-メトキシカルボニル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (化合物 61A)

50

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (2.6 g) の無水酢酸 (3.7 ml) 溶液へ、37% HNO_3 (0.94 ml) 溶液及び Ac_2O を滴下した。得られた混合物を 60 で 4 時間攪拌した。その後、その溶液を 200 ml の水へ注ぎ、そして酢酸エチル (2 x 60 ml) で溶出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固した。石油エーテル - EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物 (crude) を精製し、1.8 g の表題化合物 (60%) を得た。

【0139】

【数3】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.89-2.10 (m, 11H), 2.49-2.89 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 5.01-5.18 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 8.03-8.22 (m, 2H).

10

【0140】

b) 2 - ヒドロキシメチル - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (化合物 61B)

0 - 5 にて攪拌した化合物 61A (0.8 g) の無水 THF (15 ml) 溶液へ、THF (1.2 ml) 中の 2 M の LiBH_4 を添加した。次いで、混合物を室温にて 6 時間攪拌した。その後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) で希釈し、 EtOAc (2 x 50 ml) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空中において蒸留した。 CH_2Cl_2 - MeOH 95 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、0.3 g の表題化合物 (62%) を得た。

20

【0141】

【数4】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.48-1.81 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 1H), 4.94-5.41 (bs, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.81-8.01 (m, 2H).

【0142】

c) 2 - ブロモメチル - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (化合物 61C)

化合物 61B (0.3 g)、トリフェニルホスフィン (0.42 g) 及び CBr_4 (0.86 g) の CH_2Cl_2 (40 ml) 溶液を室温にて 12 時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、 CH_2Cl_2 - MeOH 95 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、0.24 g の表題化合物 (60%) を得た。

30

【0143】

【数5】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.65-1.83 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.18-3.42 (m, 2H), 3.55-3.74 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 7.83-8.02 (m, 2H).

40

【0144】

d) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 61D)

化合物 61C (110 mg)、1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン (85 mg) 及び K_2CO_3 の混合物を 30 分間 200 にて加熱した。その後、反応物を H_2O (10 ml) で希釈し、そして EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。

【0145】

混合有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発乾固した。石油エーテル - EtOAc 1 : 1

50

で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、60 mg の表題化合物 (38%) を得た。

【0146】

【数6】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.41-1.71 (m, 1H), 1.91-2.09 (m, 1H), 2.32-3.31 (m, 12H), 3.51-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.52-5.95 (br, 1H), 6.41-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H).

【0147】

10

e) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 61 D から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (47%) を得た。

【0148】

【数7】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.70-3.12 (m, 23H), 3.13-3.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.82-5.03 (m, 1H), 6.42-6.71 (m, 1H), 6.72-6.98 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 1H), 8.03-8.21 (m, 2H).

20

【0149】

実施例 62

溶媒としてクロロホルムの代わりにジクロロメタンを用い且つ 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンの代わりに適当な塩基性ヘッド (basic head) を用いる並行合成方式 (parallel synthesis fashion) である以外は、実施例 35 に記載された方法論を用いて以下の化合物を合成した。アルカリ性にし、 CH_2Cl_2 で希釈した後、固相抽出 (SPE) カートリッジ上で濾過することによって水層を取り除いた。有機層を乾燥するまで真空下において蒸留し、そして慣用技術を用いたフラッシュクロマトグラフィー又は並行フラッシュクロマトグラフィー技術 (Biotage からの QUA D3TM) (示された溶出液) によって、粗生成物を精製した:

30

実施例 62 A

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - エチル - 4 - インドリル) - ピペラジン

1 - (1 - エチル - 4 - インドリル) - ピペラジンから。

フラッシュクロマトグラフィー: 石油エーテル - EtOAc 8 : 2。

【0150】

【数8】

40

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.80-1.88 (m, 14H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.21-2.95 (m, 9H), 2.96-3.42 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 2H), 6.95-7.32 (m, 7H).

【0151】

出発ピペラジンを以下のように得た。

【0152】

a) 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (1 - エチル - 4 - インドリル) - ピペラジン (化合物 62 A - A)

アセチルクロライドの代わりにエチルブロミドを用いて、実施例 35 A 25 - A に記載

50

されるように、表題化合物を調製した。

【 0 1 5 3 】

b) 1 - (1 - エチル - 4 - インドリル) - ピペラジン (化合物 6 2 A - B)

化合物 3 5 A 2 5 - B の代わりに化合物 6 2 A - A を用いて、実施例 3 5 A 2 5 - B に記載されるように、表題化合物を調製した。

【 0 1 5 4 】

【 数 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.42 (t, 3H), 3.12-3.33 (m, 8H), 4.15 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.99-7.20 (m, 3H).

10

【 0 1 5 5 】

実施例 6 2 A 1

1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (tetrahydroquino-line) - 2 - イルメチル) - ピペラジン

1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) - ピペラジンから (C A 2 1 8 8 4 8 4) 。

【 0 1 5 6 】

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 7 : 3 。 収率：63% 20

【 0 1 5 7 】

【 数 1 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.78-1.99 (m, 11H), 2.00-2.21 (m, 1H), 2.22-2.95 (m, 13H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.92-5.21 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 1H), 6.98-7.24 (m, 5H), 7.31-7.48 (m, 1H).

【 0 1 5 8 】

30

実施例 6 2 A 2

1 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

1 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン (U S 5 8 5 9 0 1 4) から

【 0 1 5 9 】

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 8 : 2 。 収率：65%。

【 0 1 6 0 】

【 数 1 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.79-3.42 (m, 25H), 3.87 (s, 3H); 4.88-5.38 (m, 1H), 6.71-6.97 (m, 3H), 7.04-7.31 (m, 4H).

40

【 0 1 6 1 】

実施例 6 2 A 3

1 - (4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

1 - (4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル) - ピペラジンから。

【 0 1 6 2 】

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 8 : 2 。 収率：58%。 50

【 0 1 6 3 】

【 数 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.79-1.18 (m, 11H), 1.19-2.20 (m, 1H), 2.22-2.84 (m, 9H), 2.8&3.24 (m, 4H),
4.05 (q, 2H), 4.98-5.28 (m, 1H), 6.69-6.90 (m, 3H), 7.08-7.38 (m, 4H).

【 0 1 6 4 】

実施例 6 2 A 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - i - プロポキシフェニル) - ピペラジン 10
1 - (4 - フルオロ - 2 - i - プロポキシフェニル) - ピペラジン (E P 1 0 2 9 8
5) から。

【 0 1 6 5 】

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 8 : 2 。 収率 : 5 8 % 。

【 0 1 6 6 】

【 数 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.78-1.92 (m, 16H), 1.93-2.17 (m 2H), 2.18-2.76 (m, 9H), 2.77-3.34 (m, 4H),
4.48-4.62 (m, 1H), 5.03-5.28 (m, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 6.7&6.84 (m, 1H), 7.05-7.30 (m,
4H). 20

【 0 1 6 7 】

実施例 6 2 A 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (7 - メチル - 4 - インドリル) ピペラジン
1 - (7 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジンから。

【 0 1 6 8 】

フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 7 : 3 。 収率 : 5 4 % 。

【 0 1 6 9 】

【 数 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.81-1.82 (m, 11H), 1.83-2.04 (m, 1H), 2.34-2.99 (m, 12H), 3.00-3.42 (m, 4H),
5.01-5.31 (m, 1H), 6.41-6.61 (m, 2H), 6.83-7.93 (m, 1H), 7.05-7.34 (m, 5H), 8.06-8.27 (br,
1H). 30

【 0 1 7 0 】

出発ピペラジンは以下のように得られた：

a) 4 - アミノ - 7 - メチルインドール (化合物 6 2 A 5 - A)

2 - メチル - 4 - ニトロインドールの代わりに 7 - メチル - 4 - ニトロインドール (
J . B e r g m a n e t a l , T e t r a h e d r o n 4 6 , 6 0 8 5 - 6 1 1 2 40
(1 9 9 0)) を用い、実施例 3 5 A 1 に記載された方法論を用い、表題化合物を合成し
た。収率 : 9 1 % 。

【 0 1 7 1 】

【 数 1 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2.46 (s, 3H), 3.69-4.02 (br, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H),
7.14 (dd 1H), 8.01-8.13 (br, 1H).

【 0 1 7 2 】

b) 1 - (7 - メチル - 4 - インドリル) - ピペラジン (化合物 6 2 A 5 - B) 50

化合物 3 5 A 1 - A の代わりに化合物 6 2 A 5 - A を用いて、実施例 3 5 A 1 (工程 b) に記載される方法論を用いて、表題化合物を合成した。C H ₂ C l ₂ - 2 N メタノール性アンモニア (m e t h a n o l i c a m m o n i a) 9 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (6 0 %) を得た。

【 0 1 7 3 】

【 数 1 6 】

¹H-NMR (δ): 2.47 (s, 3H), 2.99-3.35 (m, 9H), 6.45-6.52 (m 2H), 6.87 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 8.03-8.18 (br, 1H).

10

【 0 1 7 4 】

実施例 6 2 A 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ピペリジン
4 - (2 - メトキシフェノキシ) - ピペリジンから。

【 0 1 7 5 】

フラッシュクロマトグラフィー : 石油エーテル - E t O A c 6 : 4 。 収率 : 4 8 % 。

【 0 1 7 6 】

【 数 1 7 】

¹H-NMR (δ): 0.75-3.43 (m, 25H), 3.81 (s, 3H), 4.08-4.32 (m, 1H), 5.06-5.22 (m, 1H), 6.81-7.00 (m, 4H), 7.11-7.28 (m, 4H).

20

【 0 1 7 7 】

実施例 6 3

1 - [6 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 3 4 の化合物の代わりに実施例 5 1 の化合物から出発し且つフェニルボロニックアシッドの代わりに 5 - アセチルチオフエン - 2 - ボロニックアシッドを用いる以外は、実施例 4 7 の化合物について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。フラッシュクロマトグラフィー : 石油エーテル - E t O A c 3 : 7 。 収率 : 4 8 % 。

30

【 0 1 7 8 】

【 数 1 8 】

¹H-NMR (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.55 (s, 3H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.85-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.05-7.40 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.68 (d, 1H).

【 0 1 7 9 】

実施例 6 4

1 - [1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (tetrahydroquinoline) - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 3 4 の化合物の代わりに実施例 5 1 の化合物から出発し且つフェニルボロニックアシッドの代わりに 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロニックアシッドを用いた以外は、実施例 4 7 の化合物について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。収率 4 8 % 。

40

【 0 1 8 0 】

【数 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.30 and 2.43 (2s, 6H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.80-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H).

【0 1 8 1】

実施例 6 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

a) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルカルボニル) - ピペラジン (化合物 6 5 A) 10

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (U S 4 4 6 1 8 9 6) を用い、且つ 1 - (4 - インドリル) - ピペラジンの代わりに 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンを用いた以外は、化合物 1 D (工程 g) について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。C H ₂ C l ₂ - E t O A c 8 : 2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (7 2 %) を得た。

【0 1 8 2】

【数 2 0】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.60-1.85 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.60-3.40 (m, 7H), 3.65-4.05 (m, 7H), 4.20-4.35 (m, 1H), 6.50-6.75 (m, 4H), 6.80-7.20 (m, 2H). 20

【0 1 8 3】

b) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 6 5 B)

化合物 6 5 A を用いる以外は、化合物 1 B (工程 h) について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 5 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (8 1 %) を得た。

【0 1 8 4】

【数 2 1】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.40-1.75 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.35-3.80 (m, 13H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.30-6.50 (m, 2H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 2H). 30

【0 1 8 5】

c) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 6 5 B から出発する以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従って、表題化合物を合成した。収率 1 0 0 % . 40

【0 1 8 6】

【数 2 2】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.80-3.30 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-7.15 (m, 4H).

【0 1 8 7】

実施例 6 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン 50

ノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
 a) c i s - 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルカルボニル) - ピペラジン (化合物 6 6 A)

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに c i s - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸 (相当するメチルエステルから、M e O H 中の a q . N a O H で加水分解することによって得られる (US 5616586)) を用い、且つ 1 - (4 - インドリル) - ピペラジンの代わりに 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンを用いる以外は、化合物 1 D (工程 g) について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (72%) を得た。

【0188】

【数23】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.30-2.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.90-4.50 (m, 14H), 6.55-7.25 (m, 7H).

【0189】

b) c i s - 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 6 6 B)

化合物 6 6 A を用いる以外は、化合物 1 B (工程 h) について記載された手順に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (77%) を得た。

【0190】

【数24】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.20-2.00 (m, 5H), 2.30-3.75 (m, 12H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.45-6.70 (m, 4H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

【0191】

c) c i s - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 6 6 B から出発する以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。収率 100%。

【0192】

【数25】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.80-3.30 (m, 27H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 4H).

【0193】

実施例 67

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
 a) 2 , 8 - ジメチルキノリン (化合物 6 7 A)

4 - トリフルオロメチルアニリンの代わりに 2 - メチルアニリンを用いる以外は、化合物 2 5 A について報告されたように、表題化合物を合成した。フラッシュクロマトグラフィー：石油エーテル - E t O A c 92 : 8。収率：38%。

【0194】

10

20

30

40

50

b) 8 - メチル - 2 - ホルミルキノリン (化合物 67B)

SeO₂ (6.66 g) 及び化合物 67A (3.87 g) の EtOH (40 ml) 懸濁液を 24 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過で取り除き (filtered off)、溶媒を真空下で蒸発させ、そして粗生成物を 2N HCl (50 ml) 及び THF (200 ml) に溶解し、1 時間攪拌した。その後、混合物を水で希釈し、NaHCO₃ を用いてアルカリ性にし、そして EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、そして蒸発乾固し、更なる精製を行うことなく次の工程において使用する表題化合物を得た。収率 48%。

【0195】

c) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (8 - メチルキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 67C)

実施例 35A に記載されたのと同じ方法論を用いて、化合物 35A - B 及び 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンの代わりに化合物 67B を用いて、表題化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。収率 : 62%。

【0196】

d) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (8 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 67D)

化合物 1C の代わりに化合物 67C から出発して、化合物 1B (手順 e) について記載されたとおりに、表題化合物を調製した。石油エーテル - EtOAc 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (54%) を得た。

【0197】

e) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 8 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

トルエン中で還流攪拌し、化合物 1B の代わりに化合物 67D から出発する以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - EtOAc 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (80%) を得た。

実施例 68A

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

2 - ピロールカルボン酸 (0.109 g) の CH₂Cl₂ (1 ml) 懸濁液へ、シリンジを通して、2.5 M 塩化オキサリル CH₂Cl₂ 溶液 (2 ml) を添加し、30 分後、0.020 ml の DMF を添加した。18 時間室温にて攪拌した後、溶液を蒸留した (t = 40 ; p = 77000 パスカル)。塩化オキサリルの完全な除去を確認するために、CH₂Cl₂ を添加した後、蒸留の操作を 2 回繰り返した。残渣を 1.85 ml の CH₂Cl₂ 中に溶解し、そして化合物 1B (0.084 g) 及び 4 当量のポリマー支持 DIPEA (4 eq. of polymer supported DIPEA) の懸濁液へ添加した。18 時間攪拌した後、混合物を濾過し、ポリマー支持 DIPEA を取り除き、そのようにして得られた溶液を陽イオン交換樹脂 (Mega Bond Elut (登録商標), Bonded Phase SCX) 上で濾過し、NH₃ の MeOH 溶液 (約 3%) で洗浄し、所望の溶出フラクションを蒸留した。CH₂Cl₂ - MeOH 99.5 : 0.5 ~ 90 : 10 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物を得た。

【0198】

10

20

30

40

【数 2 6】

$$[M+H]^+ = 440.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz, δ): 1.60-1.75 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.40-2.78 (m, 7H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 5.88-5.94 (br, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.81-6.86 (br, 1H), 6.90-7.15 (m, 5H) 7.19-7.24 (br, 1H), 7.25-7.31 (br, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H), 11.73 (br, 1H).

【0 1 9 9】

10

2 - ピロールカルボン酸の代わりに適当なカルボン酸を用いて、同様の方法において、以下の化合物を合成した。必要な場合、樹脂上で濾過した後、フラッシュクロマトグラフィーによる更なる精製を行った。(溶出液: CH_2Cl_2 - MeOH グラディエント 99 : 5 : 0.5 ~ 90 : 10)。400 MHz にて、DMSO 中で、NMR スペクトルを記録した。

実施例 6 8 A 1

1 - [1 - (4 - ジメチルアミノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 0 0】

【数 2 7】

20

$$[M+H]^+ = 494.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.73-1.85 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.00 3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.92-11.03 (br, 1H).

【0 2 0 1】

実施例 6 8 A 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 30

$$[M+H]^+ = 465.3$$

実施例 6 8 A 3

1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 0 2】

【数 2 8】

$$[M+H]^+ = 476.2$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.63-1.75 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.00-3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.92-11.03 (br, 1H).

40

【0 2 0 3】

実施例 6 8 A 4

1 - [1 - (2 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 0 4】

50

【数 2 9】

$$[M+H]^+ = 485.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.51-1.70 (m, 1H), 2.20-2.83 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 5.04-5.16 (m, 1H), 6.26-6.44 (m, 2H), 6.71-7.60 (m, 11H), 10.92-11.03 (br, 1H).

【0 2 0 5】

実施例 6 8 A 5

1 - [1 - 4 - クロロベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イ
ルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン 10

【0 2 0 6】

【数 3 0】

$$[M+H]^+ = 485.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.61-1.77 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.29-2.81 (m, 8H), 2.97-3.17, (m, 4H), 4.71-4.88 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.56-6.69 (m, 1H), 6.86-7.08 (m, 4H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 10.94-11.01 (br, 1H).

20

【0 2 0 7】

実施例 6 8 A 6

1 - [1 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 0 8】

【数 3 1】

$$[M+H]^+ = 485.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.65-1.76 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.32-2.84 (m, 8H), 3.01-3.16 (m, 4H), 4.74-4.81 (m, 1H), 6.56-6.41 (m, 2H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.86-7.09 (m, 4H), 7.16-7.35 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 2H), 10.95-11.04 (br, 1H).

30

【0 2 0 9】

実施例 6 8 A 7

1 - [1 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 1 0】

【数 3 2】

$$[M+H]^+ = 495.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.16-2.86 (m, 9H), 3.01-3.19 (m, 4H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.66-6.84 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 2H), 10.94-11.02 (br, 1H).

40

【0 2 1 1】

実施例 6 8 A 8

1 - (1 - シクロプロピルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

50

【 0 2 1 2 】

【 数 3 3 】

 $[M+H]^+ = 415.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.76-1.05 (m, 4H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H),
2.24-2.79 (m, 8H), 2.97-1.13 (m, 4H), 4.79-4.96 (m, 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.86-7.40 (m,
7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

【 0 2 1 3 】

10

実施例 6 8 A 9

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチルプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 1 4 】

【 数 3 4 】

 $[M+H]^+ = 417.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.14 (d, 6H), 1.37-1.56 (m, 1H), 1.2.07-2.17 (m, 1H), 2.24-2.71 (m, 8H), 2.96
3.15 (m, 5H), 4.84-4.98 (m, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.91-7.06 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H),
0.91-11.03 (br, 1H).

20

【 0 2 1 5 】

実施例 6 8 A 1 0

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 1 6 】

【 数 3 5 】

 $[M+H]^+ = 419.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.46-1.64 (m, 1H), 2.11-2.73 (m, 9H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.92 (s,
2H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 2H), 6.90-7.11 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.31-7.44
(m, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H).

30

【 0 2 1 7 】

【 数 3 6 】

 $[M+H]^+ = 429.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.21- -0.04 (m, 1H), 0.03-0.11 (m, 1H), 0.25-0.45 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 1H),
1.41-1.58 (m, 1H), 2.06-2.35 (m, 4H), 2.42-2.70 (m, 7H), 3.00-3.14 (m, 4H), 4.81-5.02 (m,
1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.11-7.34 (m, 5H), 10.91-11.00 (br, 1H).

40

【 0 2 1 8 】

実施例 6 8 A 1 1

1 - (2 - シクロプロピルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イ
ルメチル) - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン

実施例 6 8 A 1 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ

50

トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン

【 0 2 1 9 】

【 数 3 7 】

$[M+H]^+ = 431.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.9 (s, 6H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.85-2.48 (m, 8H), 2.55-3.75 (m, 4H), 2.98-3.15 (m, 4H), 4.85-5.04 (m, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

10

【 0 2 2 0 】

実施例 6 8 A 1 3

1 - (2 - フロイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【 0 2 2 1 】

【 数 3 8 】

$[M+H]^+ = 441.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.51-2.80 (m, 7H), 2.90-3.15 (m, 4H), 4.75-4.88 (m, 1H), 6.23-6.61 (m, 4H), 6.81-7.15 (m, 5H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.60-6.70 (m, 1H), 10.94-11.02 (br, 1H).

20

【 0 2 2 2 】

実施例 6 8 A 1 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 2 3 】

【 数 3 9 】

$[M+H]^+ = 442.2$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.54-1.73 (m, 1H), 2.25-2.51 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 7H), 3.12-3.31 (m, 4H), 4.80-5.05 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 3H), 6.80-7.31 (m, 8H), 10.96-11.04 (br, 1H).

30

【 0 2 2 4 】

実施例 6 8 A 1 5

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - テトラヒドロフリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン

$[M+H]^+ = 445.3$

40

実施例 6 8 A 1 6

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - テトラヒドロフリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

$[M+H]^+ = 445.3$

【 0 2 2 5 】

【数 4 0】

$$[M+H]^+ = 445.3$$

¹H-NMR (δ): 1.34-2.41 (m, 9H), 2.51-2.70 (m, 5H), 2.98-3.15 (m, 4H), 3.61-3.82 (m, 2H), 4.53-4.82 (m, 2H), 6.28-6.48 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 5H), 10.95-11.03 (br, 1H).

【0 2 2 6】

実施例 6 8 A 1 7

10

1 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 2 7】

【数 4 1】

$$[M+H]^+ = 445.4$$

¹H-NMR (δ): 0.85 (s, 9H), 1.39-1.52 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 5H), 2.98-3.12 (m, 4H), 4.81-4.97 (m, 1H), 6.28-6.39 (m, 2H), 6.83-7.03 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 5H), 10.89-11.01 (br, 1H).

20

【0 2 2 8】

実施例 6 8 A 1 8

1 - [1 - (2 - アセトキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 2 9】

【数 4 2】

$$[M+H]^+ = 447.3$$

¹H-NMR (δ): 1.41-1.54 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 3H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 5H), 3.01-3.17 (m, 4H), 4.68-4.85 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 2H), 6.26-6.45 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 2H), 7.04-7.46 (m, 5H), 10.91-11.03 (br, 1H).

30

【0 2 3 0】

実施例 6 8 A 1 9

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - チエニルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

【0 2 3 1】

【数 4 3】

40

$$[M+H]^+ = 457.2$$

¹H-NMR (δ): 1.56-1.75 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 6H), 3.02-3.19 (m, 4H), 4.81-4.94 (m, 1H), 6.26-6.48 (m, 2H), 6.81-7.11 (m, 6H), 7.12-7.38 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 1H), 10.98-11.05 (br, 1H).

【0 2 3 2】

実施例 6 8 A 2 0

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - チエニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -

50

テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 3 3 】

【 数 4 4 】

$[M+H]^+ = 457.2$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.58-1.76(m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 4.76-4.82 (m, 1H), 6.30-6.48 (m, 2H), 6.68-6.81 (m, 2H), 6.84-7.12 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 10.95-11.00 (br, 1H).

10

【 0 2 3 4 】

実施例 6 8 A 2 1

1 - [1 - (2 - シクロヘキシルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

$[M+H]^+ = 471.3$

実施例 6 8 A 2 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 3 5 】

20

【 数 4 5 】

$[M+H]^+ = 519.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.68-1.78 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 8H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.78-7.16 (m, 3H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.48-7.68 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.16-8.24 (m, 1H), 10.93-11.02 (br, 1H).

【 0 2 3 6 】

実施例 6 8 A 2 3

30

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 3 7 】

【 数 4 6 】

$[M+H]^+ = 519.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.60-1.78 (m, 1H), 2.18-2.35 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.76-2.81 (m, 3H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.77-4.91 (m, 1H), 6.26-6.50 (m, 2H), 6.87-7.13 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 10.95-11.02 (br, 1H).

40

【 0 2 3 8 】

実施例 6 8 A 2 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - フェニルプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 3 9 】

【 数 4 7 】

$$[M+H]^+ = 479.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.35-1.53 (m, 1H), 2.05-2.37 (m, 4H), 2.51-2.69 (m, 5H), 2.71-2.90 (m, 4H),
2.93-3.15 (m, 4H), 4.73-4.97, (m, 1H), 6.31-6.48 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 12H), 10.90-11.00
(br, 1H).

【 0 2 4 0 】

実施例 6 8 A 2 5

10

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
[M + H] ⁺ = 4 8 1 . 2

実施例 6 8 A 2 6

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【 0 2 4 1 】

【 数 4 8 】

$$[M+H]^+ = 481.2$$

20

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.68-1.87 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.53-2.69 (m, 4H),
2.71-2.77 (m, 3H), 3.04-3.14 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.28-6.49 (m, 2H),
6.58-6.76 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.19-7.26 (m,
4H), 10.98-11.05 (br, 1H).

【 0 2 4 2 】

実施例 6 8 A 2 7

1 - [1 - (4 - フルオロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリ
ン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

30

【 0 2 4 3 】

【 数 4 9 】

$$[M+H]^+ = 483.3$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.35-1.51 (m, 1H), 2.07-2.39 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H),
3.57 (s, 2H), 3.59-3.83 (m, 2H), 4.79-4.93 (m, 1H), 6.27-6.43 (m, 2H), 6.87-7.36 (m, 11H),
10.93-11.01 (br, 1H).

【 0 2 4 4 】

40

実施例 6 8 A 2 8

1 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリ
ン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【 0 2 4 5 】

【数 5 0】

$$[M+H]^+ = 487.2$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.47-1.62 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.29-2.48 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.82-7.11 (m, 4H), 7.12-7.31 (m, 5H), 10.94-11.00 (br, 1H).

【0 2 4 6】

実施例 6 8 A 2 9

10

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メトキシフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

【0 2 4 7】

【数 5 1】

$$[M+H]^+ = 495.2$$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.45-1.58 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.52-2.73 (m, 3H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.81-4.50 (m, 1H), 6.29-6.48 (m, 2H), 6.76-7.04 (m, 5H), 7.10-7.28 (m, 6H), 10.94-10.99 (br, 1H).

20

【0 2 4 8】

実施例 6 8 A 3 0

1 - [1 - (4 - クロロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 499.3$$

実施例 6 8 A 3 1

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン] - 2 - イルメチル] - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 533.3$$

30

実施例 6 8 A 3 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 452.3$$

実施例 6 8 A 3 3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 452.3$$

実施例 6 8 A 3 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 452.3$$

40

実施例 6 8 A 3 5

1 - [1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 (4 - インドリル) - ピペラジン

$$[M+H]^+ = 470.3$$

実施例 6 8 A 3 6

1 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

【0 2 4 9】

50

【数 5 2】

$[M+H]^+ = 431.3$

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.21 (s, 9H), 1.43-1.50 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.82-7.02 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 4H), 10.95-11.01 (br, 1H).

【0 2 5 0】

実施例 6 8 A 3 7

10

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (3 - ピリジル) - アセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 466.3$

実施例 6 8 A 3 8

1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 500.3$

実施例 6 8 A 3 9

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (2 - チエニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 471.2$

20

実施例 6 8 A 4 0

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (3 - チエニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 471.3$

実施例 6 8 A 4 1

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [3 - (3 - ピリジルプロピオニル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 480.3$

実施例 6 8 A 4 2

30

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 481.3$

実施例 6 8 A 4 3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - [2 - (4 - メトキシフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 495.3$

実施例 6 8 A 4 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルメトキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 495.3$

40

実施例 6 8 A 4 5

1 - [1 - [2 - (2 - クロロフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 499.2$

実施例 6 8 A 4 6

1 - { 1 - [2 - (N - ベンゾイル - N - メチル) - アミノアセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M+H]^+ = 522.3$

実施例 6 8 A 4 7

50

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (1 - メチル - 3 - インドリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン
 $[M + H]^+ = 504.3$

実施例 6 8 A 4 8

1 - [1 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニルアセチル)] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 508.3$

実施例 6 8 A 4 9

1 - [1 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン
 $[M + H]^+ = 509.3$

10

実施例 6 8 A 5 0

1 - [1 - [2 - (2 - クロロフェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 515.3$

実施例 6 8 A 5 1

1 - [1 - [2 - (4 - クロロフェノキシアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 515.3$

実施例 6 8 A 5 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - モルホリノ - 5 - ピリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 537.3$

20

実施例 6 8 A 5 3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - メチル - 4 - イソオキサゾリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 456.2$

実施例 6 8 A 5 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (5 - オキソ - 2 - ピロリジニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 472.3$

30

実施例 6 8 A 5 5

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - ピペリジノスルホニル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 5 6

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - モルホリノスルホニル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 5 7

1 - (4 - インドリル) - 4 - { 1 - [1 - (p - トリルスルホニル) - 3 - ピロリルカルボニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - ピペラジン

40

実施例 6 8 A 5 8

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 5 - ジメチルスルファモイル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 562$

実施例 6 8 A 5 9

1 - (4 - インドリル) - 4 - { 1 - [2 - メチル - 5 - (1 - ピロリジニルスルファモイル) - 3 - フロイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル } - ピペラジン

$[M + H]^+ = 588$

実施例 6 8 A 6 0

50

1 - [(1 - アダマンチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 1

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - フェノキシプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 2

1 - (4 - インドリル) - 1 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フルオロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン 10

実施例 6 8 A 6 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 5

1 - [1 - (2 - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 6

1 - (4 - インドリル) - 1 - [1 - (4 - フェニルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 20

実施例 6 8 A 6 7

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 8

1 - [1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 6 8 A 6 9

1 - [1 - (4 - エトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 6 8 A 7 0

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 30

実施例 6 8 A 7 1

1 - [1 - [(N - ベンジル - N - メタンスルホニル) - 2 - アミノアセチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 6 8 A 7 2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - (S) - 5 - オキソピロリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 4 5 8 . 2

実施例 6 8 A 7 3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - (R) - 5 - オキソピロリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 4 5 8

実施例 6 9

一般法

化合物 1 B の溶液へ適当なアミン (1 当量) の無水 T H F (5 m l) 溶液を添加し (このとき、シリンジを通して添加した) 、磁気攪拌しながら、室温にて、窒素雰囲気下において、そのまま又は約 1 m l の無水 T H F に溶解したイソシアネートを添加した。反応混合物を室温にて又は還流しながら 2 0 ~ 5 0 時間反応させ、次いで、陽イオン樹脂 (M e 50

g a B o n d E l u t (登 録 商 標) , B o n d e d P h a s e S C X) 上 で 濾 過 し、アルカリ性でない不純物を取り除くために、 CH_2Cl_2 - MeOH 1 : 1 で洗淨し、次いで 3 % NH_3 MeOH 溶液により表題の生成物を回収した。必要な場合、フラッシュクロマトグラフィーによる精製を更に行った (溶出液 : 99 . 5 : 0 . 5 ~ 90 : 10 の CH_2Cl_2 - MeOH グラディエント) 。

【 0 2 5 1 】

上記の手順に従って、以下の化合物を合成した :

実施例 6 9 A

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

10

[M + H] ⁺ = 480 . 2

実施例 6 9 A 1

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (3 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 480 . 2

実施例 6 9 A 2

1 - [1 - (4 - フルオロアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 484 . 3

実施例 6 9 A 3

20

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 480 . 3

実施例 6 9 A 4

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 S) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 494 . 4

実施例 6 9 A 5

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン (ジアステレオアイソマー A)

30

[M + H] ⁺ = 494 . 4

実施例 6 9 A 6

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ((1 R) - 1 - フェニルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン (1 : 1 ジアステレオアイソマー混合物)

[M + H] ⁺ = 494 . 3

実施例 6 9 A 7

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (1 - メチルエチルアミノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン

40

[M + H] ⁺ = 432 . 3

実施例 6 9 A 8

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - メチルアミノチオカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 420 . 2

実施例 6 9 A 9

1 - (1 - ベンジルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

[M + H] ⁺ = 480 . 3

実施例 6 9 A 10

50

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - フェニルエチルアミノカルボニル) - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
[M + H]⁺ = 494 . 3

実施例 69A11

1 - (4 - インドリル) - 4 - (1 - ベンチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ
トラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン
[M + H]⁺ = 460 . 3

実施例 69A12

1 - [1 - (1 , 1 - ジメチルエチルアミノカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン
[M + H]⁺ = 446 . 3

10

実施例 69A13

1 - (4 - インドリル) - 4 - [(4 - メトキシフェニルアミノカルボニル) - 1 , 2
, 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 68A14

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メトキシフェニルメチルアミノカルボニル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 70

塩化スルホニルを 1 . 85 ml の CH₂Cl₂ 中に溶解し、そして化合物 1 B 及び 4 当量
のポリマー支持 D I P E A の懸濁液へ添加した。18 時間攪拌した後、混合物を濾過し、
ポリマー支持 D I P E A を取り除き、このようにして得られた溶液を陽イオン交換樹脂 (20
M e g a B o n d E l u t (登録商標), B o n d e d P h a s e S C X) 上で
濾過し、NH₃ の M e O H 溶液 (約 3 %) で洗浄し、所望の溶出フラクションを蒸留した
。99 . 5 : 0 . 5 ~ 90 : 10 の CH₂Cl₂ - M e O H グラディエントで溶出するフ
ラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物を得た。

【0252】

上記の手順に従って、以下の化合物を合成した：

実施例 70A

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ
ドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
[M + H]⁺ = 487 . 2

30

実施例 70A1

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
[M + H]⁺ = 493 . 7

実施例 70A2

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 70A3

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3
, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

40

実施例 70A4

1 - [1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 70A5

1 - [1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
リン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン

実施例 70A6

1 - (4 - インドリル) - 4 - [1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ
ドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

50

$[M + H]^+ = 501.2$

実施例 7 1

この手順は、tert - ブトキシカルボニル部分を含む酸を用いて化合物 1 B をアシル化するのに有用である。

【0253】

化合物 1 B (100 mg、1 当量)、適当な酸 (1.5 当量) 及び 4 DMA P (10.5 mg、0.3 当量) の無水 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液へ、DCC (870 μ l の 1 M 溶液、3 当量) を、シリンジを通して、室温にて攪拌しながら、窒素雰囲気下において、添加した。少なくとも 18 時間後、ジシクロヘキシルウレア副産物が沈殿した。反応混合物を MeOH 中に溶解し、そしてこの溶液を陽イオン樹脂 (Mega Bond Elut (登録商標), Bonded Phase SCX) を通して溶出し、 NH_3 の MeOH 溶液 (約 3%) で洗浄した。必要な場合、更なる精製をフラッシュクロマトグラフィー (99.5 : 0.5 ~ 90 : 10 の CH_2Cl_2 - MeOH グラディエント) によって行った。

10

【0254】

上記手順に従って、実施例 7 1 の以下の化合物を合成した：

実施例 7 1 A

1 - (1 - tert - ブトキシカルボニルアミノアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

$[M + H]^+ = 504.5$

20

実施例 7 1 A 1

1 - [1 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

$[M + H]^+ = 518.3$

実施例 7 1 A 2

1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - インドリル - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 7 1 A 3

1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

30

実施例 7 1 A 4

1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 R - ピロリジン - 2 - イルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン

実施例 7 1 A 5

1 - [1 - (1 - tert - ブトキシカルボニル - 2 S - ピロリジン - 2 - イルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - インドリル) - ピペラジン。

40

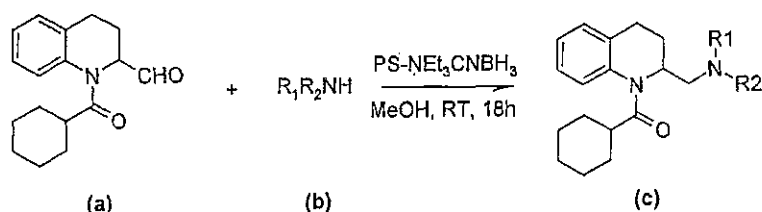
【0255】

実施例 7 2

一般法：

【0256】

【化 10】



【0257】

10

適当なアミン（1.2当量）のMeOH（1.5ml）溶液及び化合物35A-B（100mg、1当量）のMeOH（1.5ml）溶液を、連続して、シリンジを通して、ポリマー支持NEt₃CNBH₃（317mg、2当量、2.32mmol/g）へ、窒素雰囲気下において、添加した。18時間、室温にて攪拌した後、ポリマー支持NEt₃CNBH₃を濾過によって取り除き、そして濾過物を陽イオン交換樹脂（Mega Bond Elut（登録商標）、Bonded Phase SCX）上で精製し、CH₂Cl₂-MeOH 1:1で洗浄してアルカリ性でない不純物を取り除き；次いで、3%のNH₃ MeOH溶液で洗浄し、所望の生成物を得た。溶媒を蒸発させ、そして残渣をCH₂Cl₂（5ml）中に溶解し、そしてポリマー支持NCO（250mg、1.51mmol/g）を用いて処理した（taken up）。2時間後、濾過によって樹脂を取り除き、そして溶媒を蒸発させた。必要な場合、更なる精製をフラッシュクロマトグラフィー（99:1~90:10のCH₂Cl₂-MeOHグラディエント）によって行った。

20

【0258】

上記手順に従って、実施例72の以下の化合物を合成した。

実施例72A

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシベンジル)-ピペリジン

実施例72A1

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2,6-ジメチルフェニル)-ピペリジン

30

実施例72A2

2-(4-クロロフェニル)-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペリジン

実施例72A3

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-フェニルピペリジン

実施例72A4

4-ベンゾイル-1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-ピペリジン

実施例72A5

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン

40

実施例72A6

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-ピペラジン

実施例72A7

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-ピペラジン

実施例72A8

1-(1-シクロヘキサンカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-

50

イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン

実施例 7 2 A 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - シアノ - 2 - ピリジル) ピペラジン

実施例 7 2 A 1 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン

実施例 7 2 A 1 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - エチルフェニル) ピペラジン

10

実施例 7 2 A 1 2

1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 1 3

1 - (2 - シアノフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 1 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 1 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - メチルチオフェニル) ピペラジン

20

実施例 7 2 A 1 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 1 7

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピペラジン

実施例 7 2 A 1 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン

30

実施例 7 2 A 1 9

1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 2 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) ピペラジン

実施例 7 2 A 2 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - メチルフェニル) ピペラジン

40

実施例 7 2 A 2 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 2 3

1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 2 4

1 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 2 5

50

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 2 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 3 6 . 2

実施例 7 2 A 2 7

1 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 6 0 . 2

10

実施例 7 2 A 2 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 3 4 . 0 3

実施例 7 2 A 2 9

1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 6 6 . 2

実施例 7 2 A 3 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - メチルフェニル) - ピペラジン

20

[M + H]⁺ = 4 3 2

実施例 7 2 A 3 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 5 3 1

実施例 7 2 A 3 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 8 7

30

実施例 7 2 A 3 3

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 5 2 1

実施例 7 2 A 3 4

1 - (5 - シアノ - 2 - ピリジル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 4 4

実施例 7 2 A 3 5

40

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メチル - 4 - キノリニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 8 3 . 0 5

実施例 7 2 A 3 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - ベンジル - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 3 1

実施例 7 2 A 3 7

1 - (ベンゾフラン - 3 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

50

[M + H]⁺ = 4 5 7

実施例 7 2 A 3 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 3 5 . 2

実施例 7 2 A 3 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 3 5 . 2

実施例 7 2 A 4 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 3 5 . 2

実施例 7 2 A 4 1

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 5 1 . 2

実施例 7 2 A 4 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 8 5 . 2

実施例 7 2 A 4 3

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 8 5

実施例 7 2 A 4 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - [5 - (2 - フリル) - 2 H - 3 - ピラゾリル (pyrazolyl)] - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 7 3

実施例 7 2 A 4 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 4 7

実施例 7 2 A 4 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 4 7

実施例 7 2 A 4 7

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロベンゾイル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 6 3

実施例 7 2 A 4 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - ベンジルウレイド - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 8 9 . 2

実施例 7 2 A 4 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 6 1

10

20

30

40

50

実施例 7 2 A 5 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 449$

実施例 7 2 A 5 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 485.2$

実施例 7 2 A 5 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - ピペリジン 10
 $[M + H]^+ = 453.2$

実施例 7 2 A 5 3

4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 469.2$

実施例 7 2 A 5 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) - ピペリジン 20
 $[M + H]^+ = 445.2$

実施例 7 2 A 5 5

1 - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (3 - メチルフェニル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 431.2$

実施例 7 2 A 5 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メチルフェニル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 431.2$

実施例 7 2 A 5 7

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - ピペリジン 30
 $[M + H]^+ = 449.2$

実施例 7 2 A 5 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 453.2$

実施例 7 2 A 5 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピペリジン 40
 $[M + H]^+ = 453.2$

実施例 7 2 A 6 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 445.2$

実施例 7 2 A 6 1

4 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン
 $[M + H]^+ = 495.1$

実施例 7 2 A 6 2

4 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 50

- テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 495 . 1

実施例 7 2 A 6 3

4 - (4 - ブトキシフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 489 . 2

実施例 7 2 A 6 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 436 . 2

実施例 7 2 A 6 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (6 - クロロ - 2 - ピリジル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 453 . 1

実施例 7 2 A 6 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 487 . 1

実施例 7 2 A 6 7

1 - (4 - アミノフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 433 . 2

実施例 7 2 A 6 8

4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 451 . 2

実施例 7 2 A 6 9

4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 451 . 2

実施例 7 2 A 7 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - ピリジル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 404 . 1

実施例 7 2 A 7 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - チエニル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 409 . 1

実施例 7 2 A 7 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - フェニルピロリジン

[M + H]⁺ = 403 . 2

実施例 7 2 A 7 3

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 463 . 2

実施例 7 2 A 7 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (3 - ピリジル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 404 . 1

10

20

30

40

50

実施例 7 2 A 7 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - ベンジルピロリジン

[M + H]⁺ = 4 1 7 . 2

実施例 7 2 A 7 6

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 7 8 . 2

実施例 7 2 A 7 7

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - フリル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 3 9 3 . 1

実施例 7 2 A 7 8

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 4 4 7 . 2

実施例 7 2 A 7 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン

[M + H]⁺ = 4 3 7 . 2

実施例 7 2 A 8 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 2 - (2 - インドリル) - ピロリジン

[M + H]⁺ = 4 4 2 . 2

実施例 7 2 A 8 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン

[M + H]⁺ = 4 8 5 . 2

実施例 7 2 A 8 2

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

[M + H]⁺ = 4 3 7 . 1

実施例 7 2 A 8 3

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - [N - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - N - メチル - アミノメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

[M + H]⁺ = 4 3 5 . 2

実施例 7 2 A 8 4

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

[M + H]⁺ = 4 4 1 . 1

実施例 7 2 A 8 5

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - トリフルオロメトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

[M + H]⁺ = 5 0 5 . 1

実施例 7 2 A 8 6

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (4 - インドリルオキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

[M + H]⁺ = 4 4 6 . 2

10

20

30

40

50

実施例 7 2 A 8 7

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (8 - キノリルオキシ) - エチル]
- N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン
[M + H] ⁺ = 4 5 8 . 1

実施例 7 2 A 8 8

1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1
, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 8 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - キノリニル) - ピペラジン

10

実施例 7 2 A 9 0

4 - (1 - ベンズイミダゾリル) - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3
, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) ピペリジン

実施例 7 2 A 9 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ピペリジン

実施例 7 2 A 9 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - ピペリジン

実施例 7 2 A 9 3

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (2 - ピリジル) - ピペラジン

20

実施例 7 2 A 9 4

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (4 - キノリル) - ピペラジン

実施例 7 2 A 9 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 -
イルメチル) - 4 - (7 - メトキシ - 4 - キノリル) - ピペラジン

実施例 7 3

化合物 1 B の代わりに化合物 5 3 B から、実施例 6 8 A、6 9、7 0 に記載のアシル化
/ スルホニル化の手順に従って、この実施例の化合物を調製した。

30

実施例 7 3 A

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカル
ボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピ
ペラジン

実施例 7 3 A 1

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メチルアニリノカル
ボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピ
ペラジン

実施例 7 3 A 2

1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6
- メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジ
ン

40

実施例 7 3 A 3

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ベンチルアミノカルボニル
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 3 A 4

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル)
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 3 A 5

50

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル)
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン
実施例 7 3 A 6

1 - (1 - シクロヘキシルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メ
チル - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
実施例 7 3 A 7

1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
実施例 7 3 A 8

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピペラジン
10
実施例 7 3 A 9

1 - [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
実施例 7 3 A 1 0

1 - [1 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4
- テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メ
トキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 3 A 1 1
1 - [1 - (2 - クロロフェニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン
- 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペ
ラジン
20

実施例 7 3 A 1 2

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (1 - メチル - 3 - インド
リルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチ
ル] - ピペラジン

実施例 7 3 A 1 3

1 - (1 - シクロヘプタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
メチル - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン
30

実施例 7 3 A 1 4

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 3 A 1 5

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 3 A 1 6

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシフェニルス
ルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] -
ピペラジン
40

実施例 7 3 A 1 7

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メチルフェニルスル
ホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - ピ
ペラジン

実施例 7 3 A 1 8

1 - [1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリ
ン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピ
ペラジン

実施例 7 3 A 1 9

1 - [1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノ
50

リン - 6 - メチル - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン。

【 0 2 5 9 】

実施例 7 4

実施例 6 8 A、6 9、7 0 に記載のアシル化 / スルホニル化の手順に従って、化合物 1 B の代わりに化合物 7 4 A - B から、この実施例の化合物を調製した。化合物 7 4 A - B を以下のように調製した：

a) 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - キノリルメチル) - ピペラジン (化合物 7 4 A - A)

1 - (4 - インドリル) - ピペラジンの代わりに 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンを用いる以外は、化合物 1 C について記載した方法 (手順 d) で、化合物 7 4 A - A を得た。酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (8 2 %) を得た。

【 0 2 6 0 】

【 数 5 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2.71-3.39 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.29 (m, 1H), 6.51-6.72 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 1H), 7.65-7.96 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

20

【 0 2 6 1 】

b) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 7 4 A - B)

化合物 1 C の代わりに化合物 7 4 A - A から出発して、化合物 1 B (手順 e) について記載したように、表題化合物を調製した。石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (7 4 %) を得た。

【 0 2 6 2 】

【 数 5 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.49-1.70 (m; 1H), 1.77-2.01 (m; 1H), 2.31-3.27 (m; 12H), 3.36-3.62 (m; 1H), 3.82 (s, 3H), 4.57-4.89 (bs; 1H), 6.48-6.71 (m; 4H), 6.81-7.04 (m; 3H).

30

【 0 2 6 3 】

実施例 7 4 A

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 4 A 1

1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル (methoxyphenyl)) - ピペラジン

40

実施例 7 4 A 2

1 - (1 - シクロプロピルアセチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル (methoxyphenyl)) - ピペラジン

実施例 7 4 A 3

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 4 A 4

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] ピペラジン

50

実施例 7 4 A 5

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 4 A 6

1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 4 A 7

1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

10

実施例 7 4 A 8

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 4 A 9

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 4 A 1 0

1 - (1 - シクロブチルカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 4 A 1 1

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

20

実施例 7 4 A 1 2

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 4 A 1 3

1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 4 A 1 4

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

30

実施例 7 4 A 1 5

1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

実施例 7 5

実施例 6 8 A、6 9、7 0 に記載のアシル化 / スルホニル化の手順に従って、化合物 1 B の代わりに化合物 2 1 B から、この実施例の化合物を調製した。

実施例 7 5 A

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

40

実施例 7 5 A 1

1 - [1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 2

1 - [1 - (2 - シクロプロピルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 3

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 5 A 4

50

1 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 5

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 5 A 6

1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 7

1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

10

実施例 7 5 A 8

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 5 A 9

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 5 A 1 0

1 - (1 - シクロブタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

20

実施例 7 5 A 1 1

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 5 A 1 2

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 1 3

1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 5 A 1 4

1 - (1 - イソキノリニル) - 4 - [1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

30

実施例 7 5 A 1 5

1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (1 - イソキノリニル) - ピペラジン

実施例 7 6

実施例 6 8 A、6 9、7 0 に記載のアシル化 / スルホニル化手順に従って、化合物 1 B の代わりに化合物 7 6 A - B から、この実施例の化合物を調製した。以下のように、化合物 7 6 A - B を調製した：

a) 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - (2 - キノリニルメチル) - ピペラジン (化合物 7 6 A - A)

40

1 - (4 - インドリル) - ピペラジンの代わりに 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジンを用いる以外は、化合物 1 C について記載した方法 (手順 d) で、化合物 7 4 A - A を得た。酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (8 2 %) を得た。

【 0 2 6 4 】

b) 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物 7 6 A - B)

化合物 1 C の代わりに化合物 7 6 A - A から出発して、化合物 1 B (手順 e) について記載したように、表題化合物を調製した。

50

【 0 2 6 5 】

石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (7 4 %) を得た。

実施例 7 6 A

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 6 A 1

1 - [1 - (2 - シクロプロピルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン 10

実施例 7 6 A 2

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 6 A 3

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 6 A 4

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 20

実施例 7 6 A 5

1 - [1 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 6

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 30

実施例 7 6 A 7

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

実施例 7 6 A 8

1 - (1 - シクロブタンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 9

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン 40

実施例 7 6 A 1 0

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - (1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 1 1

1 - (1 - ベンジルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 1 2

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - 50

メチルアニリノカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル]
] - ピペラジン

実施例 7 6 A 1 3

1 - [1 - (t - ブチルカルバモイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 1 4

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3, 3 - ジメチルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

10

実施例 7 6 A 1 5

1 - [1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

実施例 7 6 A 1 6

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2, 2 - ジメチルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 6 4 . 4 2

実施例 7 6 A 1 7

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (1 - トリフルオロメチルシクロプロパンカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H]⁺ = 5 0 2 . 2 7

20

実施例 7 6 A 1 8

1 - [1 - (ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 2 - イルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 5 0 2 . 4 0

実施例 7 6 A 1 9

1 - (1 - シクロペンタンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 6 2 . 3 3

30

実施例 7 6 A 2 0

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 8 8 . 3 0

実施例 7 6 A 2 1

1 - [1 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン

[M + H]⁺ = 5 1 4 . 2 9

40

実施例 7 6 A 2 2

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - フェニルプロペノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

[M + H]⁺ = 4 9 6 . 3 1

実施例 7 6 A 2 3

50

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - プロベノイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 514.34$

実施例 7 6 A 2 4

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - メチル - 2 - チエニルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 490.28$

実施例 7 6 A 2 5

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 460.28$

実施例 7 6 A 2 6

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (2 - メチル - 3 - フロイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 474.29$

実施例 7 6 A 2 7

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - [5 - メチル - 4 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 2 - フロイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 555.31$

実施例 7 6 A 2 8

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (5 - メチル - 4 - イソオキサゾールカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 475.28$

実施例 7 6 A 2 9

1 - [1 - (4 - アセチル - 2 - ピロールカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン
 $[M + H]^+ = 501.32$

実施例 7 7

実施例 6 8 A、6 9、7 0 に記載のアシル化 / スルホニル化の手順に従って、化合物 1 B の代わりに化合物 7 7 A - B から、この実施例の化合物を調製した。以下のように、化合物 7 7 A - B を調製した：

a) 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - キノリン (化合物 7 7 A - A)

1 - (4 - インドリル) - ピペラジンの代わりに 1 - (2 - メチルアミノ - エトキシ) - 2 - メトキシベンゼンを用いる以外は、化合物 1 C について記載した方法 (手順 d) で、化合物 7 7 A - A を得た。酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (8 2 %) を得た。

【 0 2 6 6 】

b) 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (化合物 7 7 A - B)

化合物 1 C の代わりに化合物 7 7 A - A から出発して、化合物 1 B について記載したように (手順 e) に、表題化合物を調製した。石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (7 4 %) を得た。

10

20

30

40

50

実施例 77A

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (3 - メチルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 1

1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 2 - { N - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル } - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 2

1 - シクロプロピルアセチル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 3

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - ピロリルカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 4

1 - (2 - フロイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 5

1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 6

1 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジルカルボニル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 7

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 8

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (3 - チエニルアセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 9

1 - シクロブタンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 10

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (4 - フェノキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 11

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - フェニルスルホニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 12

1 - ベンジルスルホニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 13

2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - (2 - メチルアニリノカルボニル) 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 77A 14

1 - (t - ブチルカルバモイル) - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 78

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

10

20

30

40

50

a) 1 - ベンゾイル - 2 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン (化合物 7 8 A)

6 - メチルキノリンの代わりに 5 - フルオロキノリン (W O 0 1 / 4 4 2 4 7) から出発する以外は、化合物 3 2 A について記載したように、表題化合物を調製した (4 6 %) 。

【 0 2 6 7 】

【 数 5 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 6.13-6.22 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.79-7.02 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 7H).

10

【 0 2 6 8 】

b) 2 - カルボキシ - 5 - フルオロキノリン (化合物 7 8 B)

化合物 3 2 A の代わりに化合物 7 8 A を用いる以外は、化合物 3 2 B について記載したと同様の方法で、化合物 7 8 B を得た。更なる精製を行うことなく、粗生成物を次の工程において使用した。 (5 4 %) 。

【 0 2 6 9 】

【 数 5 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 6.15-7.17 (br, 1H), 7.29-7.48 (m, 1H), 7.61-7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

20

【 0 2 7 0 】

c) 2 - カルボキシ - 5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (化合物 7 8 C)

化合物 1 D の代わりに化合物 7 8 B から出発して、化合物 1 B について記載したように (工程 e) 、表題化合物を調製した。粗生成物を 3 7 % H C l で処理し、そして M e C N (5 m l) に溶解し、0 まで冷却後濾過し、化合物 7 8 C (6 2 %) を得た。

【 0 2 7 1 】

【 数 5 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 1.87-2.08 (m, 2H), 2.34-2.52 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 1H), 3.86 4.06 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.77-6.97 (m, 1H), 6.99-7.62 (br, 1H)

30

【 0 2 7 2 】

d) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルカルボニル) - ピペラジン (化合物 7 8 D)

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに化合物 7 8 C を用いる以外は、化合物 1 D について記載した手順 (工程 g) に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (4 8 %) を得た。

40

【 0 2 7 3 】

【 数 5 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.59-1.70 (m, 1H), 2.12-2.31 (m, 1H), 2.54-2.85 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 5H), 3.61-3.98 (m, 7H), 4.11-4.79 (m, 1H), 4.61-4.74 (br, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.55-6.73 (m, 2H), 6.79-7.05 (m, 2H).

【 0 2 7 4 】

e) 1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル (methoxyphenyl)) - 4 - (5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン (化合物

50

7 8 E)

化合物 1 D の代わりに化合物 7 8 D を用いる以外は、化合物 1 B について記載した手順（工程 h）に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 5 5 : 4 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物（7 3 %）を得た。

【 0 2 7 5 】

【 数 5 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.40-1.67 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 1H), 2.39-2.94 (m, 8H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.70-4.91 (br, 1H), 6.24-6.41 (m, 2H), 6.54-6.68 (m, 2H), 6.70-6.99 (m, 2H).

10

【 0 2 7 6 】

f) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 7 8 E から出発する以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的アシル化手順（工程 f）に従ったが、表題化合物を合成した。石油エーテル - 酢酸エチル 7 : 3 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物（8 8 %）を得た。

20

【 0 2 7 7 】

【 数 6 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.77-2.02 (m, 11H), 2.08-2.48 (m, 4H), 2.51-3.06 (m, 10H), 3.81 (s, 3 H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.51-6.67 (m, 2H), 6.74-7.03 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

【 0 2 7 8 】

実施例 7 9

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - ピペラジン

30

実施例 8 0

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソプロピル - 4 - インドリル) - ピペラジン

a) 1 - (1 - イソプロピル - 4 - インドリル) - ピペラジン (化合物 8 0 A)

工程 a におけるアセチルクロライドの代わりにイソプロピルプロミドを用いて、実施例 3 5 A 2 5 - A 及び B において記載されたように、この化合物を調製した。収率：全体で 7 5 %。

【 0 2 7 9 】

【 数 6 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.51 (d, 6H), 2.78-3.42 (m, 9H), 4.52-4.76 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02-7.21 (m, 3H).

40

【 0 2 8 0 】

b) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - イソプロピル - 4 - インドリル) - ピペラジン

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンの代わりに 1 - (1 - イソプロピル - 4 - インドリル) - ピペラジンおよび化合物 3 5 A - B を用いて、実施例 3 5 に記載される方法論を用いて、表題化合物を合成した。溶出液：石油エーテル - E t O A c 7 : 3。収率：6 6 %。

50

【 0 2 8 1 】

【 数 6 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.82-1.87 (m, 16H), 1.88-2.04 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.31-2.76 (m, 9H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.51-4.70 (m, 1H), 5.02-5.23 (m, 1H), 6.41-6.60 (m., 1H), 6.957.22 (m, 7H).

【 0 2 8 2 】

実施例 8 1

1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン 10

a) 6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルキノリン (化合物 8 1 A)

化合物 5 0 A の代わりに 6 - アミノ - 2 - メチルキノリンを用いる以外は、化合物 5 0 B について記載した方法論を用いて、表題化合物を合成した。 CH_2Cl_2 - MeOH 9 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (8 5 %) を得た。 9

【 0 2 8 3 】

【 数 6 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.53 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 6.63-6.75 (br, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.84-8.09 (m, 3H). 20

【 0 2 8 4 】

b) 6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ホルミル - キノリン (化合物 8 1 B)

SeO_2 (0 . 3 3 g) のジオキサン (1 0 m l) 懸濁液へ、同溶媒 (1 0 m l) 中の化合物 8 1 A (0 . 5 g) の溶液を滴下し、生じた混合物を 4 時間還流した。その後、沈殿した固体を濾過で取り除き、溶媒を真空下において蒸発させ、そして更なる精製を行うことなく、粗生成物を次の工程に使用した。 (9 5 %) 。 30

【 0 2 8 5 】

【 数 6 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ): 1.50 (s, 9H), 7.78 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

【 0 2 8 6 】

c) 1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン (化合物 8 1 C)

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンおよび化合物 3 5 A - B の代わりに化合物 8 2 B を用いて、実施例 3 5 A において記載したのと同様の方法論を用いたが、表題化合物を合成した。 CH_2Cl_2 - MeOH 9 5 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (5 7 %) を得た。 40

【 0 2 8 7 】

【数 6 5】

¹H-NMR (δ): 1.50 (s, 9H), 2.82-3.31 (m, 8H), 3.75 (s, 3H), 3.78-4.21 (m, 2H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.63-6.78 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.70-7.89 (m, 1H), 7.91-8.21 (m, 3H).

【0 2 8 8】

d) 1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン (化合物 8 1 D) 10

化合物 1 C の代わりに化合物 8 1 C から出発して、化合物 1 B について記載したように (手順 e)、表題化合物を調製した。石油エーテル - E t O A c 1 : 1 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (6 5 %) を得た。

【0 2 8 9】

【数 6 6】

¹H-NMR (δ): 1.40-1.68 (m, 10H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 3H), 2.62-2.87 (m, 4H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.31-3.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.08-6.20 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.47 20
6.55 (m, 2H), 6.81-6.95 (m, 2H), 7.02-7.08 (br, 1H).

【0 2 9 0】

f) 1 - (6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 8 1 D から出発する以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - E t O A c 6 : 4 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (8 0 %) を得た。 30

【0 2 9 1】

【数 6 7】

¹H-NMR (δ): 0.78-1.95 (m, 20H), 1.96-2.19 (m, 1H), 2.20-2.75 (m, 9H), 2.76-3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.02-5.22 (m, 1H), 6.40-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.97-7.19 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H).

【0 2 9 2】

実施例 8 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - メトキシメチル - 4 - インドリル) - ピペラジン

a) 1 - (1 - メトキシメチル - 4 - インドリル) - ピペラジン (化合物 8 2 A)

工程 A におけるアセチルクロライドの代わりにメトキシメチルクロライドを用いる以外は、実施例 3 5 A 2 5 A 及び B に記載したように、出発ピペラジンを調製した。

【0 2 9 3】

【数 6 8】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 2.02-2.11 (br, 1H), 3.07-3.17 (m, 4H), 3.18-3.37 (m, 7H), 5.42 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 7.02-7.23 (m, 3H).

【0 2 9 4】

b) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (1 - メトキシメチル - 4 - インドリル) - ピペラジン

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンの代わりに 1 - (1 - メトキシメチル - 4 - インドリル) - ピペラジンおよび中間体 3 5 A - B 及びを用い、実施例 3 5 に記載の方法論を用いて、表題化合物を合成した。溶出液：石油エーテル - EtOAc 1 : 1。収率：63%。

【0 2 9 5】

【数 6 9】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.81-1.97 (m, 11H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.25-2.78 (m, 9H), 3.10-3.28 (m, 7H), 5.03-5.27 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.41-6.73 (m, 2H), 7.03-7.29 (m, 7H).

10

20

【0 2 9 6】

実施例 8 3

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

a) 2 - ブロモメチル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (化合物 8 3 A)

0.24 g の 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1527-1532, (1995))、0.55 g の CBr_4 、0.44 g の Ph_3P 及び 8 ml の CH_2Cl_2 の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。蒸発乾固した後、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - 酢酸エチル 95 : 5) によって残渣を精製し、表題化合物 (0.225 g, 69%) を得た。

30

【0 2 9 7】

【数 7 0】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.35 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.00-5.85 (b, 1H), 6.55-6.80 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H)

【0 2 9 8】

b) 1 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピペラジン (化合物 8 3 B)

化合物 3 4 C の代わりに化合物 8 3 A を出発物質として用いた以外は、化合物 3 4 D について記載した手順に従い、表題化合物を合成した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - EtOAc 6 : 4) によって残渣を精製し、表題化合物 (74%) を得た。

40

【0 2 9 9】

【数 7 1】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.20 (s, 3H), 1.40-1.90 (m, 2H), 2.30-3.50 (m, 11H), 3.50-3.90 (m, 4H), 4.15 (b, 0.6 H), 6.25 (b, 0.4 H), 6.40-7.10 (m, 7H)

【0300】

c) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

10

化合物 1 B の代わりに化合物 8 3 B から出発した以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。トルエン - EtOAc 7 : 3 に次いで CH_2Cl_2 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、残渣を精製し、表題化合物 (12 %) を得た。

【0301】

【数 7 2】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.80-3.00 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.65-6.85 (m, 2H), 7.00 7.20 (m, 3H)

20

【0302】

実施例 8 4

1 - (1 - シクロペンチルカルボニル - 6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 5 3 B から出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロライドを用いて実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル - EtOAc 6 : 4) によって残渣を精製し、表題化合物 (78 %) を得た。

30

【0303】

【数 7 3】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 1.31-2.11 (m, 10H), 2.15-3.48 (m, 16H), 3.82 (s, 3H), 5.03-5.26 (m, 1H), 6.50 6.68 (m, 2H), 6.77-6.98 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H).

【0304】

実施例 8 5

1 - (6 - アミノ - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

40

冷却した実施例 8 1 の化合物 (0.24 g) の MeOH (10 ml) 溶液へ、1.2 ml のジエチルエーテル中 1.8 N HCl を添加し、生じた混合物を還流しながら 5 時間加熱した。次いで、溶媒を真空下において取り除き、残渣を水性 NaHCO_3 でアルカリ性にし、 CH_2Cl_2 ($2 \times 20 \text{ ml}$) で抽出した。混合有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、そして蒸発乾固した。 CH_2Cl_2 - 2 N メタノール性アンモニア 95 : 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (72 %) を得た。

【0305】

【数 7 4】

$^1\text{H-NMR}$ (δ): 0.82-3.35 (m, 26H), 3.52-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.07-5.29 (m, 1H), 6.45-6.68 (m, 3H), 6.81-7.25 (m, 3H).

【0 3 0 6】

実施例 8 6

実施例 3 5 A について報告した方法を用いて、以下の化合物を調製した。

実施例 8 6 A

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) - ピペラジン 10

【0 3 0 7】

【数 7 5】

$^1\text{H-NMR}$ (δ) : 0.80-3.60 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.60-6.85 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 4H)

【0 3 0 8】

実施例 8 6 A 1

1 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン 20

【0 3 0 9】

【数 7 6】

$^1\text{H-NMR}$ (δ) : 0.80-2.80 (m, 25H), 3.45 (s, 2H), 5.05 (b, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 3H), 6.95-7.25 (m, 4H)

【0 3 1 0】

実施例 8 6 A 2

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン 30

実施例 8 6 A 3

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [3 - (2 - メトキシフェノキシ) - プロピル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 4

4 - シアノ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン

実施例 8 6 A 5

4 - ベンジル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン 40

実施例 8 6 A 6

4 - ベンジルオキシ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

実施例 8 6 A 7

4 - ベンゾイルアミノ - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペリジン

実施例 8 6 A 8

4 - アセチル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン

実施例 8 6 A 9

1 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 8 6 A 1 0

2 - { N - [2 - (3 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 1 1

2 - { N - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - エチル] - N - メチル - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 1 2

2 - { N - ベンジル - N - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン 10

実施例 8 6 A 1 3

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - [N - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) - アミノメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 1 4

1 - (4 - シアノ - 2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 8 6 A 1 5

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - アニリノ) - ピペリジン 20

実施例 8 6 A 1 6

1 - (3 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 8 6 A 1 7

1 - (1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 8 6 A 1 8

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - [2 - (2 - ピリジルオキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 1 9

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - メチル - N - [2 - (2 - ピリジルオキシ) - エチル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン 30

実施例 8 6 A 2 0

1 - シクロヘキサンカルボニル - 2 - { N - メチル - N - [3 - (2 - メトキシフェニル) - プロピル] - アミノメチル } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

実施例 8 6 A 2 1

4 - ベンゾイル - 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

実施例 8 6 A 2 2

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 3 - オキソ - 4 - フェニルピペラジン 40

実施例 8 7

1 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (1 - ヘキサノイル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - ピペラジン

化合物 1 B の代わりに化合物 7 4 A - B から出発し、シクロヘキサンカルボニルクロライドの代わりにヘキサノイルクロライドを用いる以外は、実施例 1 の化合物について記載した代替的なアシル化手順 (工程 f) に従い、表題化合物を合成した。石油エーテル - 酢酸エチル 6 5 : 3 5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製し、表題化合物 (7 5 %) を得た。

【 0 3 1 1 】

【数 7 7】

¹H-NMR (δ): 0.71-1.79 (m, 10H), 2.03-2.79 (m, 14H), 2.82-3.10 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 4.96-5.28 (m, 1H); 6.48-6.67 (m, 2H), 6.75-6.91 (m, 1H), 7.04-7.25 (m, 4H).

【0 3 1 2】

実施例 8 8

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - ペンタフルオロプロピオニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

10

ペンタフルオロプロピオニル クロライドを用いて、化合物 7 6 A - B をアシル化することによって、表題化合物を調製した。

実施例 8 9

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピオニルクロライドを用いて、化合物 7 6 A - B をアシル化することによって、表題化合物を調製した。

実施例 9 0

(Z) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - 4 - [1 - (4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル] - ピペラジン

20

化合物 1 B の代わりに化合物 7 6 A - B を用いる以外は、実施例 4 4 に記載した方法に従い、表題化合物を調製した。

実施例 9 1

1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジン

5 - フルオロキノリンの代わりに 6 - フルオロキノリンから出発した以外は、実施例 7 8 において記載した方法に従い、表題化合物を調製した。

30

【0 3 1 3】

実施例 9 2 : 組換え 5 - H T_{1A} レセプターへのラジオリガンド (Radioligand) 結合

A . 方法 :

ヒト 5 H T_{1A} - セロトニン作動性レセプターをコードするゲノミッククローン G - 2 1 を、ヒト細胞系 (H e L a) に安定的にトランスフェクトさせた。H e L a 細胞を、3 7 で、1 0 % ウシ胎仔血清、ゲンタマイシン (1 0 m g / m l) および 5 % 二酸化炭素を含有するダルベッコの改変イーグル培地 (D M E M) 中で、単層として増殖させた。細胞を、細胞スクレーパーにより 9 5 % コンフルエンスで増殖フラスコから脱着し、そして冷 5 m M トリスおよび 5 m M E D T A 緩衝液 (p H 7 . 4) において溶解させた。ホモジネートを 4 0 0 0 0 g × 2 0 分で遠心分離にかけ、そしてペレットを、少量の冷 5 m M トリスおよび 5 m M E D T A 緩衝液 (p H 7 . 4) に再懸濁させ、そして直ぐに凍結して、そして使用まで - 7 0 で保存した。実験の日に、細胞膜を、インキュベーション緩衝液 [5 0 m M トリス H C l (p H 7 . 4) 、 2 . 5 m M M g C l₂ 、 1 0 m M パルジリン (Fargin et al, Nature 335, 358-360, 1988)] に再懸濁させた。該膜を、試験化合物の非存在下または存在下で、1 n M [³ H] 8 - O H - D P A T と共に、3 0 で 3 0 分間、1 m l の最終容量においてインキュベートした。非特異的結合を、1 0 μ M 5 - H T の存在下で測定した。インキュベーションを、冷トリス - H C l 緩衝液の添加および 0 . 2 % - ポリエチレンイミン - 前処理化 W h a t m a n - G F / B または S c h l e i c h e r - & - S c h u e l l - G F 5 2 フィルターを介する急速濾過により停止した。

40

【0 3 1 4】

50

B. 結果

試験した化合物の親和性を、非線形曲線フィッティングプログラム *Allfit* (the non-linear curve-fitting program *Allfit*) (De Lean et al., Am. J. Physiol. 235, E97-E102 (1978)) を使用して、5-HT_{1A} レセプターへのラジオリガンドの特異的結合の阻害 (IC_{50}) について評価した。 IC_{50} 値を、Cheng & Prusoff の等式 (Cheng Y. C., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22,3099-3108 (1973)) によって、親和性定数 (K_i) へ変換させた。表 1 において報告された結果は、試験された本発明の化合物は 5-HT_{1A} レセプターに対して高い親和性を有することを示している。

【0315】

【表 1】

10

表 1

5-HT_{1A} レセプターについての結合親和性データは K_i (nM) として示される

化合物	親和性
1	3.3
1(+)	0.2
2	0.3
3	8.4
4	0.7
5	10.7
7	31.2
8	10.3
9	9.6
11	40.8
12	47.5
14	82.0
15	8.9
18	2.8
20	38.6
24A	12.9
24A1	2.6
24A3	5.4
24A4	9.3
26	47.9
31	12.8
32	2.8
33	47.7
34	18.9
35A9	39.6
35°12	9.5
35°13	4.0
35°18	3.0
35°19	5.2
35°21	18.2
35°23	3.1
35°24	11.6
35°25	10.1
35°26	3.1

20

30

40

50

【 0 3 1 6 】

【 表 2 】

表 1 (続 き)

5 H T_{1A} レセプターについての結合親和性データは K_i (n M) として示される

化合物	親和性
35A29	31.1
35A32	20.0
35A34	12.3
35A35	6.2
35A36	2.4
36	15.6
38	17.3
43	5.0
44	30.0
46	11.2
48	17.7
50	41.0
53	24.2
54	51.0
55	2.4
56	3.6
57	2.3
59	45.7
60A	10.1
60A1	8.1
60A4	18.5
60A8	12.2
60A9	6.5
60A10	31.6
60A11	10.6
62A	43.4
62A2	15.6
62A3	5.7
62A5	31.2
63	42.9
64	23.9
67	29.4
68A	9.2
68A1	23.9
68A2	13.9
68A3	7.1
68A4	4.7
68A5	4.0

10

20

30

40

【 0 3 1 7 】

【表 3】

表 1 (続き)

5HT_{1A}レセプターについての結合親和性データはK_i (nM) として示される

化合物	親和性
68A6	14.2
68A9	24.6
68A11	6.8
68A12	2.6
68A13	5.3
68A19	4.1
68A20	30.7
68A23	42.8
68A24	32.9
68A28	34.4
68A30	23.8
68A31	41.8
68A32	19.4
68A33	13.3
68A34	24.9
68A36	10.7
68A38	24.4
68A39	6.8
68A40	7.5
68A41	49.1
68A42	19.8
68A43	42.7
68A44	20.7
68A45	8.6
68A46	34.9
68A47	17.1
68A49	18.7
68A50	27.3
68A51	15.6
68A52	18.3
68A54	41.4
68A55	14.3
68A56	26.8
68A57	33.0
68A59	46.5
68A61	19.7
68A63	8.7
68A64	13.4

10

20

30

40

【表 4】

表 1 (続き)

5HT_{1A}レセプターについての結合親和性データはK_i (nM) として示される

化合物	親和性
68A66	19.6
68A67	9.1
68A68	7.5
68A69	4.2
68A70	5.3
68A71	23.5
68A73	17.9
68A74	41.4
69A	7.3
69A1	17.5
69A2	24.0
69A3	9.3
69A5	15.7
69A7	36.0
69A8	39.5
69A9	25.5
69A10	13.5
69A11	10.4
69A12	2.1
69A13	21.3
70A	7.8
70A1	18.8
70A2	18.8
70A3	15.2
70A4	20.9
70A5	40.3
70A6	4.7
71A	35.7
71A1	15.2
71A2	92.0
71A3	40.6
71A4	45.9
71A5	45.0
72A3	47.2
72A6	3.2
72A7	4.6
72A8	31.6
72A11	7.7

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 5】

表 1 (続き)

5HT_{1A}レセプターについての結合親和性データはK_i (nM) として示される

化合物	親和性
72A13	7.8
72A17	38.5
72A18	11
72A20	5.4
72A23	24.6
72A25	15.3
72A26	19.6
72A29	28.1
72A30	10.9
72A39	39.1
72A40	19.8
72A51	15.0
72A53	6.1
72A56	10.1
72A57	6.4
72A65	15.5
72A66	10.2
72A68	38.6
72A69	3.9
72A81	25.5
72A84	15.7
72A85	3.6
72A86	4.3
72A87	3.9
72A89	34.7
72A93	7.8
72A94	10.0
73A6	18.1
73A13	8.1
74A	17.6
74A1	2.0
74A5	2.0
74A8	5.9
74A9	38.3
75A	3.2
75A2	10.1
75A3	14.0
75A4	14.6

10

20

30

40

【0320】

【表 6】

表 1 (続き)

5HT_{1A}レセプターについての結合親和性データはK_i (nM) として示される

化合物	親和性
75A5	2.6
75A6	4.3
75A7	5.4
75A8	17.0
75A9	16.1
75A10	26.4
75A11	17.1
75A15	27.7
76A1	5.4
76A2	5.1
76A3	5.0
76A4	3.9
76A5	12.4
76A6	5.5
76A7	8.5
76A8	19.2
76A10	21.5
76A11	4.5
76A12	8.0
76A13	2.3
76A15	8.1
77A1	24.2
77A5	13.1
79	4.5
85	41.2
86A	18.2

10

20

30

【0321】

実施例 93 : 麻酔したラットにおける膀胱充満 (bladder filling) によって誘発される律動性膀胱 - 排尿収縮 (rhythmic bladder-voiding contractions) に対する効果

A. 方法

225 ~ 275 g の体重の雌性 Sprague Dawley ラット (CrI: CDo B, Charles River Italia) を使用した。該動物を、食物および水を自由に入手できる状態で収容し、そして実験中を除いて、少なくとも 1 週間、22 ~ 24 °C で、12 時間交互の明 - 暗サイクル (12 h alternating light-dark cycle) に維持した。律動性膀胱排尿収縮に対する活性を、Guarneri (Guarneri, Pharmacol. Res., 27: 173, 1993) におけるようないくらかの修飾を伴って、Dray の方法 (Dray J., Pharmacol. Methods, 13: 157, 1985) に従って評価した。手短かに言えば、ラットを、1.25 g / kg (5 ml / kg) ウレタンの皮下注射により麻酔し、その後、膀胱を、生理学的食塩水で満たした PE50 ポリエチレンチューブを使用して、尿道を介してカテーテルを挿入した。次いで、カテーテルを、外尿道口周りに結紮糸で所定の位置に縛り、そして慣用的な圧力変換器 (Statham P23 ID/P23 XL) に接続した。膀胱内圧を、チャートレコーダー (DC1/TI増幅器

40

50

を備えるBattaglia Rangoni KV 135)上に連続的に表示させた。次いで、反射膀胱排尿収縮が生じるまで(通常、0.8~1.5ml)、膀胱を、記録カテーテル(recording catheter)を介して、増加体積の暖かい(37℃)食塩水で満たした。生物活性化合物の静脈注射のために、生理学的食塩水で満たされたPE50ポリエチレンチューブを頸静脈に挿入した。

【0322】

膀胱内圧測定図から、処置前(基底値)および後15分に記録された収縮数、ならびにこれらの収縮の平均幅(mmHgでのピークの平均高さ)を評価した。

【0323】

大抵の化合物は比較的迅速に開始しそして膀胱収縮の完全な停止に導く効果をもたらしたので、生物活性を、膀胱静止(bladder quiescence)の持続時間(即ち、収縮が生じない間の時間の長さ)を測定することによって、好都合に評価した。基底期間において観察されたものの30%より高い収縮数の減少を示す試験動物の数も記録した。

10

【0324】

膀胱排尿収縮、膀胱排尿収縮を阻害することにおける試験化合物の効力を比較するために、10分間膀胱収縮を消滅させた等有効用量(equieffective doses)(ED_{10min})を、最小二乗法を使用する線形回帰分析法によって算出した。処理ラットの50%において、30%より高い収縮数の減少を誘発した外挿用量(extrapolated doses)(ED_{50})を、Blissの方法によって評価した(Bliss C. I., Quart J Pharm. Pharmacol. 11, 192-216, 1938)。

20

【0325】

B. 結果

ウレタン麻酔したラットにおける膀胱の迅速な膨満は、一連の律動性膀胱排尿収縮を生じさせ、この特徴は記載されている(Maggi et al., Brain Res. 380: 83, 1986; Maggi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 230: 500, 1984)。これらの収縮の頻度は、反射排尿の感覚求心性アーム(sensory afferent arm)、および排尿中枢の統合性(integrity)に関連しており、一方、それらの幅は、反射遠心性アーム(reflex efferent arm)の機能に依存している。このモデル系において、中枢神経系に主に作用する化合物(例えば、モルヒネ)は、排尿収縮における遮断を生じさせ、一方、排尿筋のレベルで作用する薬物(例えば、オキシブチニン)は、膀胱収縮の幅を低下させる。

30

【0326】

先行技術の化合物および本発明の化合物の投与後に得られた結果を、表2に示す。

【0327】

本発明の化合物は、特に頻尿(urinary frequency)の指標である ED_{50} 値について、リファレンススタンダード(reference standards)よりも明らかに優れていた。

【0328】

オキシブチニンは用量関連様式で収縮の幅のみを減少させ、 $240 \mu g/kg$ の ED_{50} 値(処置ラットの50%において、収縮幅の30%減少を誘発する外挿用量)であった。即ち、オキシブチニンは、膀胱収縮の停止を生じさせなかった。潜在的により低い膀胱収縮性および排尿後の膀胱における残尿の望ましくない保持を生じさせ得る、オキシブチニンのこの幅減少-効果(amplitude-reduction effect)特徴は、本発明の化合物の特徴ではない。

40

【0329】

【表 7】

表 2

静脈内投与後の律動性膀胱－排尿収縮に対する効果

データは、ED_{10min}値（10分の収縮消失を誘発する外挿用量）、ED₅₀値（処理ラットの50%において、>30%の収縮数の減少を誘発した外挿用量）（頻度）、およびED₅₀値（処理ラットの50%において、>30%の収縮幅の減少を誘発した外挿用量）（幅）を示す。

化合物	ED _{10min} μg/kg	ED ₅₀ (頻度) μg/kg	ED ₅₀ (幅) μg/kg
Ex. 1	107	64	n.a.
Ex. (+)-1	72	24	n.a.
Ex. 2	383	172	n.a.
Ex. 3	80	20	n.a.
フラボキセート	>10000	2648	n.a.
オキシブチニン	7770	>10000	240

n. a. = 活性でない；ピーク高さの有意な減少無し

【0330】

実施例 94：経口投与後の意識のあるラットにおける膀胱内圧パラメータに対する効果

A. 方法

Charles River Italiaによって供給される300～400gの雄性Spague-Dawleyラット[Crt:CD⁰(SD)BR]を使用した。該動物を、食物および水を自由に入手できる状態で収容し、そして実験中を除いて、22～24の温度で、強制的な12時間明/12時間暗サイクルに維持した。意識のあるラットにおける尿力学パラメータ(urodynamic parameters)を定量するために、膀胱内圧測定研究を、以前に報告された手順(Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24: 175, 1991)に従って行った。

【0331】

手短に言えば、該ラットを、3ml/kgのEquithensin溶液（ペントバルビタール30mg/kgおよび抱水クロラル125mg/kg）の腹腔内投与により麻酔し、そして仰向けに配置した。約10mm長の正中切開を、毛を剃って清浄にした腹壁(abdominal wall)で行った。膀胱を付着組織から穏やかに離し、空にし、そして次いで、ポリエチレンカニューレ（0.58mm内径、0.96mm外径）を使用して、膀胱腔内の切開を介してカニューレ挿入し、これを永久的に絹糸で結紮した。カニューレを、後肩甲領域(retroscapular area)の皮下トンネル(subcutaneous tunnel)を介して外置させ、ここで、該動物が取り外す危険性を回避するためにそれをプラスチックアダプタに接続した。薬物試験のために、該ラットを、移植後第1日目に使用した。

【0332】

実験の日、ラットを、修飾したBollmanケージ[即ち、ラットに通常の身をかがめた姿勢をとらせるに十分に大きい、回転を防止するには十分に狭い、制限ケージ]に配置した。約20分後の安定化期間後、膀胱カニューレの自由端を、0.1ml/分の一定速度での膀胱への暖かい（37）生理食塩水溶液の連続注入のために、T型チューブ

を介して圧力変換器 (Statham P23 XL) および蠕動ポンプ (Gilson minipuls 2) に接続した。膀胱へ生理食塩水を注入する間の管内圧力シグナルを、ポリグラフ (Biomedica Magnoni) からの BM614/2 増幅器を備えた Rectigraph-8KSan-ei) において連続的に記録し、そして膀胱内圧測定図から、2つの尿力学パラメータを評価した：膀胱容量キャパシティ (bladder volume capacity) (BVC) および排尿圧力 (micturition pressure) (MP)。BVC (ml) は、排尿が続く排尿筋収縮を誘発するために必要な、膀胱へ注入される生理食塩水容量として定義される。MP (mmHg) は、排尿の間に収縮によって発生される最大膀胱内圧力として定義される。基底の BVC および MP 値を、30 ~ 60 分の最初の期間において記録された膀胱内圧測定図において観測された値の平均として評価した。アッセイにおけるこのポイントで、注入を中断し、そして試験化合物を胃チューブによって経口投与した。再開される膀胱注入ならびに BVC および MP の変化を、処置後 1、2、3、4 および 5 時間の間に観察された膀胱内圧測定図において観察された平均値から評価した。化合物を 2 ml / kg の容量で投与し、そしてコントロール動物群に、同量のビヒクル (水中 0.5% メトセル (methocel)) を経口的に受容させた。

10

【0333】

統計分析

全てのデータを、平均 ± 標準誤差として表わした。時間経過データを、S.A.S. / STAT ソフトウェア version 6.12 で分析した。ビヒクルおよび活性処理効果との間の差異を、以下によって評価した：General Linear Model Procedure-Repeated Measures Analysis of Variance: Univariate test of Hypotheses for within Subject Effects-Analysis of Variance of Contrast Variables. 図面において、データを、変化% 対基底値として報告した。

20

【0334】

B. 結果：

試験した化合物の投与用量の効果の時間経過は、図 1 および 2 に示される。3 mg / kg p.o. で投与した実施例 1 の化合物は、排尿圧力に対して有意な効果無しに、膀胱容量キャパシティを増加させることにおいて効果的であることが判った (図 1)。

【0335】

対照的に、3 mg / kg のオキシブチニンの経口投与は、コントロール群と比較して、BVC の僅かであるが有意ではない増加を誘発した。更に、この容量は、排尿圧力を緩やかに減少させ、そしてコントロール動物との差異は、全ての時間で、統計学的に有意であった (図 2)。

30

【0336】

実施例 95：ラットにおける 8-OHDPAT によって誘発された常同症 (律動性前足踏み) の阻害 (シナプス後部アンタゴニズム)

A. 方法：

8-OH-DPAT の皮下注射によって、ラットにおいて、誘発された常同性前足踏み (stereotyped forepaw treading) に対する 5-HT_{1A}-レセプターアンタゴニストの抑制効果を、以下に記載のように僅かに改変を加えた、Tricklebank の方法 (Tricklebank et al., Eur. J. Pharmacol., 117: 15, 1985) によって評価した。

40

【0337】

Charles River Italia によって供給される 150 ~ 175 g の雄性 Spague-Dawley ラット [Cr t: CD⁰ (SD) BR] を使用した。該動物を、食物および水を自由に入手できる状態で収容し、22 ~ 24 °C の温度で、強制的な 12 時間明 / 12 時間暗サイクルに維持した。実験の日に、ビヒクルまたは試験化合物を投与する 10 ~ 15 分前に、ラットを個々に透明のプラスチック容器に配置した。経口投与後のアンタゴニスト活性の評価のために、化合物を、8-OH-DPAT (皮下的に 1 mg / kg) による常同症の誘発前 0.5、1 および 4 時間に投与した。観察期間は、30 秒持続し、そして 8-OH-DPAT 処置後 3 分で始まり、そして 15 分の期間にわたって 3 分毎に繰り返された。

50

【0338】

5 - H T_{1A} レセプターのシナプス後刺激によって誘発された症状の現れが見られ、そして強度は、強度スケールを使用してスコア化した：ここで、0 = 無し、1 = 紛らわしい (equivocal)、2 = 有り、そして3 = 激しい。処置ラットについての挙動スコアを、観察時間 (5 観察期間) の間蓄積し、そして4ラット / 用量の平均値として表わした。パーセント阻害として表された、コントロール (ビヒクル) 群と比較した処置動物の平均値の変化を、アンタゴニスト活性を定量するために使用した。

【0339】

B. 結果：

結果を表3に示す。これらの結果は、実施例1の化合物が、1 mg / kg の用量の経口投与後、有意であって長期間持続するシナプス後5 - H T_{1A} レセプターアンタゴニスト活性を示すことを実証している。実施例1エナンチオマーの1 mg / kg の経口投与後に得られた結果を、表3にも報告する。(+) - エナンチオマーは、投与後4時間まで症状の有意かつ完全な抑制を示し、一方、同用量の(-) - エナンチオマーは活性がないことが判った。また、試験した他の化合物は、10 mg / kg の用量の経口投与後、有意であって長時間持続するシナプス後5 - H T_{1A} レセプターアンタゴニスト活性を示した。

【0340】

【表8】

表3

ラットにおける8-OH-DPATによって誘発された
前足踏みの阻害 (シナプス後部アンタゴニズム)

化合物	用量 (mg/kg p.o.)	前足踏みの%阻害		
		0.5 h	1 h	4 h
Ex. 1	1	91	91	96
Ex. (+) 1	1	100	100	98
Ex. (-) 1	1	19	5	9
18	10	98	92	92
24A1	10	100	100	100
24A3	10	100	93	100
35A13	10	n.t.	95	100

n. t. = 試験されず

【図面の簡単な説明】

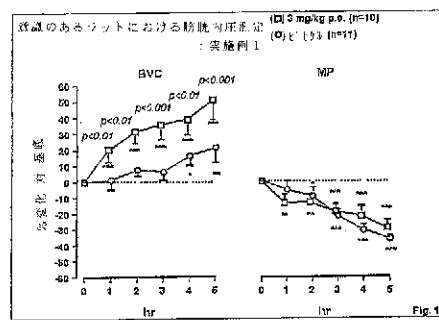
【0341】

【図1】図1. ビヒクル (丸) または実施例1の3.0 mg / kg のラセミ化合物 ((±) 1 - (1 - シクロヘキサンカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル) - 4 - (4 - インドリル) ピペラジン) (四角) の経口投与後のラットにおけるBVCおよびMP変化の時間経過。データは、処置からの異なる時間での%変化対基底値を示す。“n” = ラット数 / 群。P < . . . (処置の間：分散分析の対照変数 (ANOVA of CONTRANT VARIABLES)) として示される有意差は、コントロール (ビヒクル) および処置群において観察される傾向の間の差異を示す。アスタリスク (* = p < 0.05、* = p < 0.01 および*** = p < 0.001) は、報告される時間で観察される値とベースライン値との有意差を示す (処置内)。

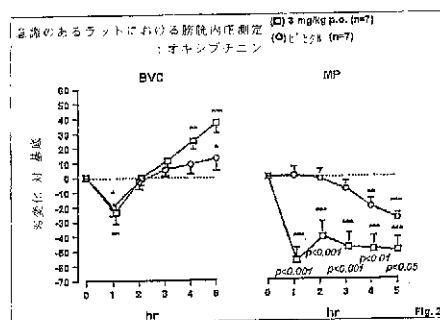
【図2】図2. ビヒクル (丸) または3.0 mg / kg のオキシブチニン (四角) の経口投与後のラットにおけるBVCおよびMP変化の時間経過。データは、図1に示されるよ

うに表現される。

【図 1】



【図 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 02/11282					
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D401/12	A61K31/47	A61K31/404	A61P13/00	C07D215/12
	C07D215/18	C07D215/20	C07D405/12	C07D215/40	C07D215/42
	C07D215/26	C07D401/06	C07D417/12	C07D413/12	C07D409/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07D	A61K	A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	EP 0 846 683 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 June 1998 (1998-06-10) example 61 ----				1, 15
X	FR 2 729 144 A (SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES) 12 July 1996 (1996-07-12) examples 1, 3 ----				1, 15
A	WO 99 06382 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 February 1999 (1999-02-11) claims ----				1, 15
A	WO 99 06383 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 February 1999 (1999-02-11) claims -----				1, 15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
12 March 2003			25/03/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Van Bijlen, H		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D413/08 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D409/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 March 2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11282

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 846683	A	10-06-1998	EP	0846683 A1	10-06-1998
			AT	205830 T	15-10-2001
			AU	736597 B2	02-08-2001
			AU	4684197 A	04-06-1998
			BR	9705509 A	14-03-2000
			CA	2220649 A1	03-06-1998
			CN	1349989 A	22-05-2002
			CN	1188111 A ,B	22-07-1998
			CZ	9703769 A3	17-06-1998
			DE	69706813 D1	25-10-2001
			DE	69706813 T2	04-04-2002
			DK	846683 T3	05-11-2001
			ES	2163086 T3	16-01-2002
			HK	1011859 A1	14-06-2002
			HR	970653 A1	31-10-1998
			HU	9702315 A2	28-06-1999
			JP	3045988 B2	29-05-2000
			JP	10168060 A	23-06-1998
			KR	257947 B1	01-07-2000
			NO	975541 A	04-06-1998
			NZ	329271 A	23-12-1998
			PL	323447 A1	08-06-1998
			PT	846683 T	28-02-2002
			RU	2184112 C2	27-06-2002
			SG	71062 A1	21-03-2000
			TR	9701488 A2	22-06-1998
			US	6359138 B1	19-03-2002
			ZA	9710653 A	03-06-1998
FR 2729144	A	12-07-1996	FR	2729144 A1	12-07-1996
WO 9906382	A	11-02-1999	IT	MI971862 A1	01-02-1999
			IT	MI971863 A1	01-02-1999
			AU	9256498 A	22-02-1999
			WO	9906382 A1	11-02-1999
			EP	1000045 A1	17-05-2000
			JP	2001512110 T	21-08-2001
			US	6271234 B1	07-08-2001
WO 9906383	A	11-02-1999	IT	MI971861 A1	01-02-1999
			AU	9157698 A	22-02-1999
			WO	9906383 A1	11-02-1999
			EP	1000046 A1	17-05-2000
			JP	2001512111 T	21-08-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 215/12	C 0 7 D 215/12	
C 0 7 D 215/18	C 0 7 D 215/18	
C 0 7 D 215/40	C 0 7 D 215/40	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100099911

弁理士 関 仁士

(74)代理人 100108084

弁理士 中野 睦子

(72)発明者 レオナルディ アメデオ

イタリア国 アイ - 2 0 1 5 4 ミラノ ヴィア ポリツィアーノ 1 6

(72)発明者 モッタ ギアニ

イタリア国 アイ - 2 0 0 3 0 バルラッシーナ ヴィア ウンガレッティ 1 0

(72)発明者 リヴァ カルロ

イタリア国 アイ - 2 1 1 0 0 ヴァレーゼ ヴィア ヴァルダー 1 0

(72)発明者 テスタ ロドルフォ

イタリア国 アイ - 2 0 0 6 0 ヴィナート ヴィア ペルチーニ 3 / 8

(72)発明者 コルベット ジェフ ダブリュ.

アメリカ合衆国 4 9 0 2 4 ミシガン州 ポーテッジ ペパーリッジ サークル 6 4 2 7

F ターム(参考) 4C031 BA02 CA01 KA01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC14 CC15 CC29 CC31 CC34 CC51

CC58 CC67 CC73 CC75 CC76 CC81 CC82 CC83 CC92 DD06

DD10 DD12 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC52 BC67 BC85 GA02 GA04 GA07

GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA12

ZA15 ZA40 ZA42 ZA66 ZA81 ZC39 ZC41

4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB01 GB32

【要約の続き】

Xが(a)または(b)である場合、Z = 結合、O、S、 CH_2 、 CH_2CH_2 、CO、 CHOH 、 OCH_2 、NH、 NHCO もしくは NHCONHCH_2 、しかしXが $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CH}_2-$ 基である場合、Zは CH_2CH_2 または CH_2O 基を示すかあるいはZおよびBは一緒になって2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル基を示し；そしてBは、各々が必要に応じて置換されている、単環式もしくは二環式アリール基または単環式もしくは二環式ヘテロ環である。