

明 細 書

発明の名称：複素環化合物及びその用途

技術分野

[0001] 本開示は、特定の複素環化合物及びその用途等に関する。

背景技術

[0002] 7-〔4-〔4-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル〕ブトキシ〕-1H-キノリン-2-オン（以下、ブレクスピプラゾールともいう）又はその塩は、ドパミンD₂受容体パーシャルアゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリンα₁受容体アンタゴニスト作用を有する。またブレクスピプラゾール又はその塩は、それらの作用に加えてセロトニン取り込み阻害作用（あるいはセロトニン再取り込み阻害作用）を併有し、中枢神経疾患（特に統合失調症）に対して広い治療スペクトラムを有することが知られている（例えば特許文献1及び特許文献2）。

[0003] 医薬品の分野におけるドラッグデザインの一手法として、既知の薬物分子の一部の官能基を化学変換または修飾等することにより、当該既知の薬物分子の性質を改良する（例えば、薬効を向上させたり、あるいは生体内での代謝を遅らせたりする）ことを目的とした医薬品開発が行われている。

[0004] ブレクスピプラゾールについてもこのような医薬品開発を行うことにより、性質が改良された新規な化合物を見だし、中枢神経疾患に対する治療薬の新たな選択肢を提供することは、切望されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2006-316052号公報

特許文献2：国際公開第2013/035892号

発明の概要

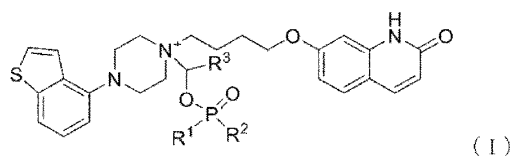
発明が解決しようとする課題

[0006] 本開示において解決しようとする課題の一つは、中枢神経疾患に対する新規治療薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、下記式 (I) :

[0008] [化1]



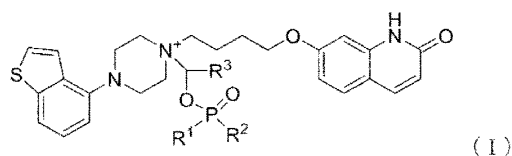
で示される、新規複素環化合物及びその塩の開発に成功し、新たな中枢神経疾患に対する新規治療薬となりうることを見いだした。

[0009] 本開示は例えば以下の項に記載の主題を包含する。

[0010] 項 1.

式 (I) :

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-O^-$ 、 $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、

R^3 は、水素又はアルキルを示し、

R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} は、それぞれ独立して、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル、アルカジエニル、若しくはアルキニルを示し、当該 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキルは一部のメチレン基 ($-CH_2-$) が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ で代替された構造であってもよく、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-OR^4$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なっているとしてもよく、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なってもよい。）

で表される、化合物又はその塩。

項2.

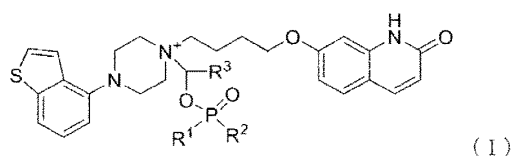
R^1 が $-O^-$ を示し、 R^2 が $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示す（ R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} は前記に同じ）、

項1に記載の化合物又はその塩。

項3.

式(1)：

[化3]



(式中、 R^1 が $-O^-$ を示し、 R^2 が $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、 R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、 R^4 は、水素、あるいは以下の(0-1)～(5)のいずれかを示し、 $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ は、以下の(i)又は(ii)を示す。

(0-1)：ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有してもよい C_{1-18} アルケニル、

(0-2)：ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有してもよい C_{1-18} アルカジエニル、

(0-3)：ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有してもよい C_{1-18} アルキニル、

(1-1)： R^{4a1} を示し、

R^{4a1} は、

$-C_nH_{2n+1}$ 、

$-C_nH_{2n-1}$ 、

$-\text{C}_n\text{H}_{2n-3}$ 、
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OH}$ 、
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-2}-\text{OH}$ 、又は
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-4}-\text{OH}$ 、を示す。

(以上の式において、 n は1～24を示す。但し、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$ では n は2以上、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-3}$ では n は2以上、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-2}-$ では n は2以上、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-4}-$ では n は2以上である。)

(1-2) : R^{4a2} を示し、

R^{4a2} は、
 $-\text{CHX}^1\text{X}^2$
 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-2}-\text{CHX}^1\text{X}^2$
 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-4}-\text{CHX}^1\text{X}^2$ 、又は
 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-6}-\text{CHX}^1\text{X}^2$ 、を示す。

(以上の式において、 n は2～24を示す。但し、 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-4}-$ では n は3以上、 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-6}-$ では n は3以上である。 X^1 及び X^2 は、同一または異なって、水素原子又はハロゲン(F、Cl、Br、又はI)を示す。但し、 X^1 及び X^2 の少なくとも一方はハロゲンを示す。)

(1-3) : R^{4a3} を示し、

R^{4a3} は、
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}^{4-1}$ 、 $-\text{C}_{n-1}\text{H}_{2n-2}-\text{CHR}^{4-1a}\text{R}^{4-1b}$ 、
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-2}-\text{R}^{4-1}$ 、又は
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-4}-\text{R}^{4-1}$ 、を示す。

(以上の式において、 n は1～24を示す。但し、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-2}-$ では n は2以上、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n-4}-$ では n は2以上である。 R^{4-1} は、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{O}-$ フェニル、あるいは、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいヘテロ環基を示す。 R^{4-1a} 及び R^{4-1b} は、同一又は異なって、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシを示すか、あるいは、同一または異なって、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、又は $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキルを示す。

す。)

(2) : R^{4b} を示し、

R^{4b} は、

- $(C_p H_{2p} - O)_q - C_r H_{2r} - R^{4-2}$ 、
- $(C_p H_{2p} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r} - R^{4-2}$ 、又は
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、を示す。

(以上の式において、 p は1~4を、 q は1~4を、 r は1~4を、それぞれ示す。但し、 $C_p H_{2p-2}$ では p は2以上、 $C_r H_{2r-2}$ では r は2以上である。 q が2~4のとき、 q が示す繰り返し回数を示す2~4個の繰り返し構造は同一又は異なってよい。 R^{4-2} は、水素原子、ヒドロキシ、あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、— C_{1-3} アルキレン— C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。)

(3) : — $C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - R^{COO}$ 若しくは— $C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - CH_2 - R^{COO}$ (α は1~10を示す)を示し、

— R^{COO} は、水素原子、1~3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシ、あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、— C_{1-3} アルキレン— C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。

(4) : — $C_\beta H_{2\beta} - O - CO - R^{OCO}$ (β は1~10を示す)を示し、

— R^{OCO} は、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は— $C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - R^{COO}$ を示すか、— $C_\alpha H_{2\alpha} - CO - NH - R^{COO}$ 、— $C_\alpha H_{2\alpha} - NH - CO - R^{COO}$ 、又は— $C_\alpha H_{2\alpha} - NH - CO - O - R^{COO}$ を示すか、(— R^{COO} は前記に同じ)

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、— C_{1-3} アルキレン— C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。

す。

(5) : $-C_{\gamma}H_{2\gamma}-O-CO-O-R^{COO}$ (γ は1～10を示す)を示し

、

$-R^{COO}$ は、水素原子、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ を示すか、($-R^{COO}$ は前記に同じ)

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されているもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。

(i) : R^{4Na} 及び R^{4Nb} は、同一又は異なって、1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されているもよい C_{1-6} アルキルを示す。

(ii) : R^{4Na} は水素原子であり、

R^{4Nb} は、1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されているもよい C_{1-6} アルキルを示すか、 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-NH-R^{COO}$ を示す。($-R^{COO}$ は前記に同じ)

で表される、化合物又はその塩。

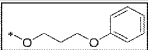
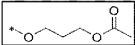
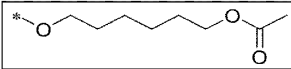
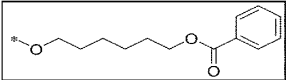
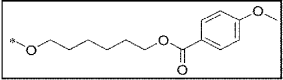
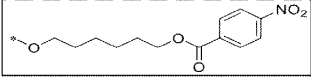
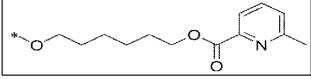
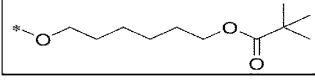
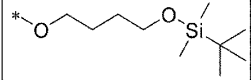
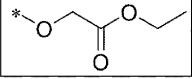
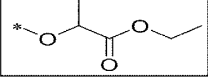
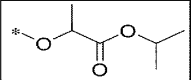
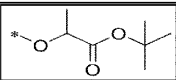
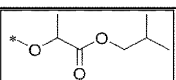
項4.

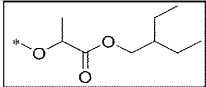
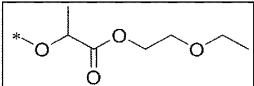
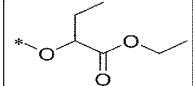
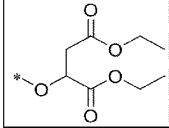
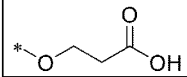
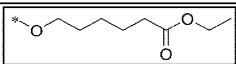
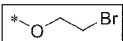
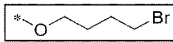
ヘテロ環基が、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、及びキノリンから選択されるヘテロ環から、当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である、項1～3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

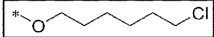
項5.

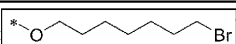
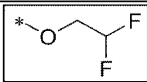
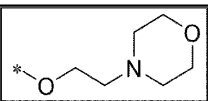
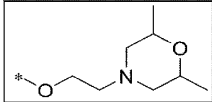
$-OR^4$ が、当該酸素原子の R^4 とは逆側を*で示す($*-OR^4$)とき、以下の表に記載のいずれかの基であり、

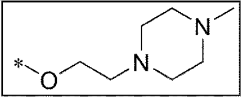
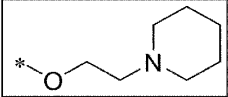
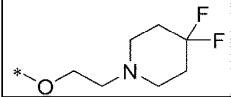
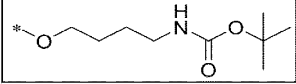
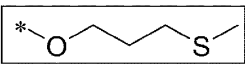
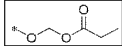
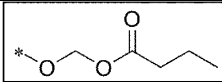
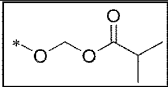
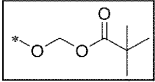
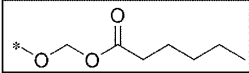
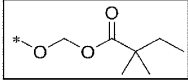
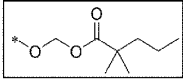
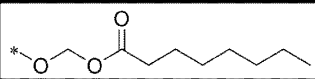
*-OH

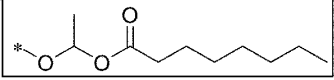
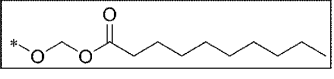
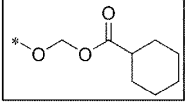
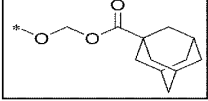
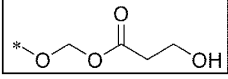
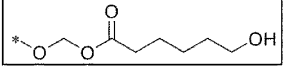
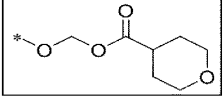
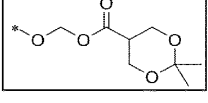
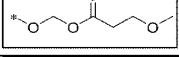
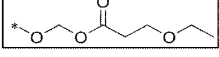
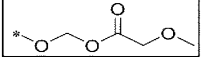
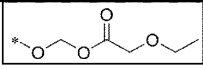
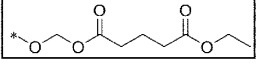
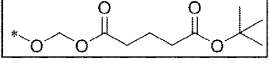















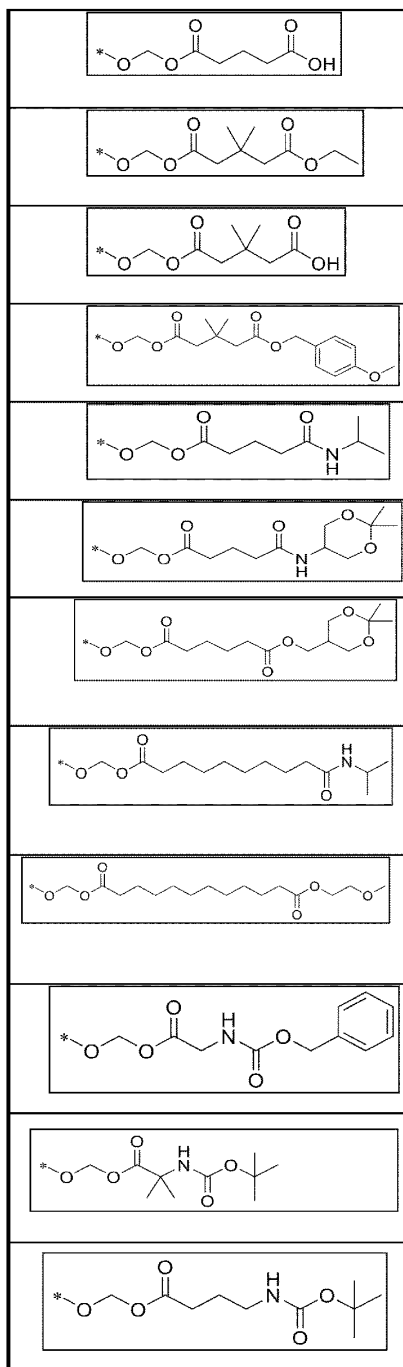









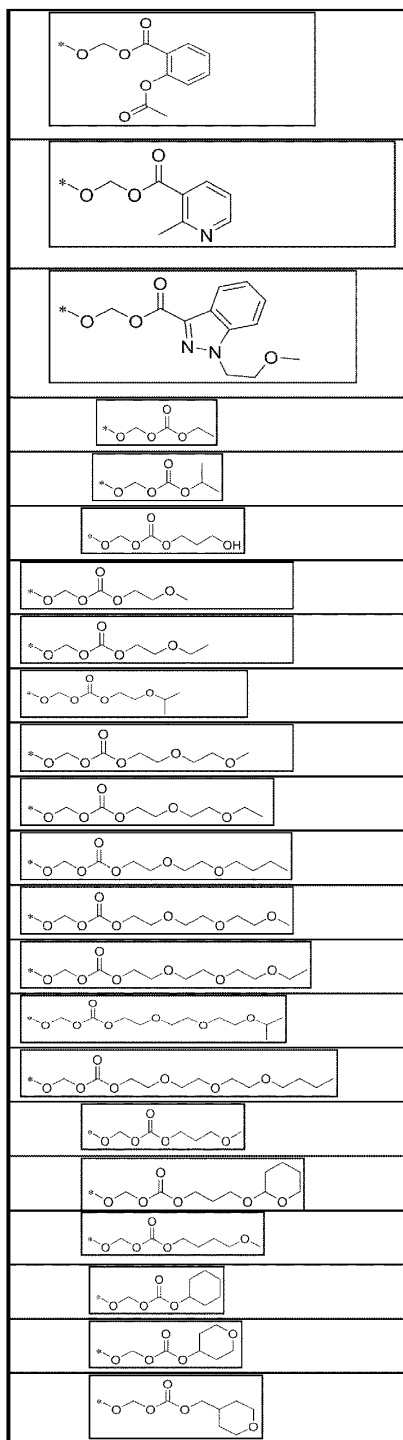


 <chem>CN1CCCN1CO*</chem>
 <chem>C1CCN(C1)CO*</chem>
 <chem>FN1(C(F)1)CCN(C1)CO*</chem>
 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCCCO*</chem>
 <chem>CSCCCCO*</chem>
 <chem>CC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCCCCC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)C(C)(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCC(C)(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCCCCCCCCC(=O)OCCO*</chem>

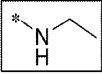
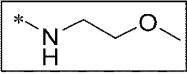
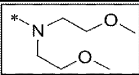
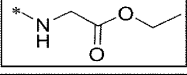
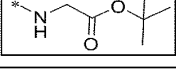
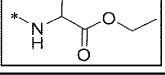
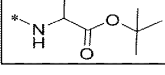
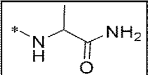
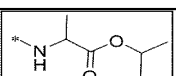



















—N R^{4Na} R^{4Nb}が、当該窒素原子のR^{4Na} R^{4Nb}とは逆側を*で示す（*—N R^{4Na} R^{4Nb}）とき、以下の表に記載のいずれかの基である、

[表1B]

項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項 6 .

項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩、並びに、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

項 7 .

項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩、懸濁化剤、及び分散媒を含み、懸濁液の形態である項 6 に記載の医薬組成物。

項 8 .

前記懸濁液の粒子の平均粒子径が 0 . 5 ～ 3 0 μm である、項 7 に記載の医薬組成物。

項 9 .

前記懸濁液の粒子の平均粒子径が50～500nmである、項7に記載の医薬組成物。

項10.

前記懸濁化剤がカルボキシメチルセルロース又はその塩であり、
前記分散媒が注射用水を含む液である、項7～9のいずれかに記載の医薬組成物。

項11.

- a) 項1～5のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
- b) 複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、
- c) 生体適合性有機溶媒と

の粘性混合物を含む医薬組成物であって、
生体内水性流体と接触させて、液晶相構造又は脂質ゲルを形成させるために用いられる前駆製剤である医薬組成物。

項12.

b) 複数の液晶形成脂質又はゲル形成脂質が、b-1) 少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2) 少なくとも1種のホスファチジルコリンと、を含む、項11に記載の医薬組成物。

項13.

- a) 項1～5のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
 - b-1) 少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2) 少なくとも1種のホスファチジルコリンと、
 - c) 生体適合性有機溶媒と
- の粘性混合物を含む医薬組成物。

項14.

項1～5のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するマイクロスフェア。

項15.

項1～5のいずれかに記載の化合物、及び生体分解性ポリマーを含有する、

項 1 4 に記載のマイクロスフェア。

項 1 6 .

生体分解性ポリマーがポリ乳酸及び乳酸－グリコール共重合体からなる群から選ばれる 少なくとも 1 種である項 1 5 に記載のマイクロスフェア。

項 1 7 .

平均粒子径が $5 \sim 150 \mu\text{m}$ (好ましくは $30 \sim 100 \mu\text{m}$) である項 1 4 ～ 1 6 のいずれかに記載のマイクロスフェア。

項 1 8 .

項 1 4 ～ 1 7 のいずれかに記載のマイクロスフェアを懸濁状態で含有する医薬組成物。項 1 9 .

項 1 4 ～ 1 7 のいずれかに記載のマイクロスフェアを油中に懸濁状態で含有する医薬組成物。

項 2 0 .

油が中鎖脂肪酸トリグリセリドである項 1 9 に記載の医薬組成物。

項 2 1 .

筋肉内投与又は皮下投与に用いられる、項 6 ～ 1 3、1 8 ～ 2 0 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 2 2 .

中枢神経疾患の予防及び／又は治療用である、項 6 ～ 1 3、1 8 ～ 2 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 2 3 .

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗

性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トウレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項 2 2 に記載の医薬組成物。

項 2 4 .

1 日又は 2 ～ 3 日の間隔をあけて投与される、項 6 ～ 1 3、1 8 ～ 2 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 2 5 .

2 週間以上の間隔をあけて投与される、項 6 ～ 1 3、1 8 ～ 2 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 2 6 .

4 週間以上の間隔をあけて投与される、項 6 ～ 1 3、1 8 ～ 2 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

項 2 7 .

項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する、中枢神経疾患の予防及び／又は治療剤。

項 2 8 .

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

び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項 27 に記載の予防及び／または治療剤。

項 29.

項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩の医薬としての使用。

項 30.

項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩をヒトまたは動物に投与することを含む、中枢神経疾患の予防及び／又は治療方法。

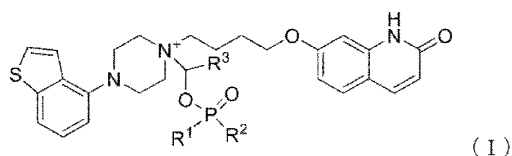
項 31.

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トゥレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項 30 に記載の予防及び／又は治療方法。

項 A-1.

式 (I) :

[化4]



(式中、R¹、R²はそれぞれ独立して、-O-又は-OR⁴を示し、

R³は、水素又はアルキルを示し、

R⁴は、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよいアルキルを示し、当該R⁴が示すアルキルは一部の炭素原子が－O－及び／又は－(CO)O－で代替されていてもよく、

当該R¹及びR²がともに－OR⁴を示す場合には、当該R⁴は、同一または異なっているいてもよい。）

で表される化合物、又はその塩。

項A－2.

R⁴が示すアルキルが、その末端のメチル基の炭素原子が－O－又は－(CO)O－で代替され、且つ当該－O－又は－(CO)O－の片側に置換基R^{C1}が結合し、

当該R^{C1}が、水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す、

項A－1に記載の化合物又はその塩。

項A－3.

前記1～3個の置換基を有していてもよいアルキルにおける当該置換基が、

(i) アルキルの炭素原子に結合した置換基か、あるいは

(i i) 前記－O－又は－(CO)O－の片側に結合した置換基(R^{C1})であり、

(i) における置換基がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、カルボキシ、低級アルキルアミノカルボニル、あるいは置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、

(i i) における置換基(R^{C1})が、水素、低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、あるいは置換基を有していてもよいヘテロ環基である、

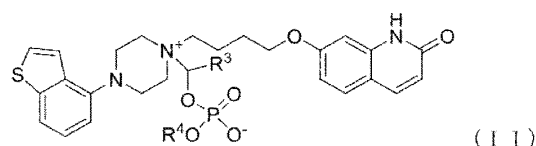
項A－1又はA－2に記載の化合物又はその塩。

項A－4.

式(1)で表される化合物が、

式 (I I) :

[化5]



(式中、 R^3 及び R^4 は前記に同じ)で表される化合物である、
項A-1～A-3のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-5.

R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルを示し

R^4 は、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-18} アルキルを示し、当該 R^4 が示すアルキルは1～5個の炭素原子が $-O-$ 及び $/$ 又は $-(CO)O-$ で代替されていてもよく、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-OR^4$ を示す場合には、当該 R^4 は、同一または異なっているいてもよい、

項A-1～A-4のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-6.

R^4 が、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよい、 C_{1-18} アルキルを示し、当該置換基は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-(CO)NR^7R^8$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)(CR^{11}R^{12})_n(CO)OR^{13}$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示し、

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルを示し、

R^7 及び R^8 は独立して、水素原子、あるいは、1又は2個の炭素原子が酸素原子若しくは窒素原子で代替されていてもよい低級アルキルを示し、 R^7 及び R^8 が結合して環を構成していてもよく、

R^{11} 及び R^{12} は独立して、且つ、 R^{11} が複数存在する場合はそれぞれ独立し

、 R^{12} が複数存在する場合はそれぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-16} アルキルを示し、 n は1～10の整数（1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10）を示し、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-OR^4$ を示す場合には、当該 R^4 は、同一または異なってもよい、

項A-1～A-5のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-7、

R^4 が、水素、あるいは、 $-(A-Y)_m-R^{14}$ を示し、

Aは C_{1-18} アルキレンを示し、

Yは結合、 $-O-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O(CO)O-$ 、又は $-(CO)NH-$ を示し、 R^{14} は水素、 C_{1-18} アルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、又はヘテロ環基を示し、

m は0～5の整数（0、1、2、3、4又は5）を示す、

項A-1～A-6のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-8、

R^4 が、水素、あるいは、1個の置換基を有していてもよい、 C_{1-8} アルキルを示し、

当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は2個の C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルを示し、 n は1～10の整数を示し、

ここで、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、置換基を有していてもよいヘテロ環基、又は C_{3-7} シクロアルキルを示し、Aは C_{1-6} アルキレンを示す、

項A-4～A-6のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-9、

R^4 が、水素、あるいは、1個の置換基を有していてもよい、 C_{1-8} アルキ

ルを示し、

当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は2個の C_{1-6} アルキルを有していてもよいヘテロ環基を示し、 n は1～10の整数を示し、

ここで、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 R^9 は、 C_{1-16} アルキル、 R^{13} は C_{1-6} アルキル、又は、 C_{1-6} アルキルを有していてもよいピリジルを示し、 A は C_{1-6} アルキレンを示す、項A-4～A-6のいずれかに記載の化合物又はその塩。

項A-10.

ヘテロ環基が、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、及びキノリンから選択されるヘテロ環から、当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である、項A-4～A-9のいずれかに記載の化合物またはその塩。

項A-11.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩、並びに、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

項A-12.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩、懸濁化剤、及び分散媒を含み、懸濁液の形態である項A-11に記載の医薬組成物。

項A-13.

前記懸濁液の粒子の平均粒子径が0.5～30 μm である、項A-12に記載の医薬組成物。

項A-14.

前記懸濁液の粒子の平均粒子径が50～500nmである、項A-12に記載の医薬組成物。

項A-15.

前記懸濁化剤がカルボキシメチルセルロース又はその塩であり、
前記分散媒が注射用水を含む液である、項A-12～A-14のいずれかに記載の医薬組成物。

項A-16.

- a) 項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
- b) 複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、
- c) 生体適合性有機溶媒と

の粘性混合物を含む医薬組成物であって、
生体内水性流体と接触させて、液晶相構造又は脂質ゲルを形成させるために用いられる前駆製剤である医薬組成物。

項A-17.

b) 複数の液晶形成脂質又はゲル形成脂質が、b-1) 少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2) 少なくとも1種のホスファチジルコリンと、を含む、項A-16に記載の医薬組成物。

項A-18.

- a) 項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
- b-1) 少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2) 少なくとも1種のホスファチジルコリンと、

c) 生体適合性有機溶媒と
の粘性混合物を含む医薬組成物。

項A-19.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するマイクロスフェア。

項A-20.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物、及び生体分解性ポリマーを

含有する、項A-19に記載のマイクロスフェア。

項A-21.

生体分解性ポリマーがポリ乳酸及び乳酸-グリコール共重合体からなる群から選ばれる、少なくとも1種である項A-20に記載のマイクロスフェア。

項A-22.

平均粒子径が $5 \sim 150 \mu\text{m}$ （好ましくは $30 \sim 100 \mu\text{m}$ ）である項A-19～A-21のいずれかに記載のマイクロスフェア。

項A-23.

項A-19～A-22のいずれかに記載のマイクロスフェアを懸濁状態で含有する医薬組成物。

項A-24.

項A-19～A-22のいずれかに記載のマイクロスフェアを油中に懸濁状態で含有する医薬組成物。

項A-25.

項A-24に記載の油が中鎖脂肪酸トリグリセリドである医薬組成物。

項A-26.

筋肉内投与又は皮下投与に用いられる、項A-11～A-18、A-23～A-25のいずれかに記載の医薬組成物。

項A-27.

中枢神経疾患の予防及び／又は治療用である、項A-11～A-18、A-23～A-26のいずれかに記載の医薬組成物。

項A-28.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する、中枢神経疾患の予防及び／又は治療剤。

項A-29.

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害

、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トゥレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項A-28に記載の予防及び／または治療剤。

項A-30.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩の医薬としての使用。

項A-31.

項A-1～A-10のいずれかに記載の化合物又はその塩をヒトまたは動物に投与することを含む、中枢神経疾患の予防及び／又は治療方法。

項A-32.

中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トゥレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である項A-31に記載の予防及び／又は治療方法。

なお、上記各項において、置換基を有していてもよいヘテロ環基のヘテロ環としては、環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1～5個含有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式のヘテロ環が挙げられ、例えば飽和又は不飽和の3～15員、好ましくは5～10員の単環式、二環式又は三環式ヘテロ環を含む。具体的には、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン等が挙げられる。ヘテロ環基は、ヘテロ環から当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である。

また、上記各項において、置換基を有していてもよいヘテロ環基における置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、あるいは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、あるいは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ等が挙げられる。また、当該置換基の数としては、例えば、1、2、又は3個が挙げられる。

発明の効果

[0011] 式(1)で表される化合物は、ブレクスピプラゾールの特定の窒素原子を化学修飾した構造を有している。式(1)で表される化合物は、生体に投与された後、生理学的条件下にてブレクスピプラゾールに変換されうる。

[0012] 式(1)で表される化合物の中には、(1)細胞毒性が比較的低い化合物が包含されている。また、式(1)で表される化合物の中には、(2)安定性が高く取り扱いが容易である化合物が包含されている。また、式(1)で表される化合物の中には、(3)皮下からの吸収が比較的速度い化合物が包含されている。また、式(1)で表される化合物の中には、(4)生体中で速やかにブレクスピプラゾールに変換される化合物が包含されている。また、

式（１）で表される化合物の中には、（５）注射剤、特に皮下投与用注射剤に好適な化合物が包含されている。（６）１週間以上から４週間以上にわたって血中ブレクスピプラゾール濃度が維持される持続性注射剤、特に皮下投与用持続性注射剤に好適な化合物が包含されている。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]実施例Aの医薬組成物をラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移（投与量：1.25 mg/kg）を示す（n=3、平均値±標準偏差）。

[図2]実施例Dの医薬組成物（実施例1化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（N=3、平均値±標準偏差）。

[図3]実施例Eの医薬組成物（実施例1化合物亜鉛塩水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：33.2 mg/kg）を示す（N=3、平均値±標準偏差）。

[図4]実施例Fの医薬組成物（実施例1化合物液晶／脂質ゲル製剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（N=3、平均値±標準偏差）。

[図5]実施例Gの医薬組成物（実施例1化合物亜鉛塩液晶／脂質ゲル製剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：33.2 mg/kg）を示す（N=3、平均値±標準偏差）。

[図6]製造例Iのマイクロスフェアの偏光顕微鏡観察結果を示す。

[図7]製造例Jのマイクロスフェアの偏光顕微鏡観察結果を示す。

[図8]製造例Kのマイクロスフェアの偏光顕微鏡観察結果を示す。

[図9]実施例Hの医薬組成物（実施例1化合物マイクロスフェア製剤（RG505，API比 1.5倍））をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（14日目までN=5，21日目以降N=3，平均値±標準偏差）。

[図10]実施例Jの医薬組成物（実施例1化合物マイクロスフェア製剤（RG504，API比 2倍））をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（14日目までN=5，21日目以降N=3，平均値±標準偏差）。

[図11]実施例Kの医薬組成物（実施例1化合物マイクロスフェア製剤（RG503, API比 1.5倍））をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（14日目までN=5, 21日目以降N=3, 平均値±標準偏差）。

[図12]実施例Lの医薬組成物（実施例1化合物マイクロスフェア製剤（RG503, API比 2倍））をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：31.3 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図13]実施例Pの医薬組成物（実施例3化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：29.8 mg/kg）を示す（N=5, 平均値±標準偏差）。

[図14]実施例Qの医薬組成物（実施例10化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：35.5 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図15]実施例Rの医薬組成物（実施例12化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：34.7 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図16]実施例Sの医薬組成物（実施例13化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：36.3 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図17]実施例Tの医薬組成物（実施例44化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：37.1 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図18]実施例Uの医薬組成物（実施例92化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：36.3 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

[図19]実施例Vの医薬組成物（実施例121化合物水性懸濁剤）をラットに皮下投与した時の血漿中薬物濃度推移（投与量：37.1 mg/kg）を示す（N=3, 平均値±標準偏差）。

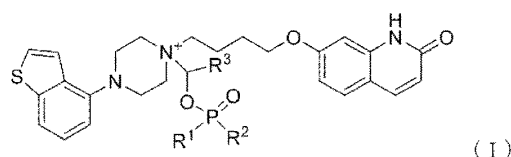
発明を実施するための形態

[0014] 以下、本開示に包含される各実施形態について、さらに詳細に説明する。

本開示は、特定の新規複素環化合物及びその塩（特に、薬学的に許容される塩）、並びにそれらを有効成分として含む医薬組成物、及びその用途等を好ましく包含するが、これらに限定されるわけではなく、本開示は本明細書に開示され当業者が認識できる全てを包含する。

[0015] 本開示に包含される特定の新規複素環化合物は、式（I）：

[0016] [化6]



（式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-O^-$ 、 $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、

R^3 は、水素又はアルキルを示し、

R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} は、それぞれ独立して、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル、アルカジエニル、若しくはアルキニルを示し、当該 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキルは一部のメチレン基（ $-CH_2-$ ）が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ で代替された構造であってもよく、 R^{sia} 及び R^{sib} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキルを示し、当該 R^1 及び R^2 がともに $-OR^4$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なってもよく、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なってもよい。）

で表される、複素環化合物である。なお、 R^{sia} 及び R^{sib} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキルを示す。

[0017] 本明細書では、式（I）で表される化合物を「化合物（I）」ともいう。

本明細書において、「アルケニル」の例としては、1～18（1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18）個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルケニル（ C_{1-18} アルケニル）が挙げられ、 C_{1-12} アルケニルがより好ましく挙げられ、 C_{1-8} アルケニル、又は C_{1-6} アルケニルがさらに好ましく挙げられる。また、アルケニルは、炭素間二重結合に基づく立体異性体のうち、シス体及びトランス体のいずれをも包含する。

本明細書において、「アルカジエニル」の例としては、1～18（1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18）個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルカジエニル（ C_{1-18} アルカジエニル）が挙げられ、 C_{1-12} アルカジエニルがより好ましく挙げられ、 C_{1-8} アルカジエニル、又は C_{1-6} アルカジエニルがさらに好ましく挙げられる。また、アルカジエニルは、炭素間二重結合に基づく立体異性体のうち、シス体及びトランス体のいずれをも包含する。すなわち、アルカジエニルの末端側から炭素間二重結合が存在する順に、（シス、シス）、（シス、トランス）、（トランス、シス）、又は（トランス、トランス）の、いずれの構造のものも包含する。

本明細書において、「アルキニル」の例としては、1～18（1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18）個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキニル（ C_{1-18} アルキニル）が挙げられ、 C_{1-12} アルキニルがより好ましく挙げられ、 C_{1-8} アルキニル、又は C_{1-6} アルキニルがさらに好ましく挙げられる。

また、 R^4 、 R^{4Na} 、又は R^{4Nb} がアルケニル、アルカジエニル、若しくはアルキニルを示す場合、当該アルケニルは1又は複数（例えば1～3、好ましくは1）個の置換基（*substituent group*）を有していてもよく、当該アルカジエニルは1又は複数（例えば1～3、好ましくは1）個の置換基（*substituent group*）を有していてもよく、当該アルキニルは1又は複数（例えば1～3、好ましくは1）個の置換基

(substituent group) を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシが挙げられる。

[0018] 本明細書において、「アルキル」の例としては、1～24 (1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24) 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル (C_{1-24} アルキル) が挙げられ、 C_{1-18} アルキルがより好ましく挙げられ、 C_{1-16} アルキル、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-8} アルキル、又は C_{1-6} アルキルがさらに好ましく挙げられる。より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、テトラデシル等が挙げられる。

なお、本明細書においては、 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキルは、一部のメチレン基 ($-CH_2-$) が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ で代替された構造を有するものを包含する。なお、 R^{sia} 及び R^{sib} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキルを示す。

つまり、本明細書において、 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキルは、前記代替構造を有するアルキルと前記代替構造を有さないアルキルを包含する。 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキル以外のアルキルは、特に断らない限り、前記代替構造を有さないアルキルである。

前記代替構造を有するアルキルにおいて、代替されるメチレン基の数は、代替前のアルキルの炭素数にもよるが、1～8 (1、2、3、4、5、6、7、又は8) が好ましく、1～6 がより好ましく、1～5 又は 1～4 がさらに好ましい。

[0019] R^1 及び R^2 は、ともに $-OR^4$ であるか、あるいは、 R^1 が $-O-$ で R^2 が $-OR^4$ 若しくは $NR^{4Na}R^{4Nb}$ であることが好ましい。

- [0020] R^3 がアルキルを示す場合は、特に低級アルキルであることが好ましく、より具体的には C_{1-4} アルキルが好ましく、メチル又はエチルがより好ましい。
- [0021] なお、本明細書において、炭素鎖を有する置換基に用いる「低級」は、炭素原子数1～6（1、2、3、4、5、又は6）個のことを意味する。
- [0022] R^4 、 R^{4Na} 、又は R^{4Nb} がアルキルを示す場合は、具体的には C_{1-24} アルキルが好ましく、 C_{1-18} アルキルがより好ましい。また当該アルキルは、上記の通り、前記代替構造（一部のメチレン基（ $-CH_2-$ ）が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ で代替された構造）を有していてもよい。また、上記の通り、代替されるメチレン基の数は、代替前のアルキルの炭素数にもよるが、1～8（1、2、3、4、5、6、7、又は8）が好ましく、1～6がより好ましく、1～5又は1～4がさらに好ましい。 R^1 、 R^2 がそれぞれ独立して示す $-OR^4$ 又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ において、当該酸素原子側（言い換えれば、 $-OR^4$ 又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ が結合しているリン原子側）を*で示した場合、当該 $-(CO)O-$ は* $-(CO)O-$ 若しくは* $-O(CO)-$ のいずれであってもよい。また、複数のメチレン基が代替される場合、それぞれの代替後の構造（つまり $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ ）は、同一又は異なっていてよい。
- [0023] 例えば、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ は、 $-(CH_2)_6-CH_3$ において、2個のメチレン基が $-O-$ に代替された基の一例である。また例えば、 $-CH_2-(CO)O-CH_2-CH_3$ は、 $-(CH_2)_3-CH_3$ において、1個のメチレン基が* $-(CO)O-$ に代替された基の一例である。また例えば、 $-(CH_2)_3-O(CO)-CH_3$ は、 $-(CH_2)_4-CH_3$ において、1個のメチレン基が* $-O(CO)-$ に代替された基の一例である。
- [0024] また、 R^4 、 R^{4Na} 、又は R^{4Nb} がアルキルを示す場合、当該アルキルは1又は複数（例えば1～3）個の置換基（*substituent group*）を有していてもよい。当該置換基は、アルキルの炭素原子、若しくはメ

チレン基に代替した —NH— の窒素原子に結合して存在するか、あるいは、アルキルの末端にあるメチル基中のメチレン基 ($\text{—}\underline{\text{CH}_2}\text{—H}$ の下線部) が前記代替 (replace) されている場合には、当該代替構造の片側に水素の代わりに結合して (つまり、当該置換基を特に R^{C1} と表すと、 —O—R^{C1} 、 —S—R^{C1} 、 —CO—R^{C1} 、 —NH—R^{C1} 、 $\text{—SiR}^{\text{sia}}\text{R}^{\text{sib}}\text{—R}^{\text{C1}}$ 、又は $\text{—(CO)O—R}^{\text{C1}}$ 、若しくは、 $\text{—O(CO)—R}^{\text{C1}}$ の構造で) 存在する。

- [0025] アルキルの炭素原子に結合した当該置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル (好ましくは低級アルキル)、アルコキシ (好ましくは低級アルコキシ)、シクロアルキル基、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル (好ましくは低級アルキルアミノカルボニル)、置換基を有していてもよいフェニル若しくはベンジル、置換基を有していてもよいヘテロ環基 (置換基を有していてもよいヘテロ環から当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基) 等が挙げられる。
- [0026] 本明細書において、「ハロゲン」の例としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素 (F、Cl、Br、I) が挙げられ、好ましくはフッ素、塩素又は臭素が挙げられる。
- [0027] 本明細書において、「アルキレン」の例としては、炭素数1～20の直鎖又は分岐鎖状のアルキレン基を挙げることができる。より具体的な例には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、1-メチルエチレン、2-エチルトリメチレン、1-メチルヘプタメチレン、2-メチルヘプタメチレン、1-ブチルヘキサメチレン、2-メチル-5-エチルヘプタメチレン、2, 3, 6-トリメチルヘプタメチレン、6-エチルデカメチレン等が挙げられる。
- [0028] 本明細書において、「アルコキシ」の例としては、1個～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシ (C_{1-6} アルコキシ) が挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イ

ソプトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ及び3-メチルペンチルオキシ等が挙げられる。

[0029] 本明細書において、「シクロアルキル」の例としては、3～7（3、4、5、6、又は7）個の炭素原子を有する環状アルキル（C₃₋₇シクロアルキル）が挙げられ、具体的には、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、シクロヘプチル等が挙げられる。シクロアルキル基は、当該シクロアルキルを構成する炭素原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である。

[0030] 本明細書において、「ヘテロ環」の例としては、環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1～5個含有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式のヘテロ環が挙げられ、例えば飽和又は不飽和の3～15員、好ましくは5～10員の単環式、二環式又は三環式ヘテロ環を含む。具体的には、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン等が挙げられる。ヘテロ環基は、ヘテロ環から当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である。

[0031] 本明細書において、「低級アルキルアミノカルボニル基」の例としては、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

[0032] 置換基を有していてもよいフェニル若しくはベンジル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基における置換基としては、例えば、R⁴がアルキルを示す場合において有していてもよい置換基と同じものが挙げられる。また

、ハロゲン、ヒドロキシ、あるいは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、あるいは、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ等も好ましく挙げられる。また、置換基を有していてもよいヘフェニル若しくはベンジル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基における置換基の数としては、例えば、1、2、又は3個が挙げられる。

[0033] なお、化合物 (1) の中でも、 R^1 が、 $-O^-$ を示し、 R^2 が、 $-OR^4$ 又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、 R^3 が、水素又はメチルを示すものが好ましい。

この場合において、 R^4 又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ は、例えば以下に記載する基であることがより好ましい。

(R^4 : 好適例 1)

R^4 は、 R^{4a1} 、 R^{4a2} 、又は R^{4a3} を示す。

R^{4a1} は、

$-C_nH_{2n+1}$ 、

$-C_nH_{2n-1}$ 、

$-C_nH_{2n-3}$ 、

$-C_nH_{2n}-OH$ 、

$-C_nH_{2n-2}-OH$ (当該 $-C_nH_{2n-2}-$ 中に、炭素間二重結合を 1 個有するものがより好ましい)、又は

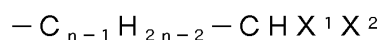
$-C_nH_{2n-4}-OH$ 、(当該 $-C_nH_{2n-4}-$ 中に、炭素間二重結合を 2 個有するもの、又は炭素間三重結合を 1 個有するもの、がより好ましい。)

(以上の式において、 n は 1~24 を示す。 n は、限定されないが、例えば 1~18、1~12、1~10、若しくは 1~6 であってもよい。但し、 $-C_nH_{2n-1}$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-3}$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-2}-$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-4}-$ では n は 2 以上である。)

を示す。

R^{4a2} は、

$-CHX^1X^2$



$-C_{n-1}H_{2n-4}-CHX^1X^2$ (当該 $-C_{n-1}H_{2n-4}-$ 中に、炭素間二重結合を1個有するものがより好ましい)、又は

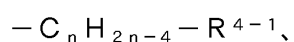
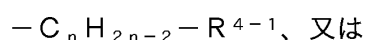
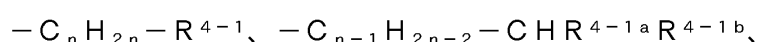
$-C_{n-1}H_{2n-6}-CHX^1X^2$ 、(当該 $-C_{n-1}H_{2n-6}-$ 中に、炭素間二重結合を2個有するもの、又は炭素間三重結合を1個有するもの、がより好ましい。)

(以上の式において、 n は2～24を示す。 n は、限定されないが、例えば2～18、2～12、2～10、若しくは2～6であってもよい。但し、 $-C_{n-1}H_{2n-6}-$ では n は3以上である。

[0034] X^1 及び X^2 は、同一または異なって、水素原子又はハロゲン(F、Cl、Br、又はI)を示す。但し、少なくとも一方はハロゲンを示すことが好ましい。)

を示す。

R^{4a3} は、



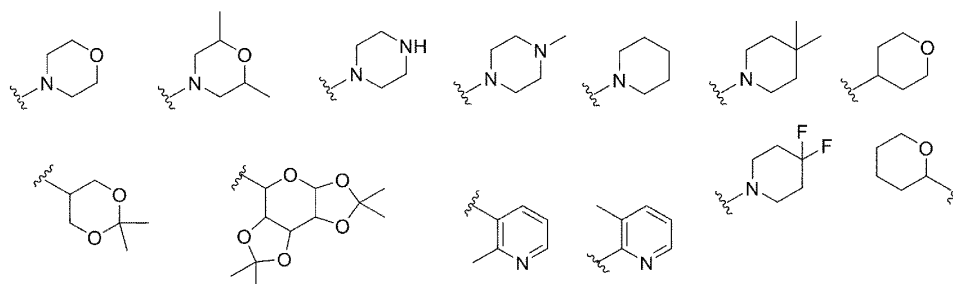
(以上の式において、 n は1～24を示す。 n は、限定されないが、例えば1～18、1～12、1～10、若しくは1～6であってもよい。但し、 $-C_nH_{2n-2}-$ では n は2以上、 $-C_nH_{2n-4}-$ では n は2以上である。

R^{4-1} は、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ フェニル、あるいは、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいヘテロ環基を示す。 R^{4-1a} 及び R^{4-1b} は、同一又は異なって、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-C_{1-3}$ アルコキシを示すか、あるいは、同一または異なって、 $-CO-O-C_{1-3}$ アルキル、又は $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ アルキルを示す。)

を示す。以下も同様である。

なお、 R^{4-1} が前記ヘテロ環基である場合には、特に限定されないが、例えば以下の基が好適に挙げられる。

[化7]



(R^4 : 好適例 2)

R^4 は、 R^{4b} を示し、

R^{4b} は

- $(C_p H_{2p} - O)_q - C_r H_{2r} - R^{4-2}$ 、
- $(C_p H_{2p} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r} - R^{4-2}$ 、又は
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、

(以上の式において、 p は 1～4 を、 q は 1～4 を、 r は 1～4 を、それぞれ示す。但し、 $C_p H_{2p-2}$ では p は 2 以上、 $C_r H_{2r-2}$ では r は 2 以上である。 q が 2～4 のとき、 q が示す繰り返し回数を示す 2～4 個の繰り返し構造は同一又は異なってよい。 R^{4-2} は、水素原子、ヒドロキシ基、あるいは、“ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基”を示す。)である。以下も同様である。

(R^4 : 好適例 3)

R^4 は、 $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - R^{c00}$ 若しくは $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - CH_2 - R^{c00}$ (α は 1～10 を示す) を示す。

$-R^{c00}$ は、水素原子、1～3 個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシ、あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択

される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。以下も同様である。

R^4 は、好ましくは、 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ を示す。

$-R^{COO}$ は、好ましくは、水素原子、又は1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す。

(R^4 ：好適例4)

R^4 は、 $-C_{\beta}H_{2\beta}-O-CO-R^{OCO}$ (β は1～10を示す)を示す。

$-R^{OCO}$ は、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ を示すか、
 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-NH-R^{COO}$ 、 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-NH-CO-R^{COO}$ 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-NH-CO-O-R^{COO}$ を示すか、

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。以下も同様である。

(R^4 ：好適例5)

R^4 が、 $-C_{\gamma}H_{2\gamma}-O-CO-O-R^{OCO}$ (γ は1～10を示す)を示す。

$-R^{OCO}$ は、水素原子、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ を示すか、

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。以下も同様である。

($NR^{4Na}R^{4Nb}$ ：好適例i)

R^{4Na} 及び R^{4Nb} は、同一又は異なって、1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す。

($NR^{4Na}R^{4Nb}$ ：好適例ii)

R^{4Na} は水素原子であり、

R^{4Nb} は、1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキ

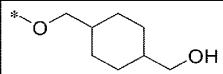
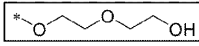
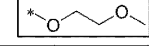
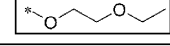
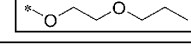
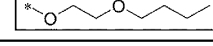
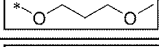
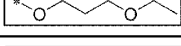
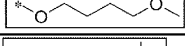
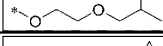
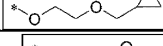
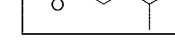
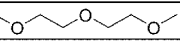
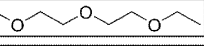
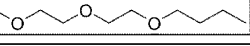
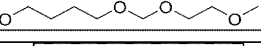
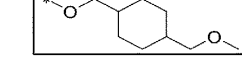
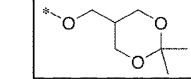
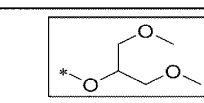
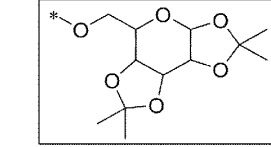
ルを示すか、 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{○○○}$ 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-NH-R^{○○○}$ を示す。

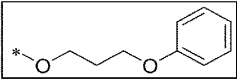
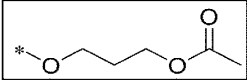
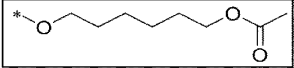
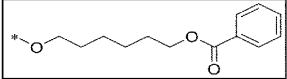
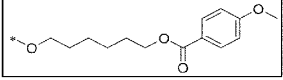
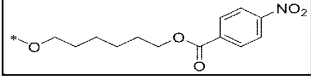
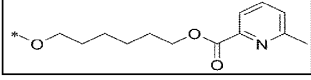
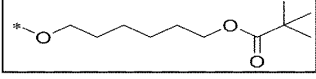
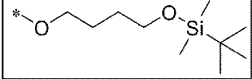
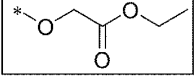
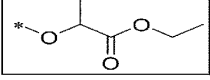
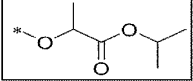
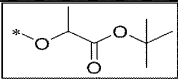
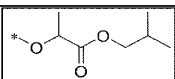
なお、上記各好適例の説明に用いられる各記号は、同一または異なってよい。例えば、 $-R^{○○○}$ は、上記好適例3において説明され、好適例4、5でも記載されているところ、好適例3～5の $-R^{○○○}$ は、前記説明の範囲内で、同一または異なってよい。

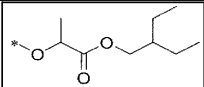
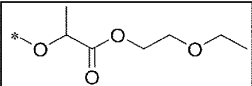
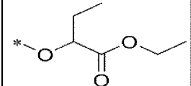
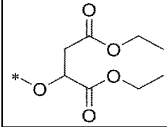
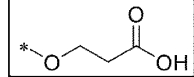
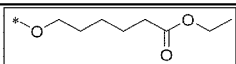
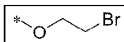
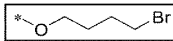
また、 R^1 及び R^2 が、 R^1 が $-O-$ で R^2 が $-OR^4$ 若しくは $NR^{4Na}R^{4Nb}$ であるときの、 R^2 の好ましい例を、以下の表に示す。当該表では、 R^2 のリン原子結合側を*（アスタリスク）で示す。なお、当該表における構造式において光学異性体が存在する場合は、いずれの異性体をも包含する。

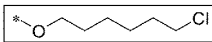
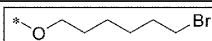
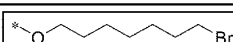
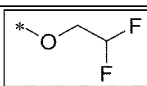
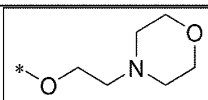
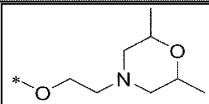
[表1C]

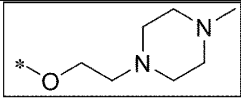
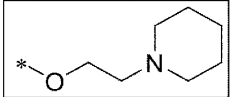
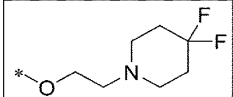
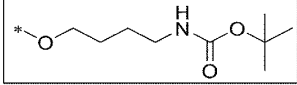
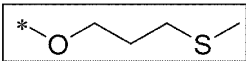
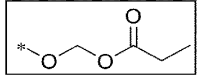
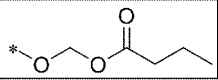
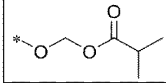
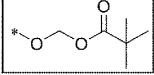
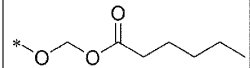
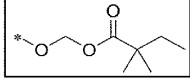
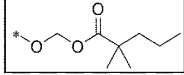
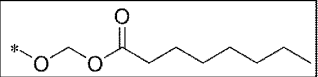
<chem>*-OH</chem>
<chem>*-O-</chem>
<chem>*-OCC</chem>
<chem>*-OCCCC</chem>
<chem>*-OC(C)C</chem>
<chem>*-OCCCCC</chem>
<chem>*-OC(C)(C)C</chem>
<chem>*-OC(C)CC</chem>
<chem>*-OC1CC1</chem>
<chem>*-OCCCCCCCC</chem>
<chem>*-OCC=C(C)CC=C(C)C</chem>
<chem>*-OCC=C(C)CC(C)=C</chem>
<chem>*-OCCCO</chem>
<chem>*-OCCCO</chem>
<chem>*-OCC(C)O</chem>
<chem>*-OCC(C)(C)O</chem>
<chem>*-OCCCCO</chem>
<chem>*-OCC=CCO</chem>
<chem>*-OCC=CCO</chem>
<chem>*-OCCCCCO</chem>
<chem>*-OCCCCCCCCO</chem>
<chem>*-OCCCCCCCCCO</chem>
<chem>*-OCCCCCCCCCO</chem>
<chem>*-OCC1(C)CC1O</chem>

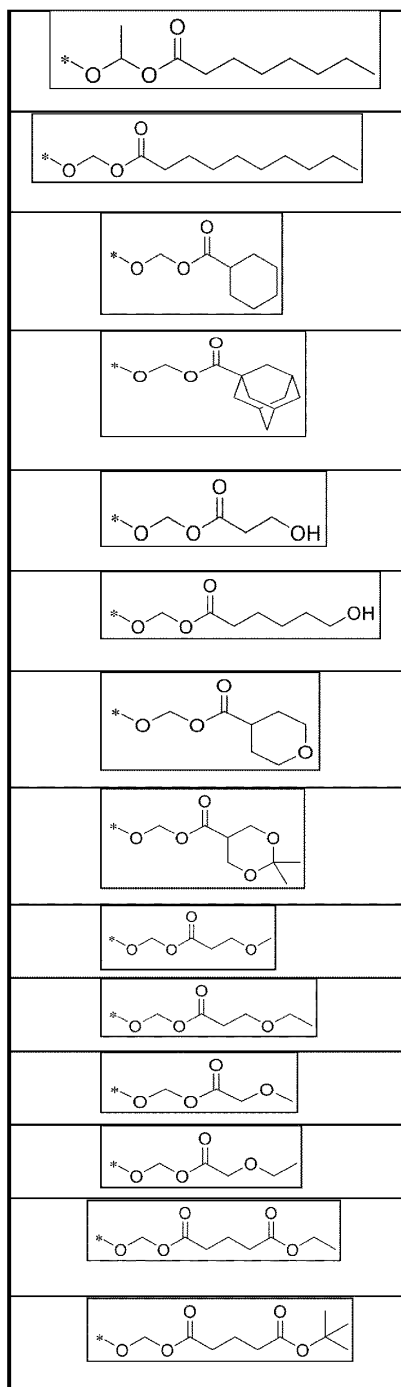






















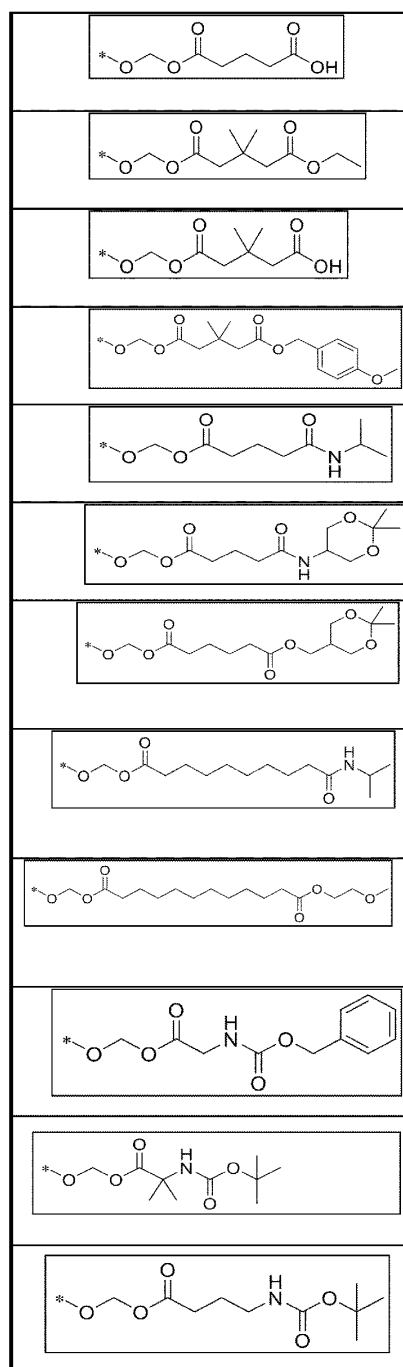















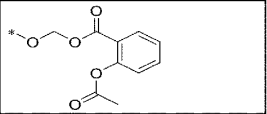
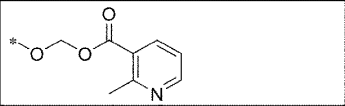
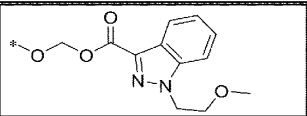
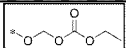
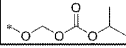
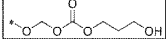
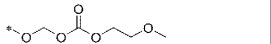
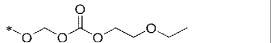
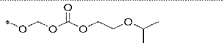
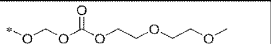
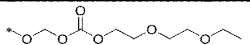
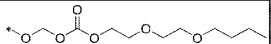
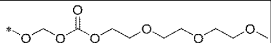
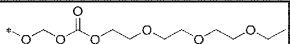
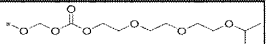
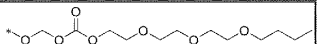
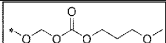
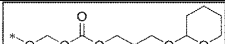
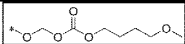
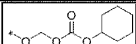
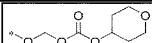
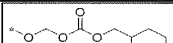









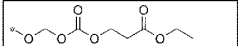
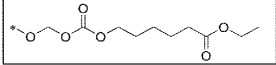
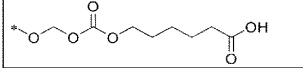
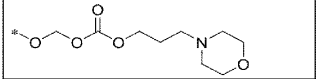
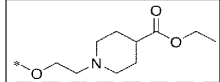
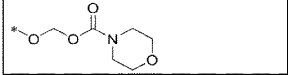
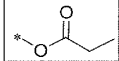
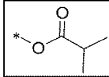
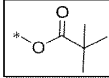
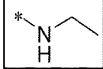
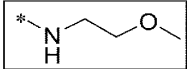
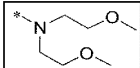
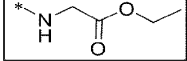
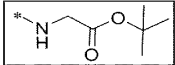
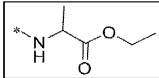
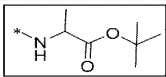







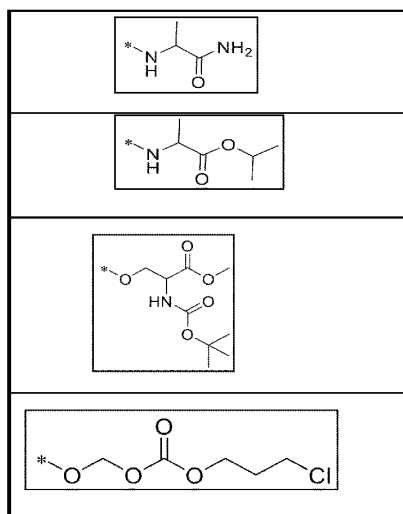
 <chem>*OCCN1CCCC1</chem>
 <chem>*OCCN1CCCCC1</chem>
 <chem>*OCCN1CC(F)(F)CCC1</chem>
 <chem>*OCCCCNC(=O)OC(C)(C)C</chem>
 <chem>*OCCCS</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)CC</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)CCC</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)C(C)C</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)C(C)(C)C</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)CCCCC</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)C(C)(C)CC</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)C(C)(C)CCC</chem>
 <chem>*OCCOC(=O)CCCCCCCCC</chem>





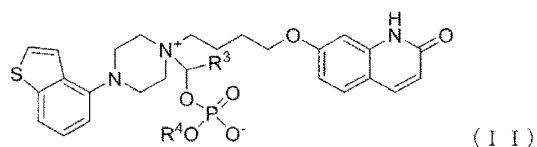

























[0035] より好ましい形態において、化合物（Ⅰ）は、下記式（ⅠⅠ）：

[0036] [化8]



（式中、 R^3 及び R^4 は前記に同じ）で表される化合物である。本明細書では、化合物（Ⅰ）の中でも、式（ⅠⅠ）で表される化合物を特に「化合物（ⅠⅠ）」ともいう。化合物（ⅠⅠ）は、上記式（Ⅰ）において、 R^1 が $-O^-$ で R^2 が $-OR^4$ である構造を有する化合物である。

[0037] 以下に、化合物（ⅠⅠ）の好ましい一形態についてさらに記載する。但し、上で説明した内容も化合物（ⅠⅠ）の説明を含んでおり、化合物（ⅠⅠ）は以下の説明に限定される訳ではない。

R^4 として、具体的には、水素または、1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-18} アルキルが挙げられる。

[0038] 当該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-(CO)NR^7R^8$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)-(CR^{11}R^{12})_n-(CO)OR^{13}$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、

又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す。ここで、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、置換基を有していてもよいヘテロ環基、又は C_{3-7} シクロアルキルを示す。また、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子、あるいは、1又は2個の炭素原子が酸素原子若しくは窒素原子で代替されていてもよい低級アルキルを示し、 R^7 及び R^8 が結合して環を構成していてもよい。また、 R^{11} 及び R^{12} は独立して、且つ、 R^{11} が複数存在する場合はそれぞれ独立し、 R^{12} が複数存在する場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルを示す。また、 n は1～10の整数（1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10）を示す。

なお、アルキルにおいて、「炭素原子が酸素原子若しくは窒素原子で代替されていてもよい」との記載は、アルキルにおいて、「メチレン基（ $-CH_2-$ ）が $-O-$ 若しくは $-NH-$ で代替されていてもよい」と同義である。

また、特に限定されないが、ここでの、置換基を有していてもよいヘテロ環基としては、例えば前述の、 R^{4-1} が C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいヘテロ環基である場合として記載した基が挙げられる。また、特に限定されないが、 R^7 及び R^8 が結合して環を構成している場合、 $-NR^7R^8$ としては、例えば前述の、 R^{4-1} が C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいヘテロ環基である場合として記載した基のうち、窒素原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基が挙げられる。

R^4 として、さらに好ましくは、水素または、1個の置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキルが挙げられる。当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、低級アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は2個の C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルを示す。ここで、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、置換基を有していてもよいヘテロ環基、又は C_{3-7} シクロアルキルを示す。また、 A は、 C_{1-6} アルキレンを

示す。nは前記に同じである。

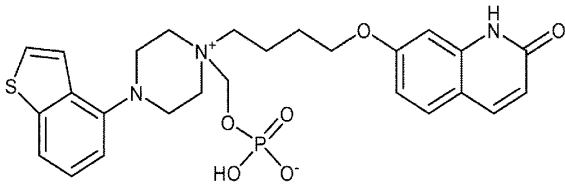
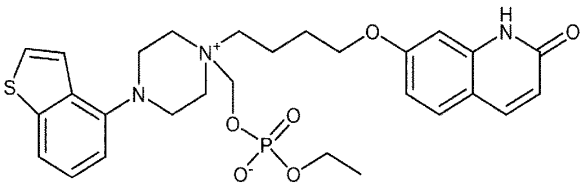
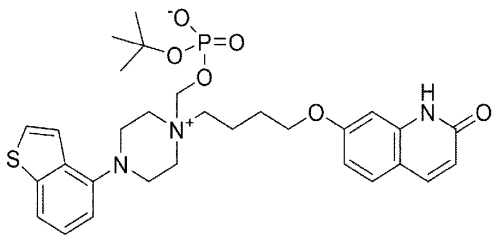
R^4 として、よりさらに好ましくは、水素または、1個の置換基を有しているもよい C_{1-8} アルキルが挙げられる。

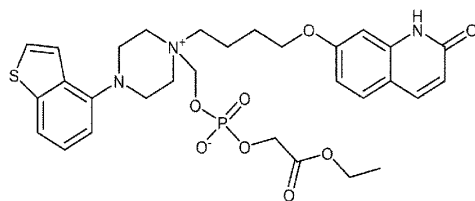
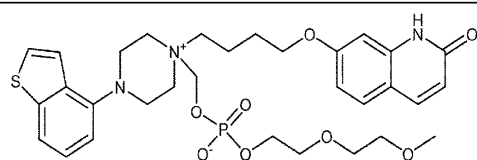
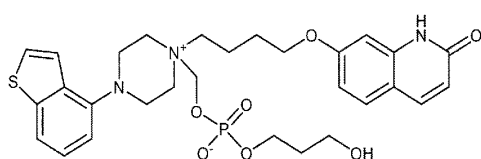
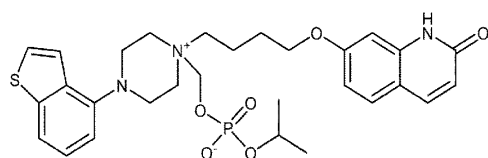
当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は2個の C_{1-6} アルキルを有しているもよいヘテロ環基を示す。ここで、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 R^9 は、 C_{1-16} アルキル、 R^{13} は C_{1-6} アルキル、又は、 C_{1-6} アルキルを有しているもよいピリジルを示す。また、Aは、 C_{1-6} アルキレンを示す。nは前記に同じである。

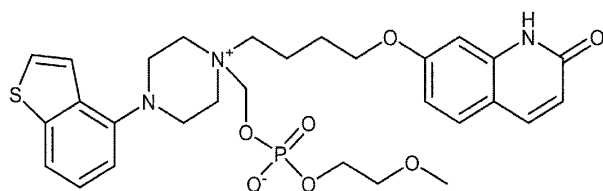
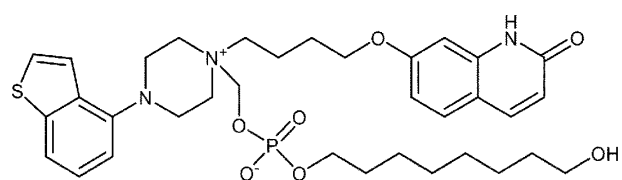
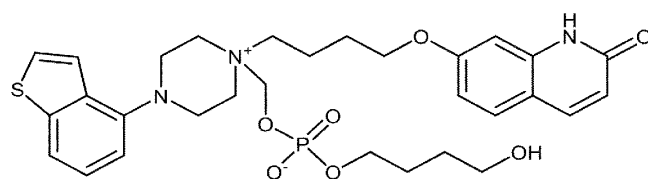
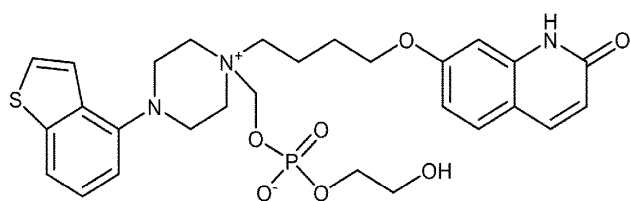
[0039] R^4 としては、また、水素、又は、 $-(A-Y)_m-R^{14}$ が挙げられる。ここでAは C_{1-18} アルキレンを示す。また、Yは結合、 $-O-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ を示す。また、 R^{14} は水素、ハロゲン、 C_{1-18} アルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロ環基を示す。また、mは0~5の整数(0、1、2、3、4又は5)を示す。 R^1 、 R^2 がそれぞれ独立して示す $-OR^4$ において、当該酸素原子側(言い換えれば、 $-OR^4$ が結合しているリン原子側)を*で示した場合、当該 $-(CO)O-$ は* $-(CO)O-$ 若しくは* $-O(CO)-$ のいずれであってもよく、また当該 $-(CO)NH-$ は* $-(CO)NH-$ 若しくは* $-NH(CO)-$ のいずれであってもよい。

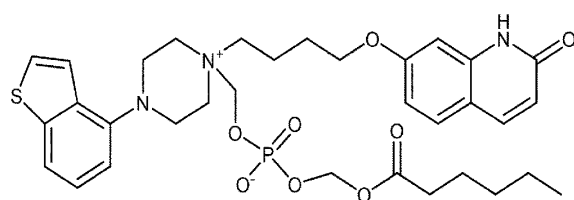
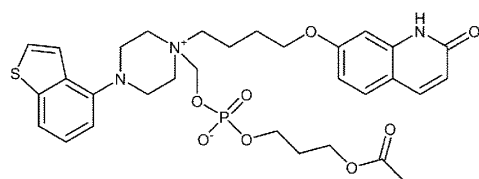
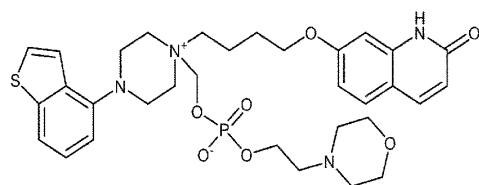
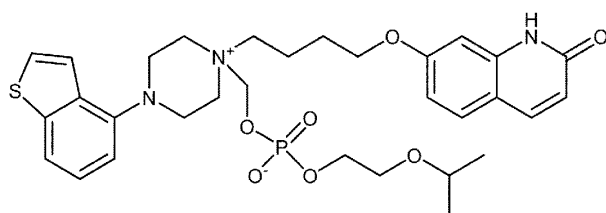
より具体的な化合物(I)の好ましい例を以下の表に示す。

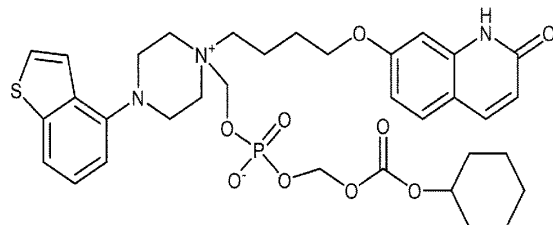
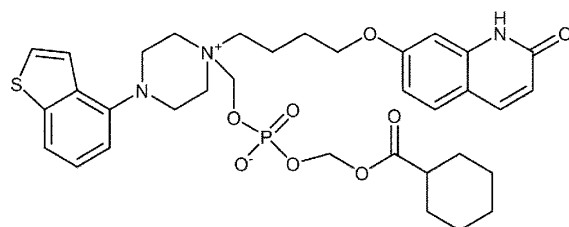
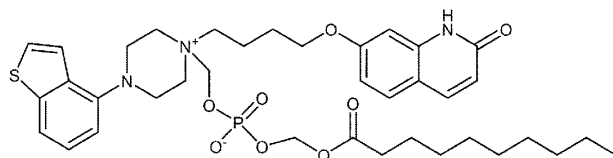
[表1D]

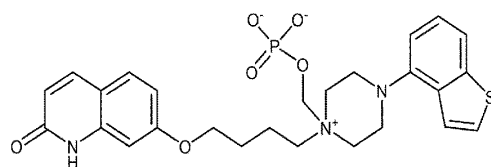
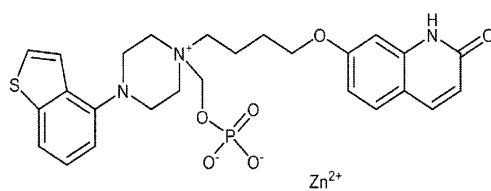
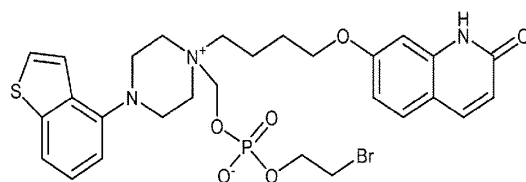
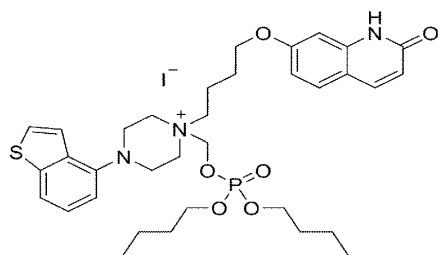
 <chem>O=P([O-])([O-])CN1CCN(C1c2ccc3ccsc3c2)CCCCOc4ccc5c(c4)nc(=O)ccc5</chem>
 <chem>CCOP(=O)([O-])CN1CCN(C1c2ccc3ccsc3c2)CCCCOc4ccc5c(c4)nc(=O)ccc5</chem>
 <chem>CC(C)OP(=O)([O-])CN1CCN(C1c2ccc3ccsc3c2)CCCCOc4ccc5c(c4)nc(=O)ccc5</chem>

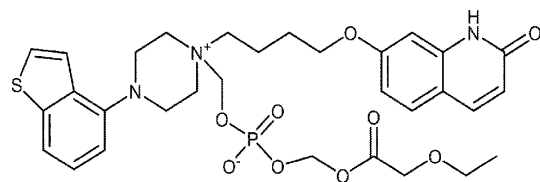
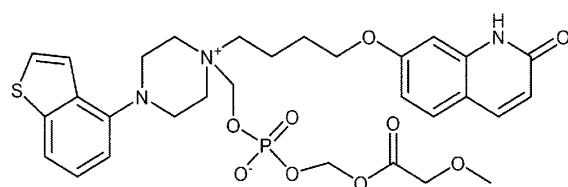
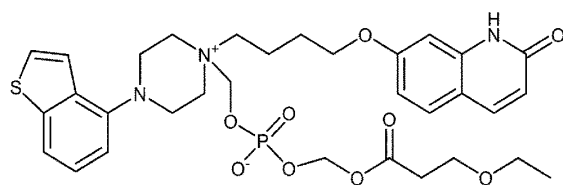
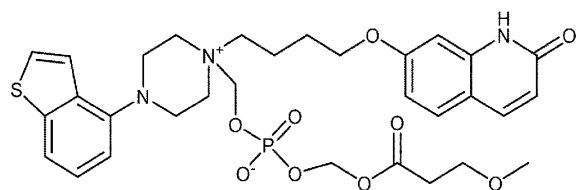


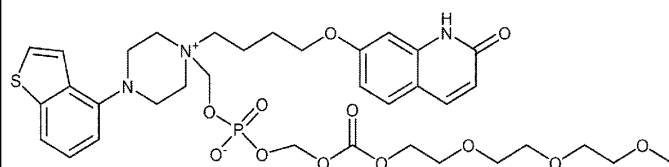
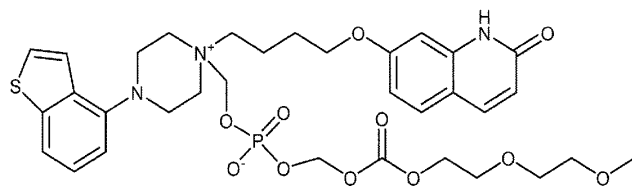
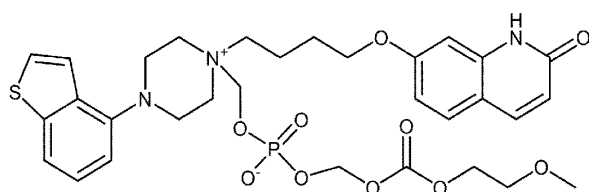
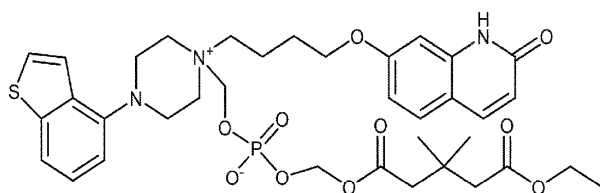


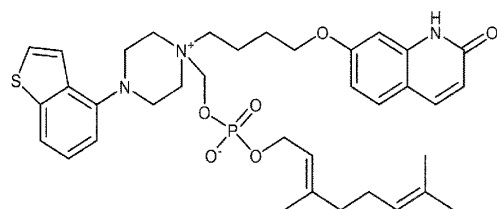
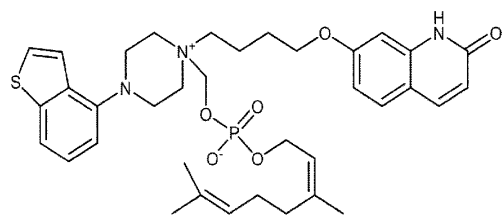
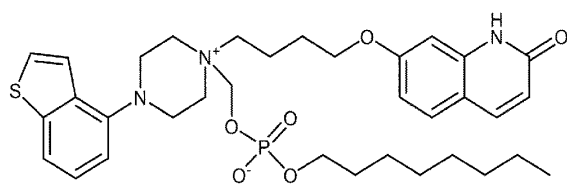
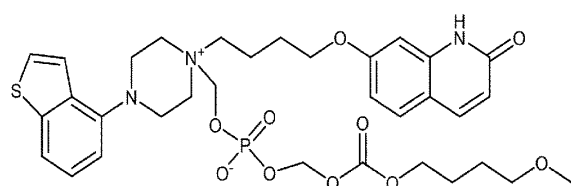


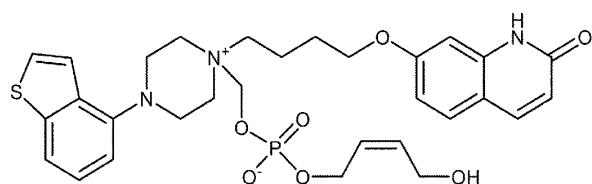
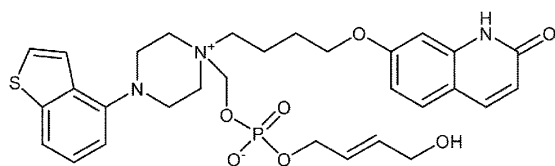
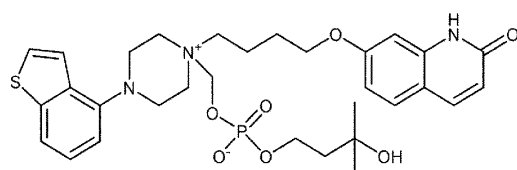
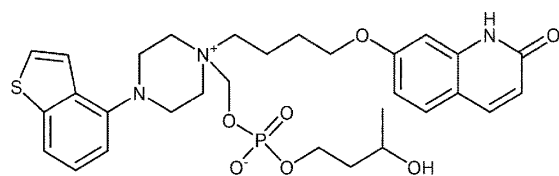


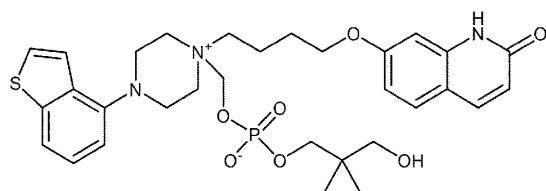
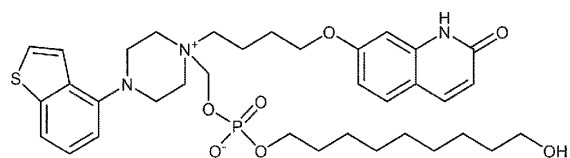
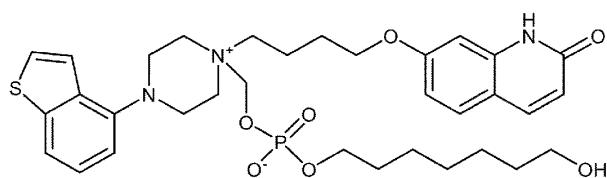
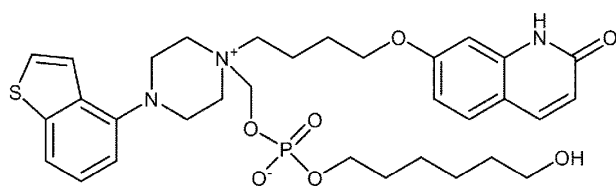


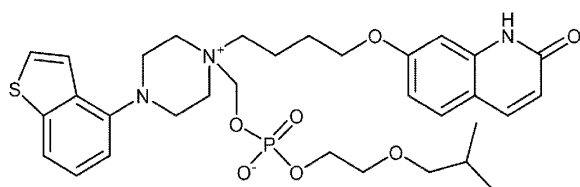
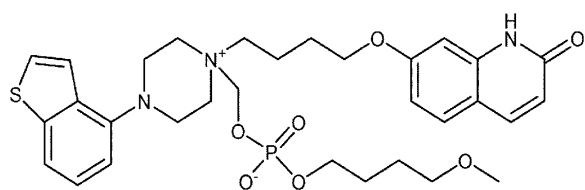
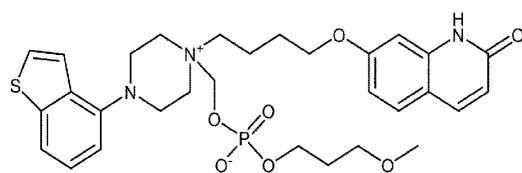
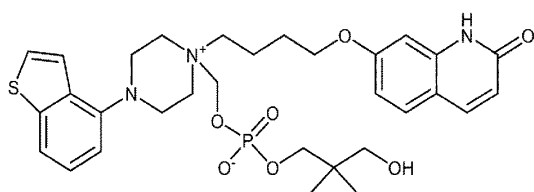


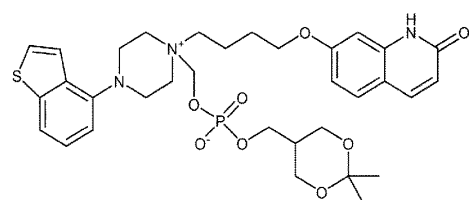
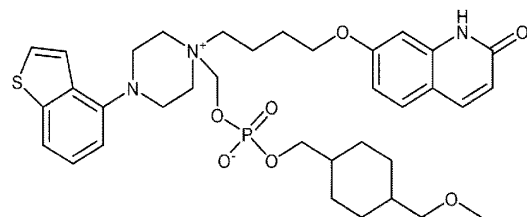
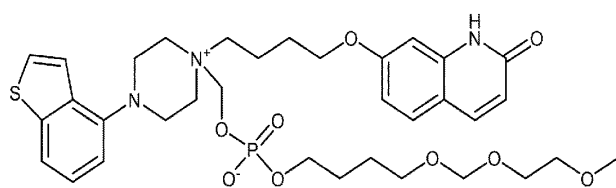
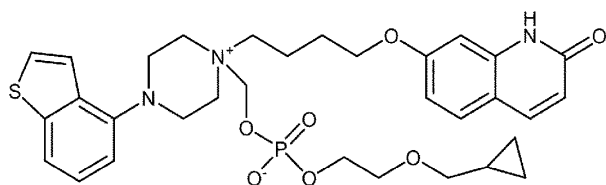


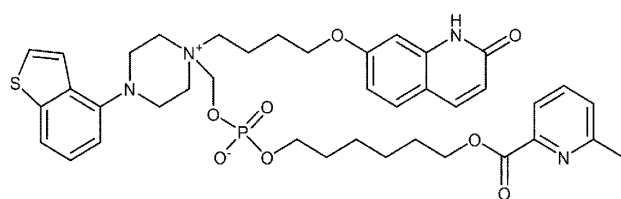
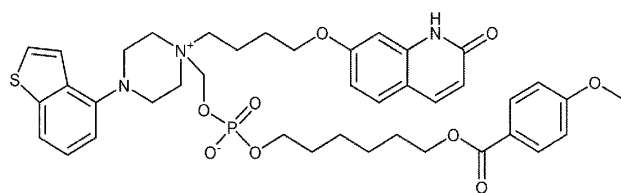
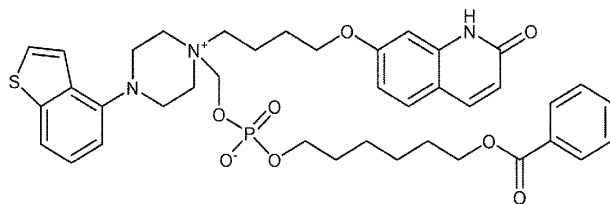
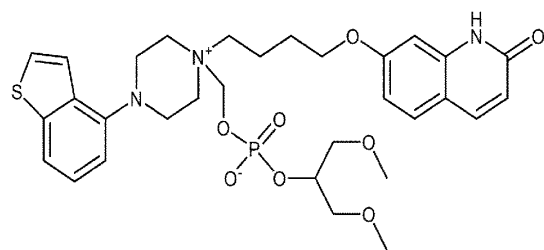


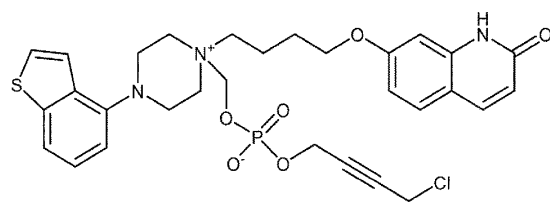
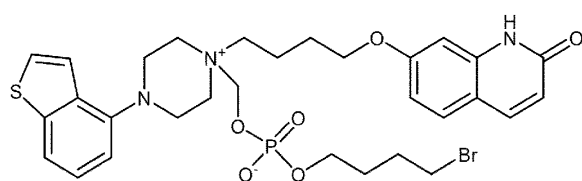
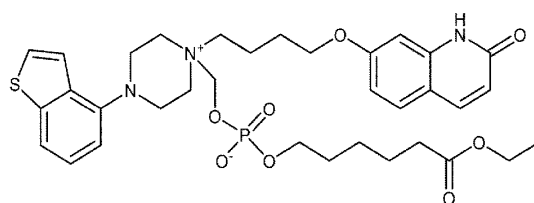
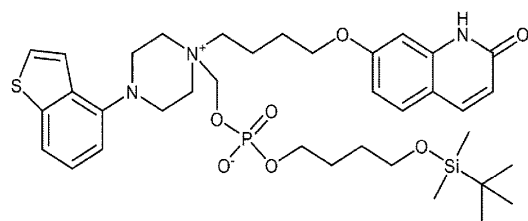


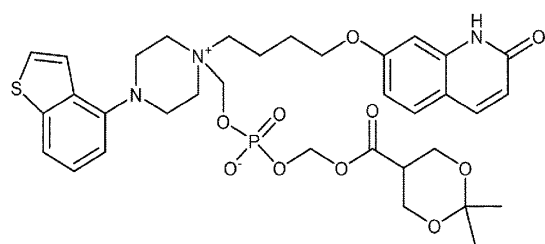
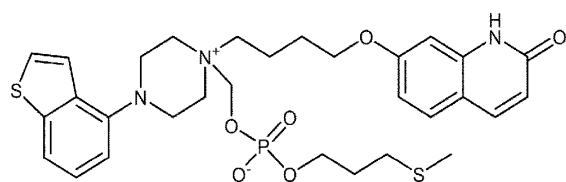
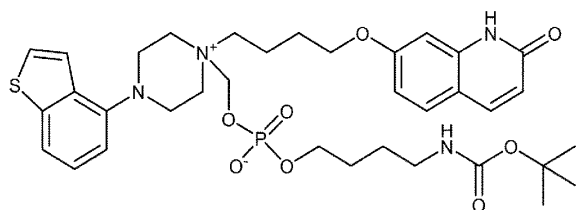
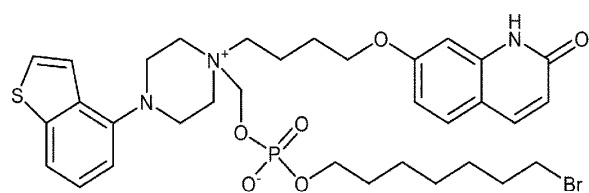


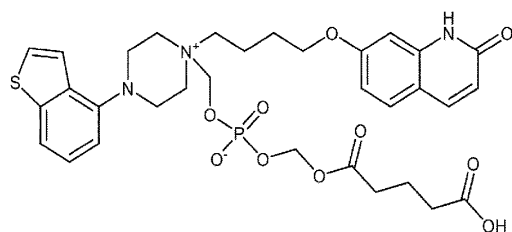
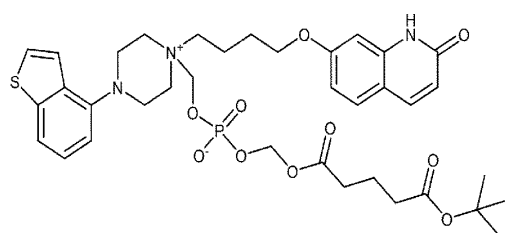
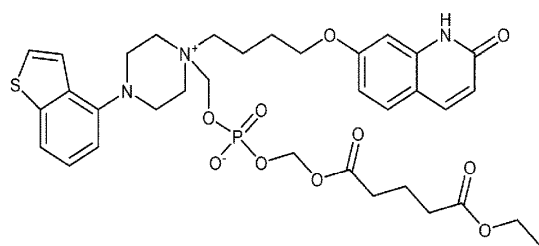


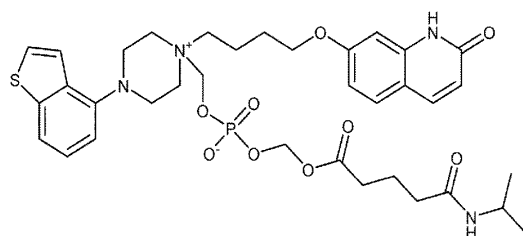
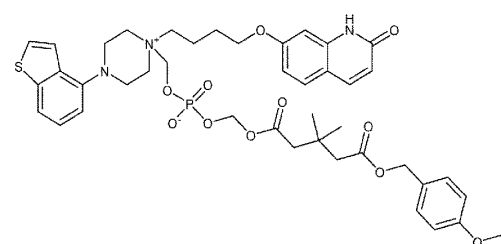
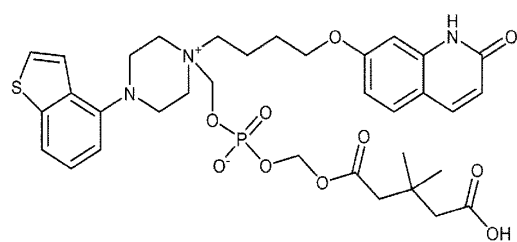


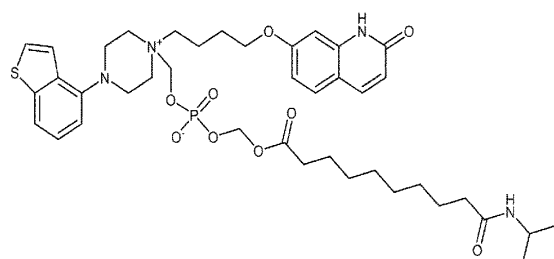
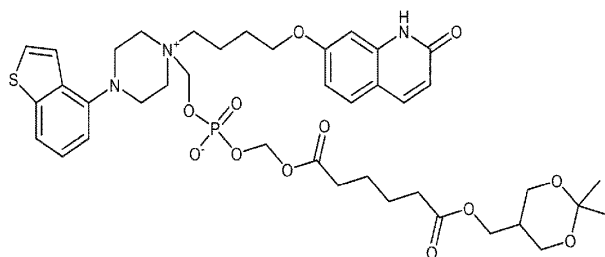
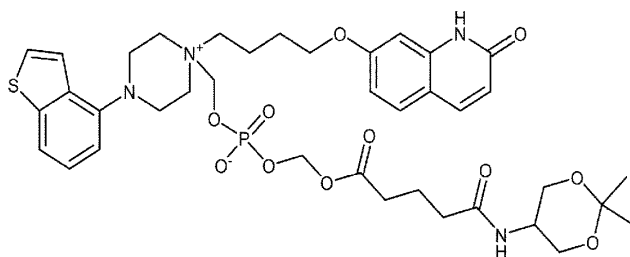


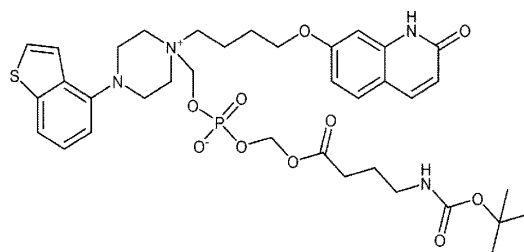
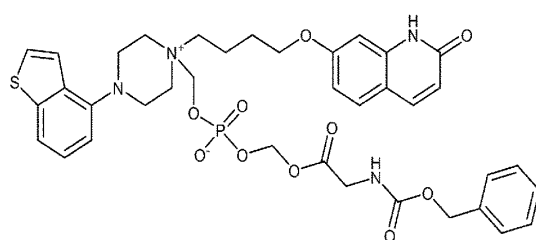
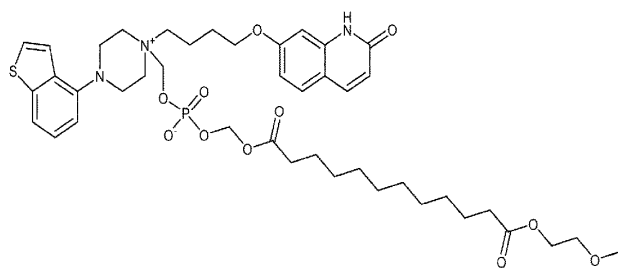


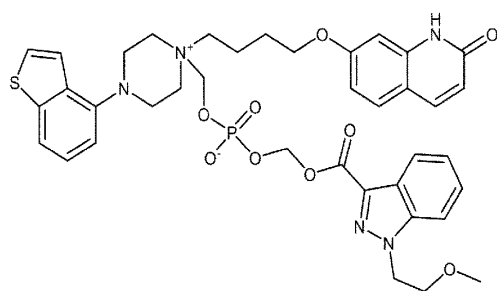
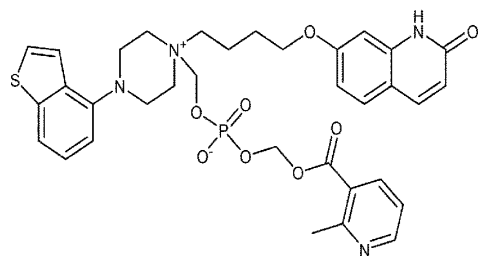
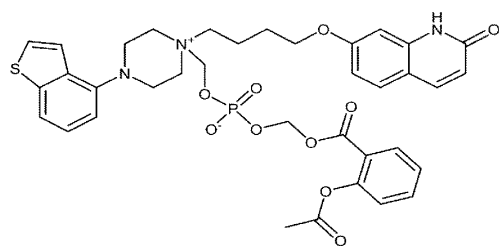


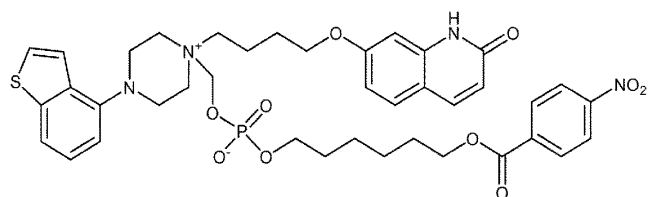
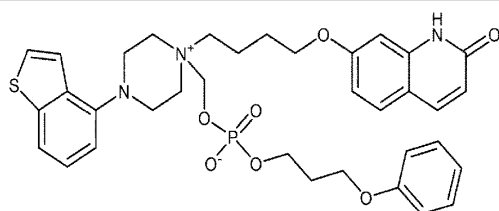
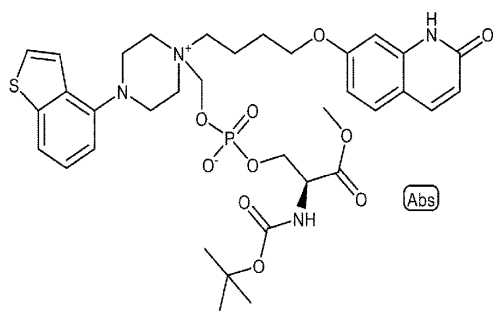


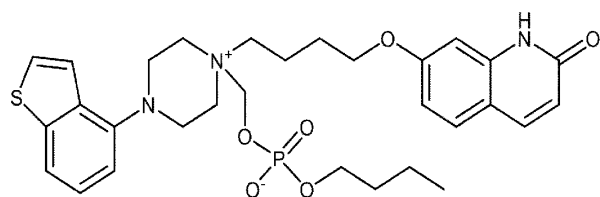
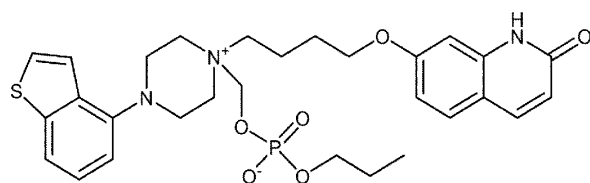
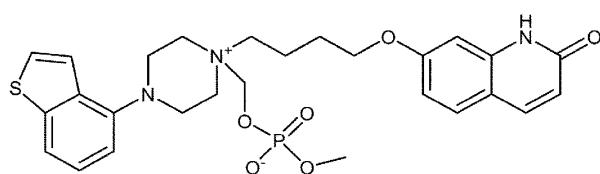
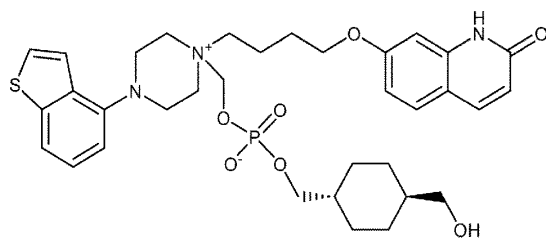


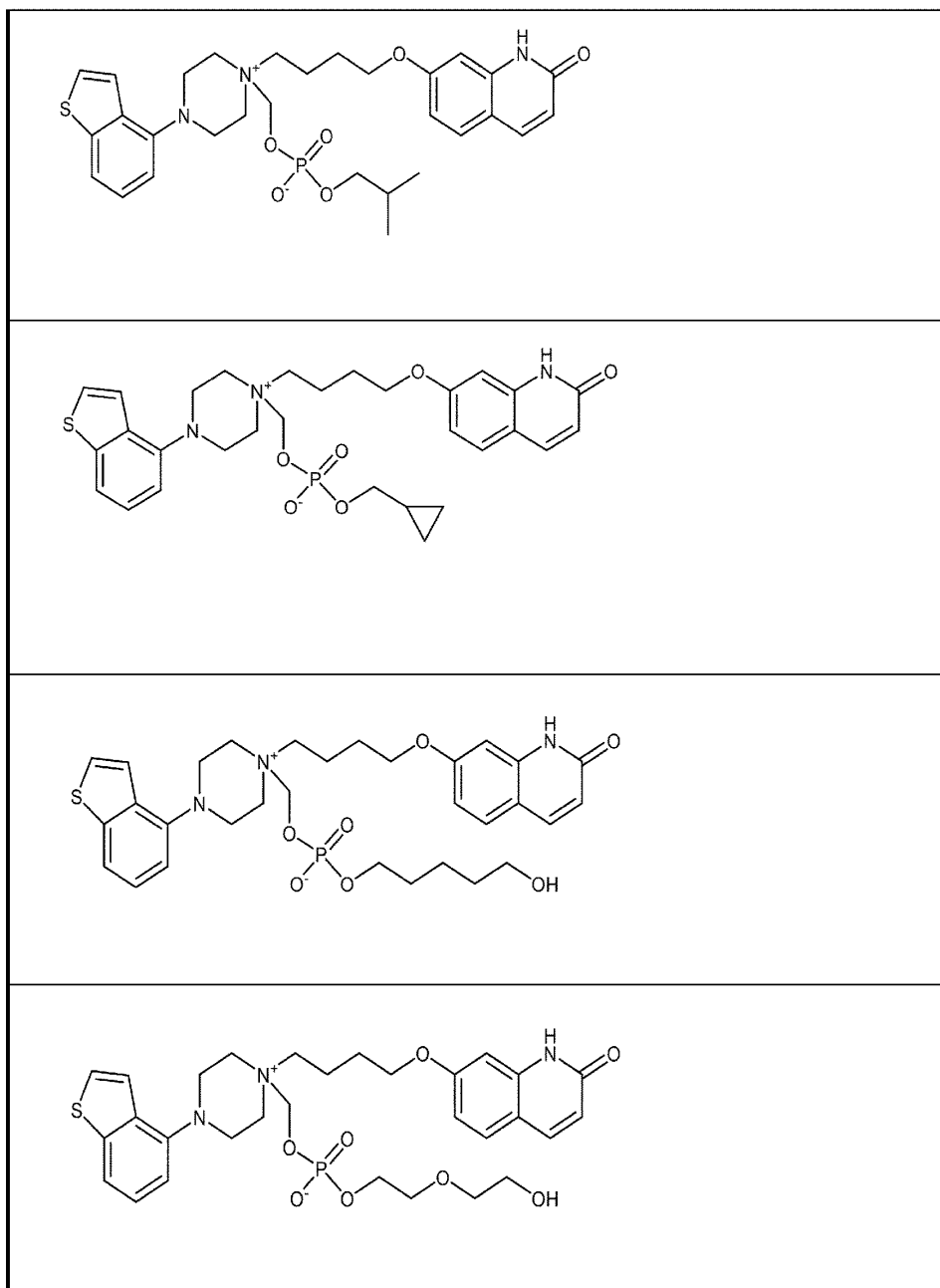


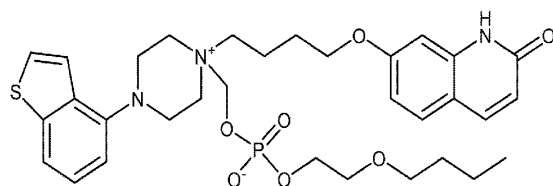
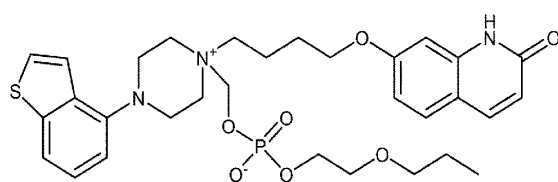
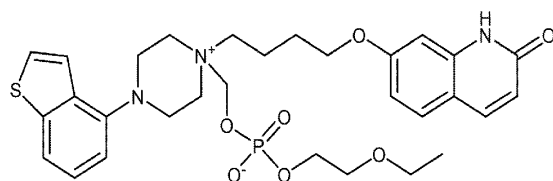


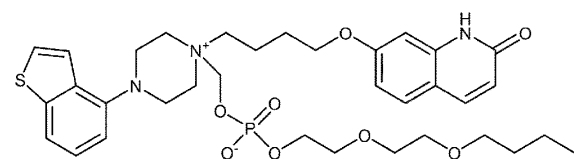
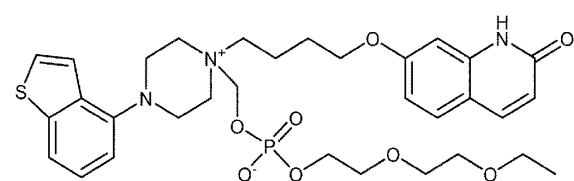
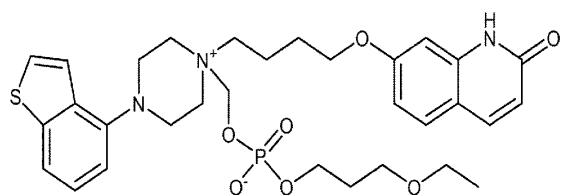


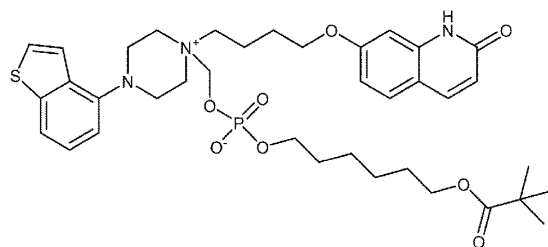
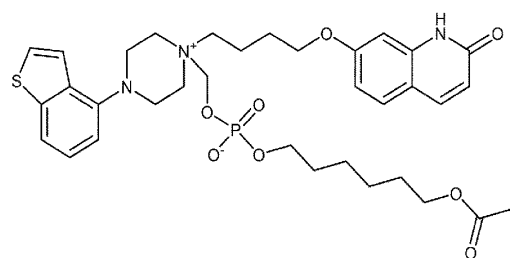
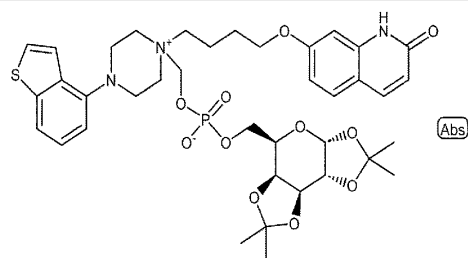


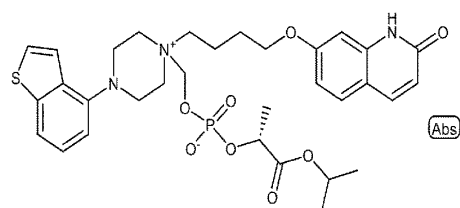
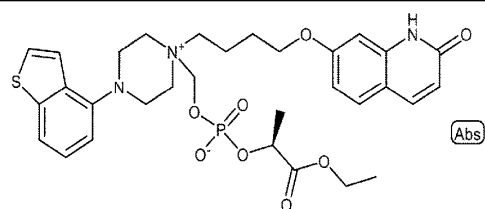
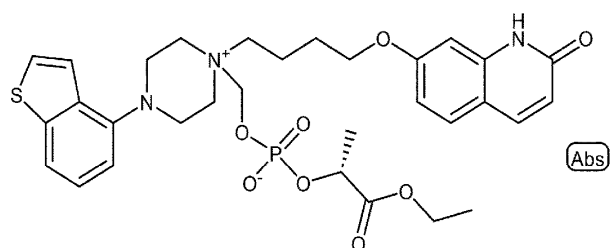


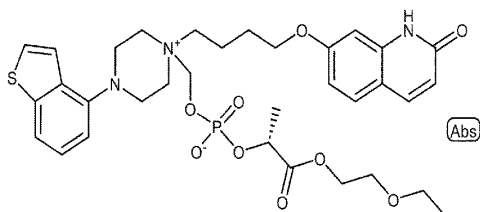
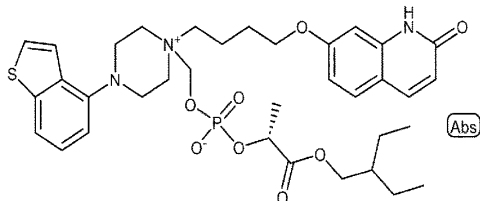
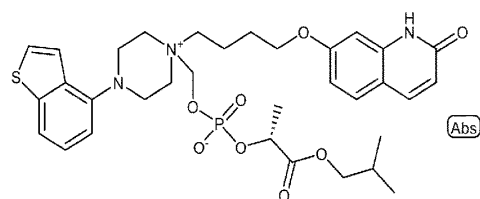
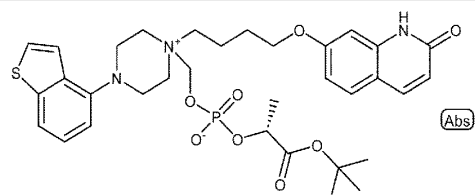


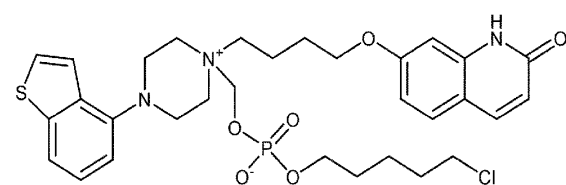
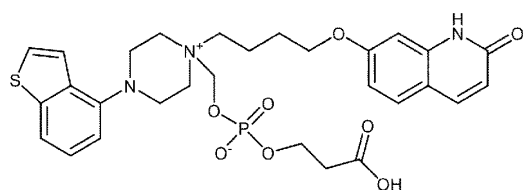
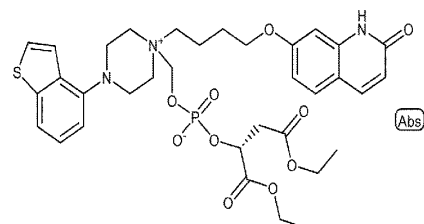
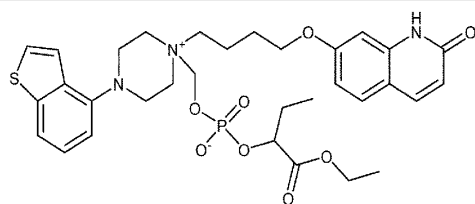


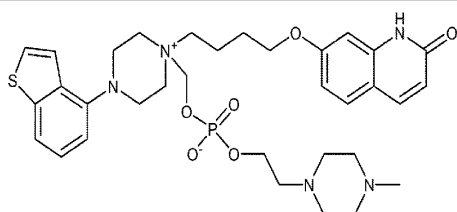
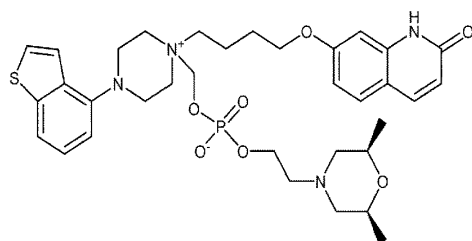
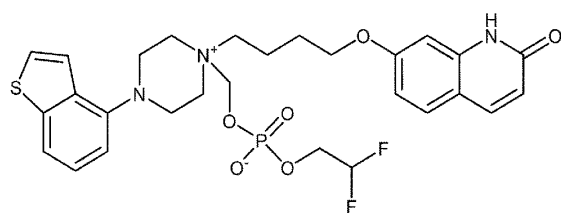
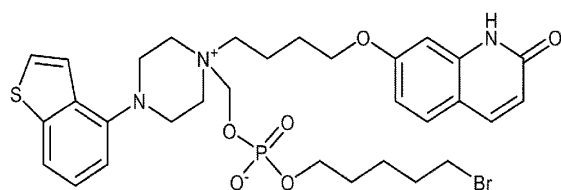


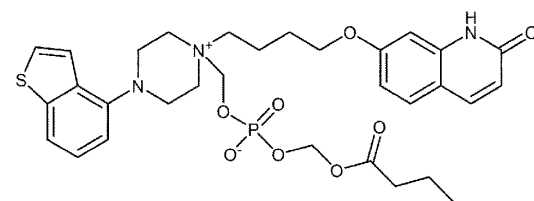
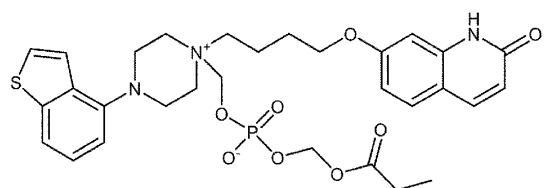
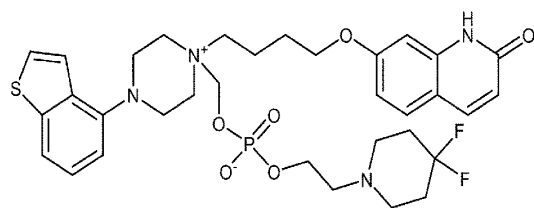
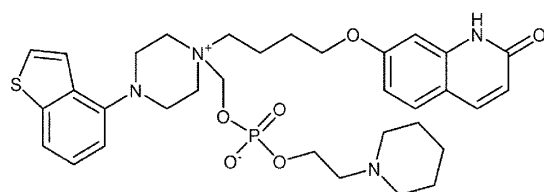


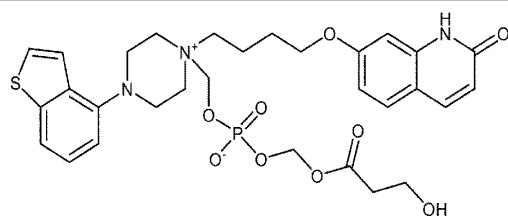
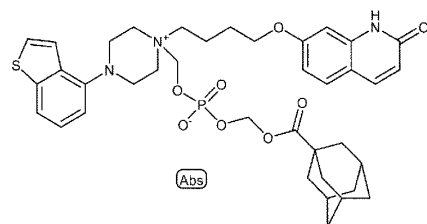
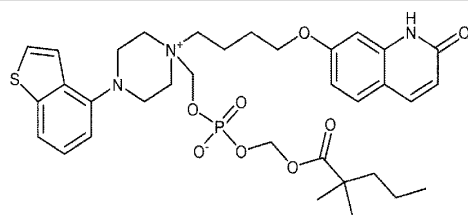
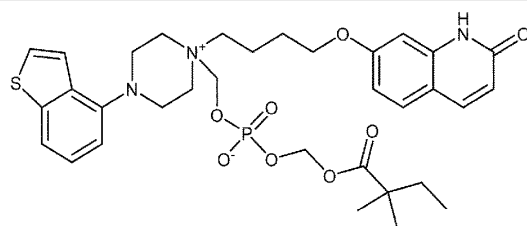


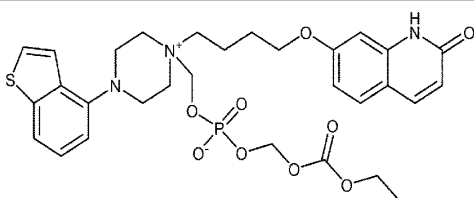
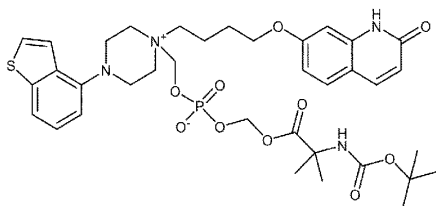
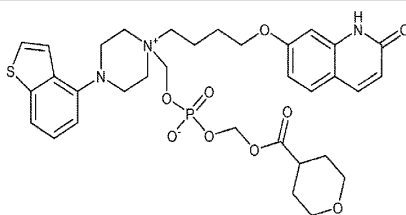
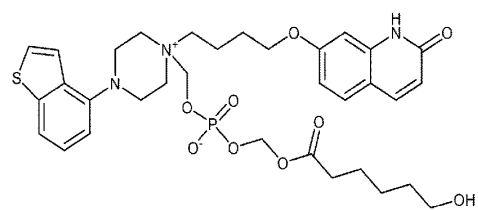


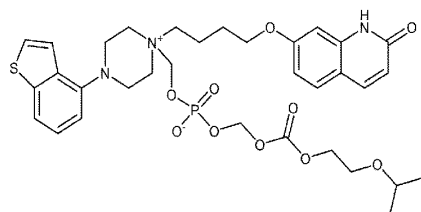
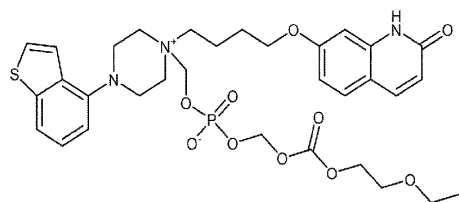
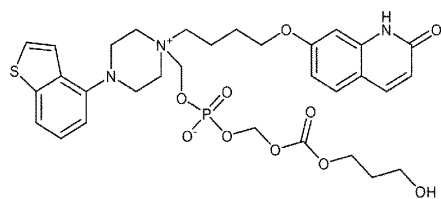
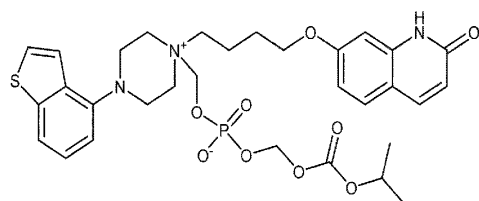


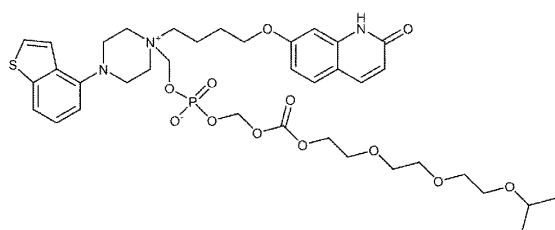
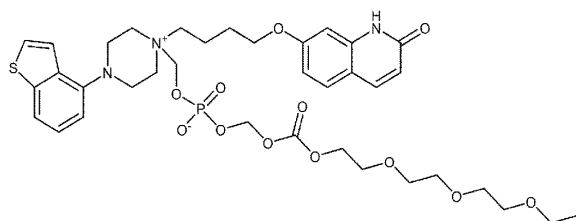
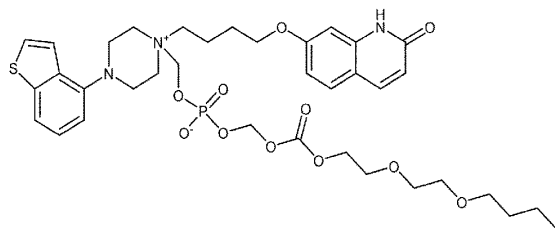
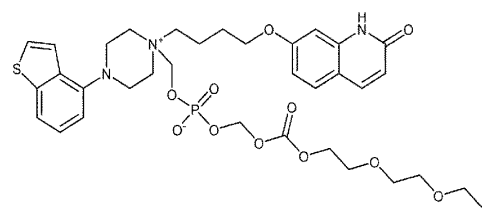


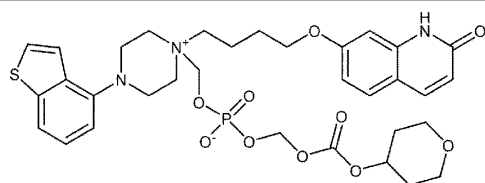
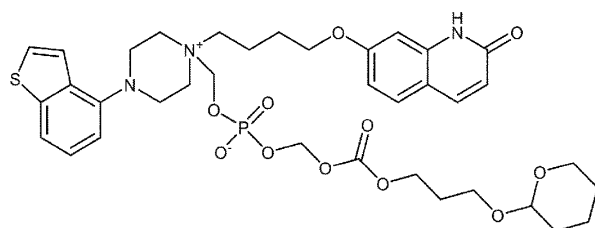
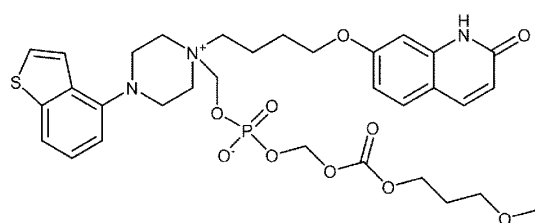
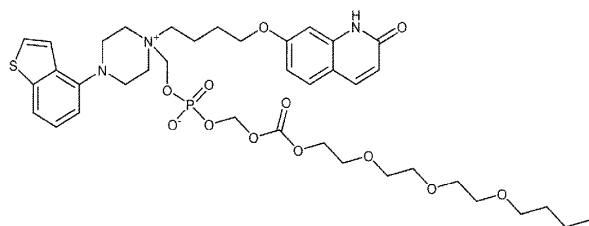


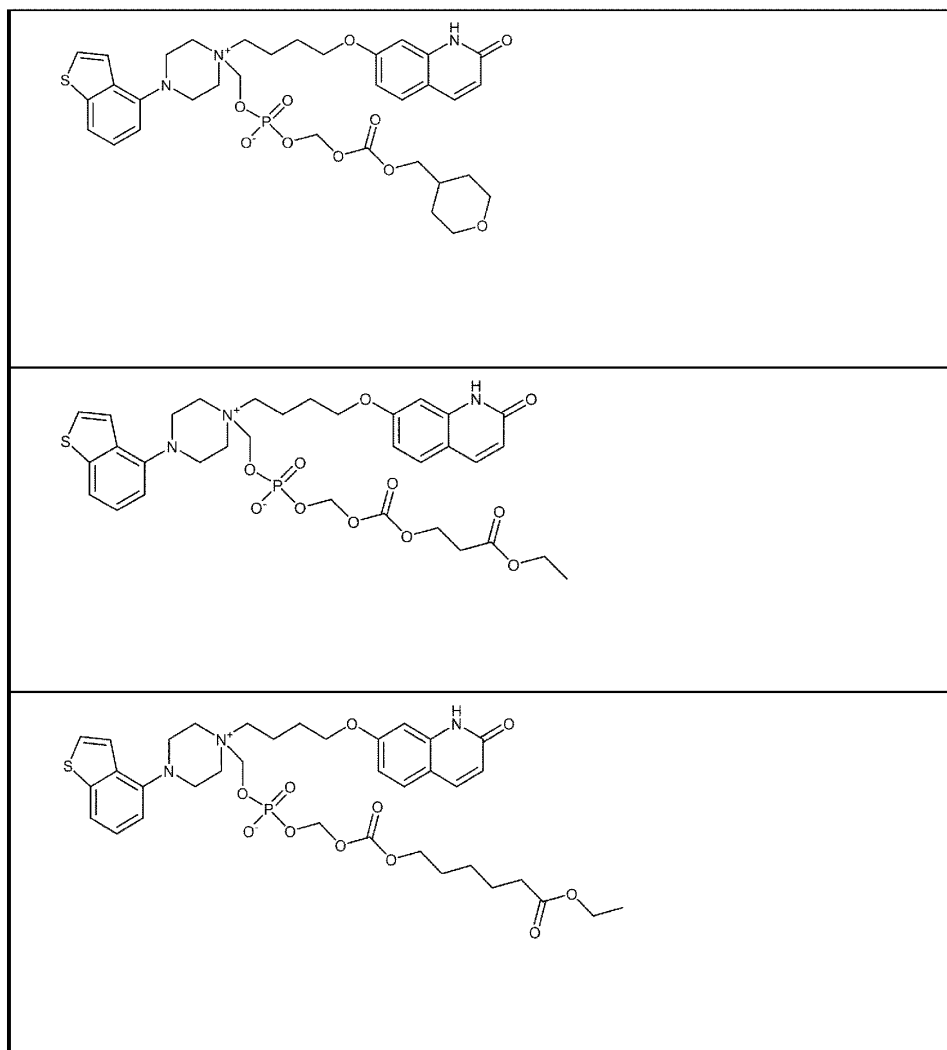


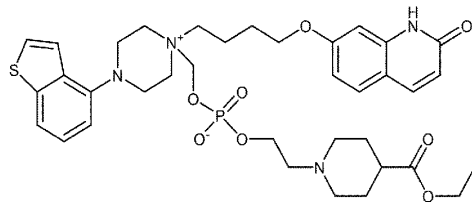
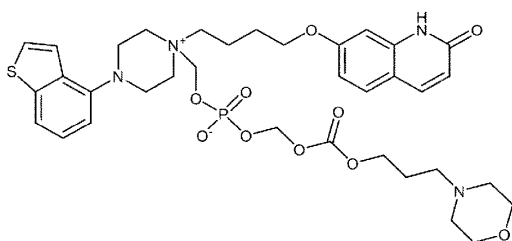
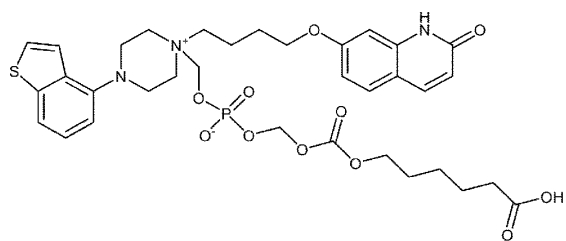


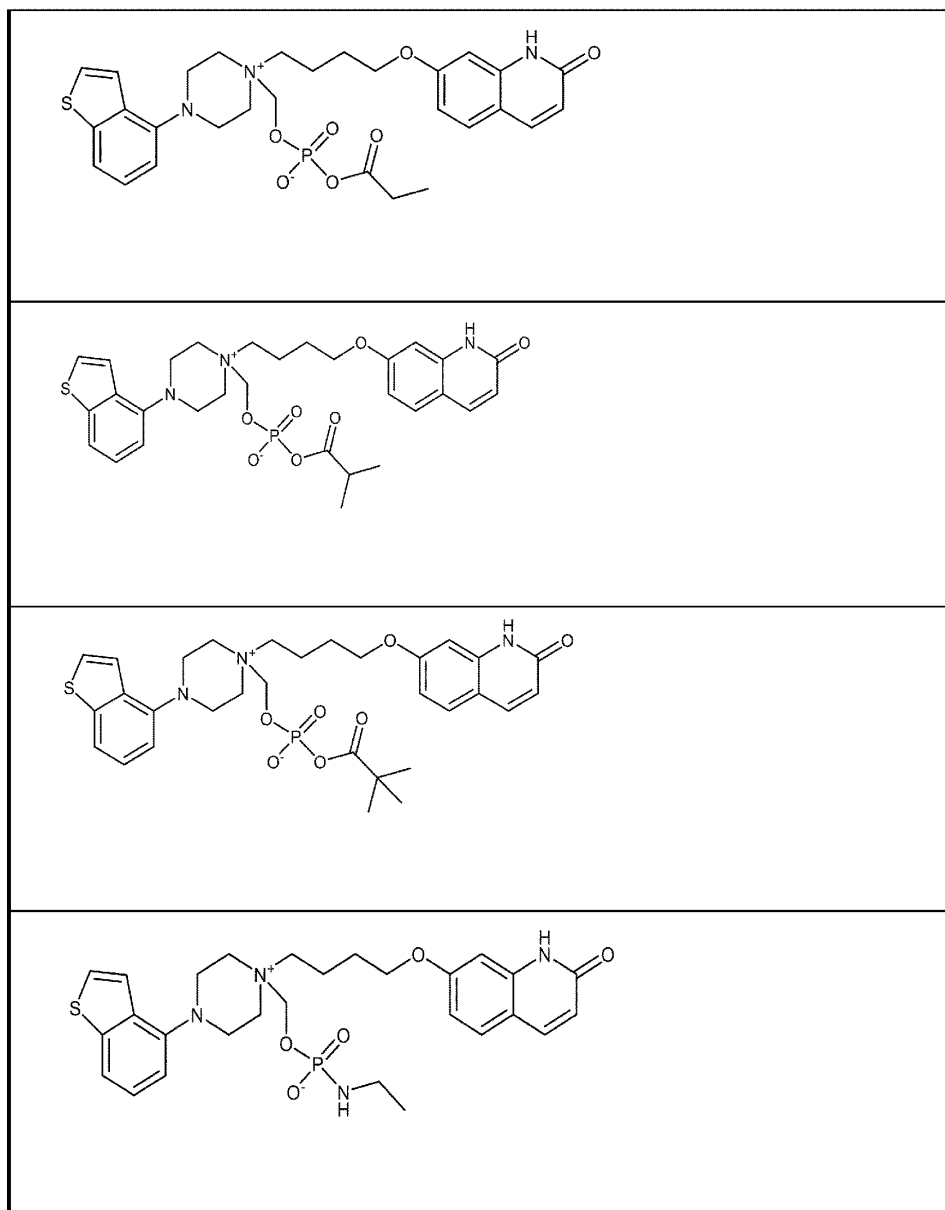


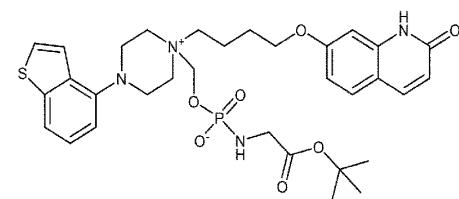
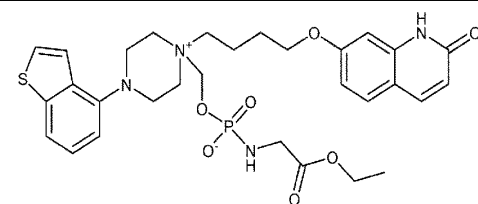
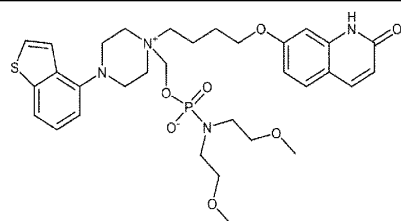
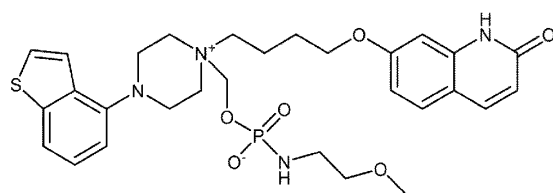


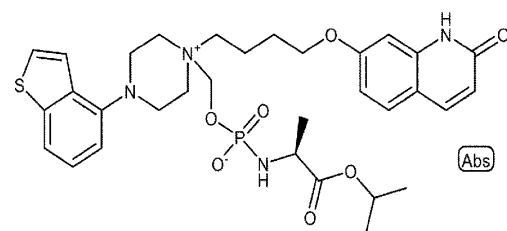
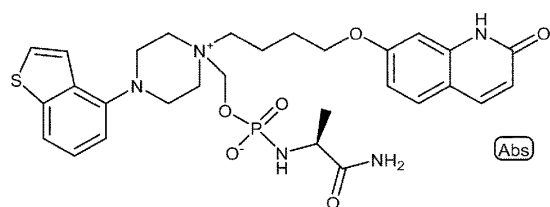
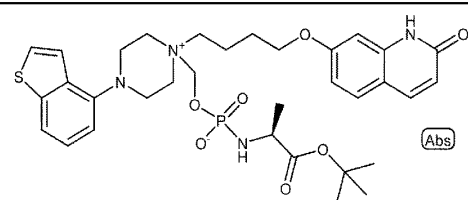
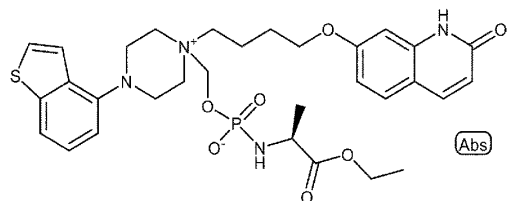


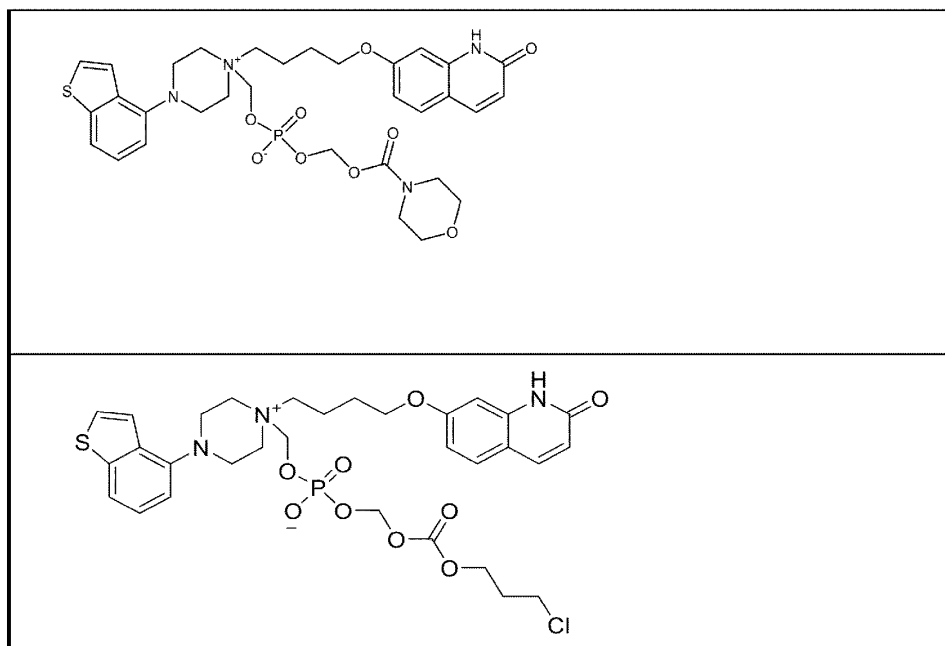












[0040] ある態様において、化合物（１）又はその塩によって予防及び／又は治療されうる疾患としては、例えば次に列挙される中枢神経疾患が挙げられる：統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トゥレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害。

[0041] [一般製法]

化合物（１）は、例えば下記に示す一般製法に基づき製造することができるが、これらに限定されない。

- [0042] 原料化合物は、市販のものを用いてもよく、公知の方法またはそれに準ずる方法に従って合成してもよい。
- [0043] 化合物（I）の製造において適宜用いられる溶媒、酸、塩基、保護基及び脱離基は、有機合成化学分野で通常用いられるものであれば特に限定されない。
- [0044] 化合物（I）の製造において、生成物は反応液のまま、又は粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の分離手段により容易に精製することもできる。通常の分離手段としては、例えば濾過、抽出、濃縮、留去、結晶化、再結晶、再沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、光学分割が挙げられる。
- [0045] 化合物（I）の製造において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応等を行う場合、これらの反応は、公知の方法に従って行うことができる。
- [0046] これらの通常用いられる各種試薬及び方法は、例えばオーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミックプレス社（ACADEMIC PRESS, INC.）1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc., 1989年刊、ウッツ（P. G. M. Wuts）；グリーン（T. W. Greene）著「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」（第4版、2006年）；John Wiley & Sons；New York, 1991等に記載される。
- [0047] 化合物（I）の一般製法において、原料化合物、中間体化合物、化合物（I）は、塩の形態であってもよく、また各反応で得られる目的化合物も塩を形成していてもよい。各化合物が遊離化合物である場合には、公知の方法に

よりその目的とする塩に変換することができ、当該化合物が塩である場合には、公知の方法によりその遊離体又は目的とする他の塩に変換することができる。

[0048] 以下、化合物（ⅠⅠ）の製造法について特に説明する。化合物（ⅠⅠ）の製造方法は、化合物（Ⅰ）の製造方法の具体的な一例である。当業者は、当該具体例に基づけば、同様の操作を行うことで、化合物（Ⅰ）を製造できることを理解する。また、当業者は、また、実施例において記載される製造方法及び当該分野において公知の方法若しくは公知の方法から容易に想到できる方法に基づいても、化合物（Ⅰ）を製造できることを理解する。

[0049] 化合物（ⅠⅠ）は、例えば下記に示す製造方法に基づき製造することができる。下記に示す製造方法は例示であって、これらに限定されない。以下の反応式において、各原料化合物は反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（ⅠⅠ）の塩として例示したものが用いられる。

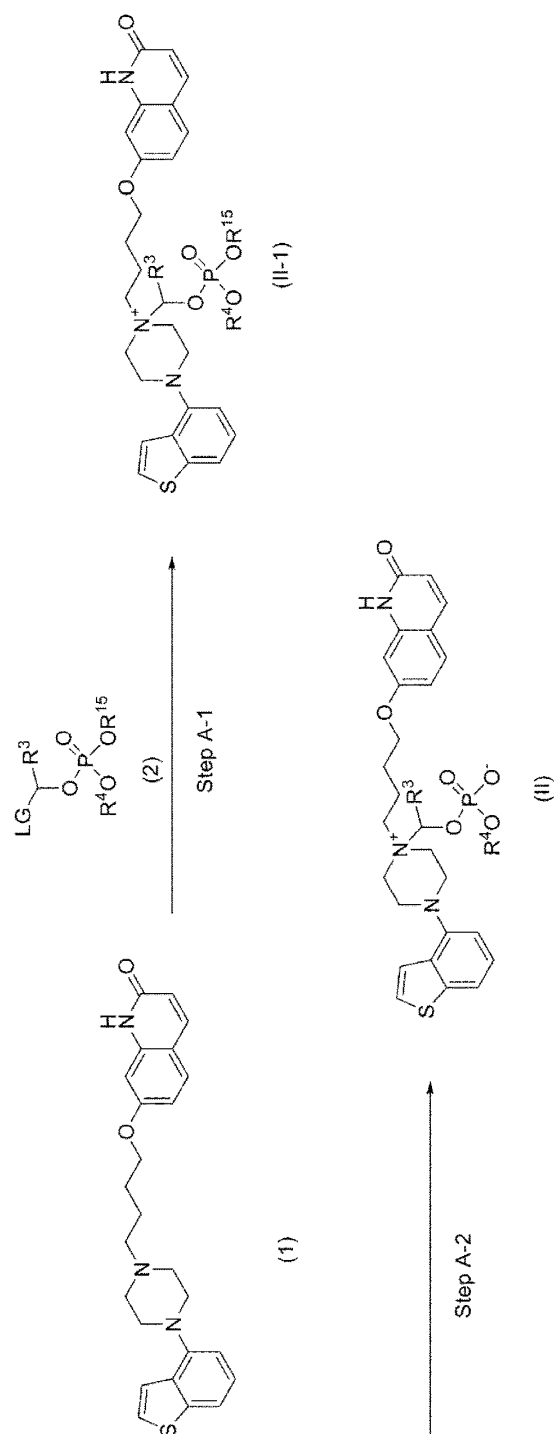
[0050] 原料化合物は具体的製法を述べない場合、市販のものを用いてもよく、公知の方法又はそれに準ずる方法に従って製造したものを用いてもよい。化合物（ⅠⅠ）の製造において適宜用いられる溶媒、酸、塩基、保護基及び脱離基は、有機合成化学分野で通常用いられるものであれば特に限定されない。

[0051] 化合物（ⅠⅠ）の製造において、生成物は反応液のまま、又は粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段により容易に精製することもできる。通常分離手段としては、例えば濾過、抽出、濃縮、留去、結晶化、再結晶、再沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、光学分割が挙げられる。

[0052] より具体的には、化合物（ⅠⅠ）は、例えば、以下の工程A、工程Bに分類される方法を用いて合成することができる。

[0053] 工程A：リン酸カップリング反応

[化9]



[0054] 上記式中、L Gは脱離基を示し、 R^{15} は、1～3個の置換基を有していても

よいアルキルを示し、当該アルキルは一部の炭素原子がーOー及び／又はー(CO)Oーで代替されていてもよい。また、その他の記号は前記に同じである。R¹⁵が示すアルキルについては、上述したR⁴についての説明がそのまま当てはまる。R⁴とR¹⁵とは、同一または異なってよく、異なっていることが好ましい。R¹⁵は、より好ましくは、置換されていてもよい直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキルを示す。

[0055] 化合物(11-1)は、化合物(1)を、不活性溶媒中、反応条件に応じて塩基存在下または非存在下において、化合物(2)と反応させることによって得ることができる(Step A-1)。なお、化合物(1)はブレクスピプラゾールである。

[0056] 化合物(1)は、特許文献1(特開2006-316052号公報)に記載の方法に従い製造することができ、遊離形態または塩形態で用いられる。化合物(1)の塩形態としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩；及びアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩等が挙げられる。

[0057] 脱離基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、アリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルオキシ、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば水；MeOH、EtOH、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；THF、ジ

オキサン、 Et_2O 、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒； AcOMe 、 AcOEt 等のエステル系溶媒； MeCN 、 DMF 、 DMSO 等の非プロトン性極性溶媒； n -ペンタン、 n -ヘキサン、 n -ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、 DCE 、 DCM 等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素系溶媒、例えば DCM 、または非プロトン性極性溶媒、例えば MeCN が挙げられる。

[0058] 塩基としては、例えば公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、 LiOH 、 NaOH 、 KOH 等）、炭酸アルカリ金属（例えば、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、 NaH 、 KH 等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、 TEA 、 DIPEA 等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、 N -メチルモルホリン、 DBN 、 DABCO 、 DBU 等が挙げられる。また、これらの塩基が液体の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。塩基の使用量は、化合物（1）1モルに対して、通常0.1～10モル、好ましくは0.1～5モルである。

[0059] 反応条件は、特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応は進行しうる。好ましくは、室温～100℃の温度条件下にて、30分～350時間、より好ましくは1時間～200時間、特に好ましくは1～48時間反応させるのがよい。

化合物（11）は、特に反応条件は限定しないが、化合物（11-1）を、

不活性溶媒中、酸性または塩基性条件、あるいはアルカリ金属ハロゲン化物と反応させることによって得ることができる（Step A-2）。

不活性溶媒としては、例えば水；MeOH、EtOH、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；THF、ジオキサン、Et₂O、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；AcOMe、AcOEt等のエステル系溶媒；MeCN、DMF、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、DCE、DCM等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素系溶媒、例えばDCM；非プロトン性極性溶媒、例えばMeCN；またはケトン系溶媒、例えばアセトンが挙げられる。

[0060] 塩基としては、例えば公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、LiOH、NaOH、KOH等）、炭酸アルカリ金属（例えば、Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、NaH、KH等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、TEA、DIPEA等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等が挙げられる。また、これらの塩基が液体の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。塩基の使用量は、化合物（I-1）1モルに対して、通常0.1～10モル、好ましくは0.1～5モルである。

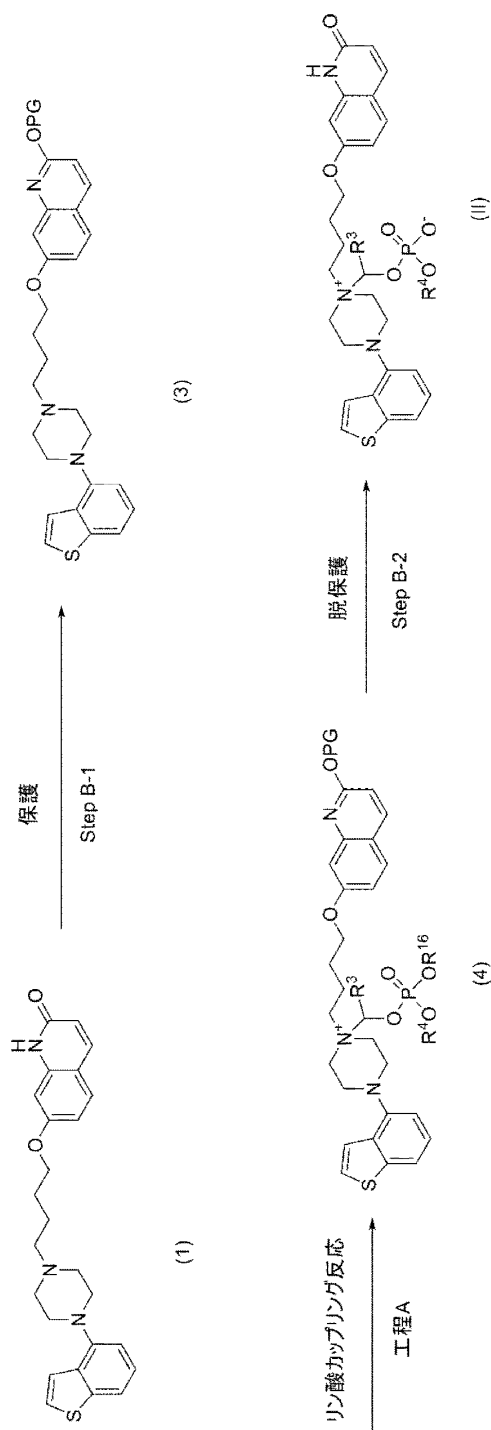
酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は化合物（I-1）に対して、通常1モル当量から過剰量である。

アルカリ金属ハロゲン化物としては、例えば、LiI、NaI、KI等が挙げられる。アルカリ金属ハロゲン化物の使用量は化合物（I-1）に対して、通常1モル当量から過剰量である。

[0061] 反応条件は、特に限定されず、通常、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも反応は進行する。好ましくは、室温～100℃の温度条件下にて、0.5～350時間反応させるのがよい。

[0062] 工程B：保護－脱保護

[化10]



[0063] (式中、PGはヒドロキシ基の保護基を示し、 $-\text{OR}^{16}$ はアルコキシ基又は

—O—を示し、その他の記号は前記に同じである)

化合物(1)において、適切な保護基で保護した化合物(3)の形態にし(Step B-1)、上記リン酸カップリング反応を行った後(工程 A)、当該保護基を脱保護する事により(Step B-2)、最終生成物である化合物(11)を合成してもよい(工程B)。なお、ここで工程Aを行うにあたっては、Step A-1で止めても(つまり、化合物(3)を上記化合物(2)と反応させて上記(11-1)に対応する化合物(—OR¹⁶がアルコキシ基を示す化合物(4))を得ても)よいし、その後Step A-2を行って上記(11)に相当する化合物(—OR¹⁶が—O—を示す化合物(4))を得てもよい。

[0064] Step B-1 : 保護反応

前記ヒドロキシ基の保護基(—OPG)の例としては、有機合成化学の分野で使用される保護基であれば特に限定はされないが、例えば、エーテル(例:メチル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、フェナシル、シクロプロピルメチル、アリル、プレニル、プロパルギル、t-ブチル、ベンジル、4-(ジメチルアミノ)カルボニルベンジル、4-メチルスルフィニルベンジル、9-アンスリルメチル、4-ピコリル);シリルエーテル(例:トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル);エステル(例:フォーマート、アセテート、レプリネート、ピバロエート、ベンゾエート、9-フルオレンカルボキシレート);カーボネート(例:メチル、t-ブチル、イソプロピル、アリル、4-メチルスルフィニルベンジル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ビニル、ベンジル);アリアルカーバメート(例:フェニルカーバメート);フォスフィネート(例:ジメチルフォスフィニル、ジメチルフォスフィノチオイル);スルフォネート(例:メタンスルフォネート、トリフルオロメタンスルフォネート、トルエンスルフォネート、ベンジルスルフォネート)等があげられる。好ましい保護基の例と

しては、エーテルが挙げられる。

[0065] 例えば、当該保護反応は、化合物（１）を不活性溶媒中、塩基の存在下にて、化合物（３）を得ることができる。

[0066] 塩基としては、例えば公知の無機塩基を使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、 LiOH 、 NaOH 、 KOH 等）、炭酸アルカリ金属（例えば、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、 NaH 、 KH 等）、炭酸銀が挙げられる。塩基の使用量は化合物（１）に対して、通常１モル当量から過剰量である。

不活性溶媒としては、例えば水； MeOH 、 EtOH 、イソプロパノール、 n -ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒； THF 、ジオキサン、 Et_2O 、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒； AcOMe 、 AcOEt 等のエステル系溶媒； MeCN 、 DMF 、 DMSO 等の非プロトン性極性溶媒； n -ペンタン、 n -ヘキサン、 n -ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、 DCE 、 DCM 等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくはエーテル系溶媒、例えばシクロペンチルメチルエーテルが挙げられる。

[0067] 反応温度は、通常 $-80\sim 150^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常 $0.1\sim 200$ 時間である。

[0068] **Step B-2：脱保護反応**

化合物（４）の脱保護反応は、保護基の種類に応じて公知の反応を用いればよい。

例えば、当該脱保護反応は、化合物（４）を不活性溶媒中または無溶媒で、酸の存在下あるいは非存在下で脱保護し、化合物（１１）を得ることができる。

[0069] 酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。酸の使用量は中間体（４）に対して、通常１モル当量から過剰量である。

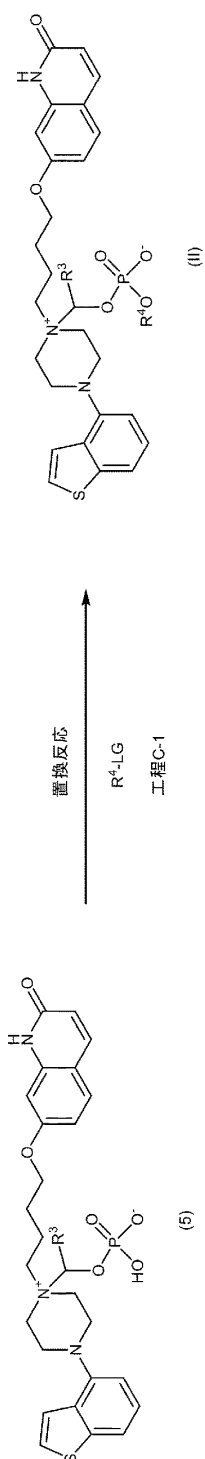
不活性溶媒としては、例えば水；MeOH、EtOH、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；THF、ジオキサン、Et₂O、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；AcOMe、AcOEt等のエステル系溶媒；MeCN、DMF、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、DCE、DCM等のハロゲン化炭化水素系溶媒；または他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、これらの二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0070] 反応温度は、通常－８０～１５０℃である。反応時間は、通常０．１～２００時間である。

さらにまた、化合物（１１）においてR⁴が水素原子である化合物（下記式では化合物（５）として表す）を用いて、置換反応や縮合反応により各化合物（１１）を合成することもできる。以下に例を示す。

[0071] 工程C-1：置換反応

[化11]



上記式中、L Gは脱離基を示し、R⁴は前記に同じ（但し水素原子を除く）である。

[0072] 化合物（5）を不活性溶媒中、又は無溶媒で反応条件に応じて塩基存在下または非存在下において、R⁴-L Gと反応させることによって化合物（11）を得てもよい（工程C-1：置換反応）。

[0073] 脱離基としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ）、アリールスルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルオキシ、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ）等が挙げられる。

[0074] 不活性溶媒としては、例えば水；MeOH、EtOH、イソプロパノール、n-ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；THF、ジオキサン、Et₂O、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒；AcOMe、AcOEt等のエステル系溶媒；MeCN、DMF、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、DCE、DCM等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは非プロトン性極性溶媒、例えばMeCN；またはケトン系溶媒、例えばアセトン；またはこれらの水との混合溶媒が挙げられる。

[0075] 塩基としては、例えば公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、LiOH、NaOH、KOH等）、炭酸アルカリ金属（例えば、Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナト

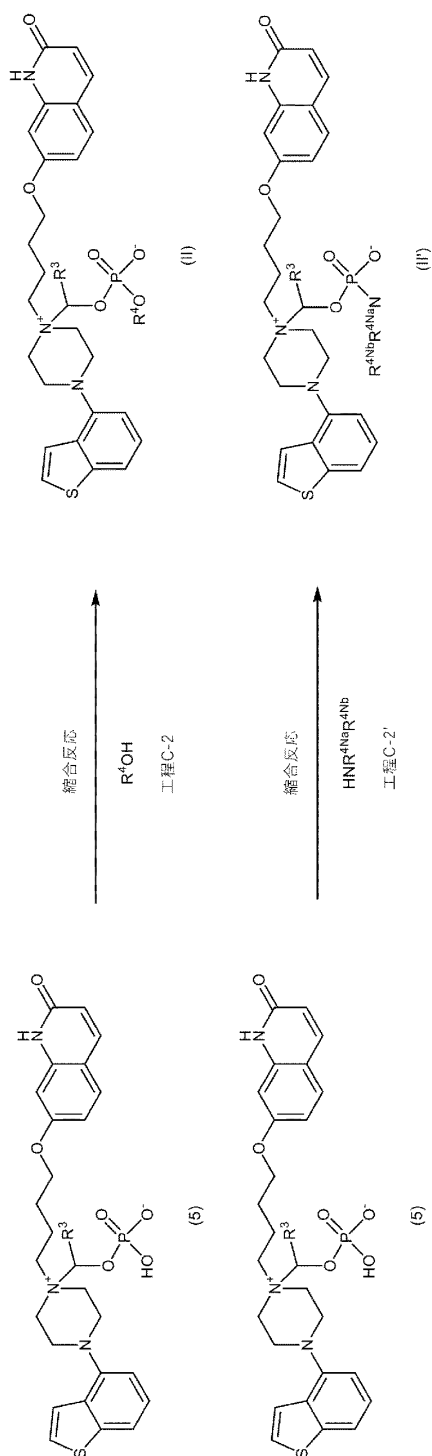
リウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、NaH、KH等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、TEA、DIPEA等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、DBU等が挙げられる。また、これらの塩基が液体の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

[0076] 塩基の使用量は、反応させる化合物（5）1モルに対して、通常1モル当量から過剰量である。

[0077] 反応条件は特に限定されず、反応温度は通常 -80°C ～ 150°C である。反応時間は、通常0.1時間～200時間である。

[0078] 工程C-2、C-2'：縮合反応

[化12]



上記式中、 R^4 は前記に同じ（但し水素原子を除く）である。

[0079] 例えば、化合物（5）を、不活性溶媒中、又は無溶媒で反応条件に応じて塩基存在下または非存在下において、アルコール（ R^4OH ）と、縮合剤の存在下、反応させることによって化合物（11）を得ることができる（工程C-2：縮合反応）。また、前記アルコールの代わりに、アミン（ HNR^4NaR^4Nb ）を用いることにより、 R^1 が $-O-$ で R^2 が NR^4NaR^4Nb である化合物（11'）を得ることもできる（工程C-2'：縮合反応）。

[0080] 不活性溶媒としては、例えば水； $MeOH$ 、 $EtOH$ 、イソプロパノール、 n -ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒； THF 、ジオキサン、 Et_2O 、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒； $AcOMe$ 、 $AcOEt$ 等のエステル系溶媒； $MeCN$ 、 DMF 、 $DMSO$ 等の非プロトン性極性溶媒； n -ペンタン、 n -ヘキサン、 n -ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、 DCE 、 DCM 等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素系溶媒、例えば DCM ；非プロトン性極性溶媒、例えば $MeCN$ 、 DMF ；またはケトン系溶媒、例えばアセトン；またはこれらの水との混合溶媒が挙げられる。

[0081] 塩基としては、例えば公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 等）、炭酸アルカリ金属（例えば、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、 NaH 、 KH 等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、 TEA 、 $DIPEA$ 等）、ピリ

ジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピ
リジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、DBN、DABCO、
DBU等が挙げられる。また、これらの塩基が液体の場合、溶媒として兼用
することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用
される。

[0082] 塩基の使用量は、反応させる化合物(5) 1モルに対して、通常1モル当
量から過剰量である。

[0083] 縮合剤としては例えば公知の縮合剤を広く使用できる。例えば、3-エチル
-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)又はそのH
Cl塩；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-ト
リアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロフォ
スフェート(HATU)；1-(クロロ-1-ピロリジニルメチレン)ピロ
リジニウムヘキサフルオロホスファート；N-シクロヘキシル-N'-モル
ホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチル
アミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミ
ド；N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N,N'-カルボニルビス
(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシル
イミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレ
ン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリ
ン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)
；三塩化リン；ホスホリルアジ化ジフェニル；塩化チオニル；塩化オキサリ
ル；例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸アルキ
ル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキ
サゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウ
ムヒドロキシド分子内塩；ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-
イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム；1-(p-クロロベ
ンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；DM
Fと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リ

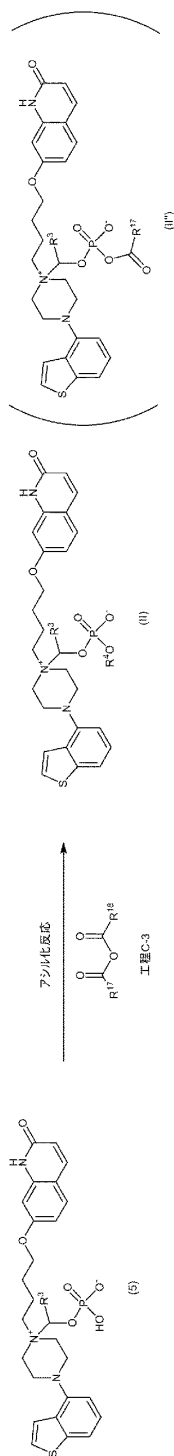
ン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬；等が挙げられる。

[0084] 反応条件は特に限定されず、反応温度は通常 -80°C ～ 150°C である。反応時間は、通常0.1時間～200時間である。

さらにまた、化合物（5）を用いて、アシル化反応により各化合物（11）を合成することもできる。当該アシル化反応は、上記C-1（置換反応）の一形態といえることができる。以下に例を示す。

[0085] 工程C-3：アシル化反応

[化13]



上記式中、 R^{17} 、 R^{18} は、例えば、1～3個の置換基を有していてもよいアルキル基（例えば C_{1-18} アルキル基）であることが好ましい。 R^{17} 、 R^{18} は同一又は異なっていてよい。

[0086] 例えば、化合物（5）を、不活性溶媒中、又は無溶媒で反応条件に応じて塩基存在下、カルボン酸無水物などのアシル化剤と反応させることによって化合物（11）を得ることができる（工程C-3：アシル化反応）。

[0087] 不活性溶媒としては、例えば水； $MeOH$ 、 $EtOH$ 、イソプロパノール、 n -ブタノール、トリフルオロエタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒； THF 、ジオキサン、 Et_2O 、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒； $AcOMe$ 、 $AcOEt$ 等のエステル系溶媒； $MeCN$ 、 DMF 、 $DMSO$ 等の非プロトン性極性溶媒； n -ペンタン、 n -ヘキサン、 n -ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、 DCE 、 DCM 等のハロゲン化炭化水素系溶媒；又は他の有機溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはハロゲン化炭化水素系溶媒、例えば DCM ；非プロトン性極性溶媒、例えば $MeCN$ 、 DMF ；またはケトン系溶媒、例えばアセトンが挙げられる。

[0088] 塩基としては、例えば公知の無機塩基及び有機塩基を広く使用できる。無機塩基としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 等）、炭酸アルカリ金属（例えば、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等）、アルカリ金属低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、アルカリ金属水素化物（例えば、 NaH 、 KH 等）が挙げられる。有機塩基としては、例えば、トリアルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、 TEA 、 $DIPEA$ 等）、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、 N -メチルモルホリン、 DBN 、 $DABCO$ 、

DBU等が挙げられる。また、これらの塩基が液体の場合、溶媒として兼用することができる。これらの塩基は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

[0089] 塩基の使用量は、反応させる化合物(5) 1モルに対して、通常1モル当量から過剰量である。

[0090] 反応条件は特に限定されず、反応温度は通常 -80°C ～ 150°C である。反応時間は、通常0.1時間～200時間である。

[0091] 本明細書において、化合物(1)、原料化合物及び中間体化合物は、化学的に許容される幾何異性体、立体異性体、光学異性体及び互変異性体の形態で用いることもできる。各種異性体は一般的な光学分割法により分離でき、或いは対応する光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0092] 本明細書において、化合物(1)、原料化合物及び中間体化合物はまた、塩の形態であってもよく、また各反応で得られる目的化合物も塩を形成していてもよい。各反応で得られる化合物が遊離化合物である場合には、公知の方法によりその目的とする塩に変換することができ、当該化合物が塩である場合には、公知の方法によりその遊離体又は目的とする他の塩に変換することができる。このような塩としては、以下に例示される塩が挙げられる。

塩としては、医薬的に許容される塩が好ましく、例えば金属塩（例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、亜鉛塩等）が好ましく挙げられる。また、酸付加塩又は塩基付加塩が好ましく挙げられる。酸付加塩における酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸；ギ酸、プロピオン酸、シュウ酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、乳酸等の有機酸；及びアスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸等が挙げられる。塩基付加塩における塩基としては、例えばアルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えばカルシウム、マグネシウム等）等の金属；炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリ

ウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化セシウム等）等の無機塩基；及びメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、キノリン、ピペリジン、イミダゾール、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、ピコリン、コリン、N-メチルモルホリン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基；リジン、アルギニン等のアミノ酸；及びアンモニア等が挙げられる。

[0093] 化合物（I）又はその塩は、各種の溶媒和物（特に水和物）の形態で用いることもできる。また、化合物（I）又はその塩は、結晶多形の形態で用いることもできる。また、化合物（I）又はその塩としては、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩の形態で用いることもできる。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱など）を持つ、室温で2種若しくはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶および共結晶塩は、公知の共結晶化法を適用して製造することができる。

[0094] 化合物（I）には、式（I）の任意の1個又は複数の原子を1個又は複数の同位体原子で置換した化合物が含まれる。同位体原子の例としては重水素（ ^2H ）、三重水素（ ^3H ）、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 等が挙げられる。また、化合物（I）には、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も含まれる。

[0095] 化合物（I）は、化合物（I）によって治療されうる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続してもしくは所望の時間間隔において投与してもよい。同時投与製剤は、

配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0096] 次に、化合物（Ⅰ）を有効成分として含有する医薬製剤（以下、「医薬組成物」ともいう）について説明する。

[0097] 上記医薬製剤は、化合物（Ⅰ）を通常の医薬製剤の形態に製剤化したものであって、化合物（Ⅰ）又はその塩と、医薬的に許容される担体とを用いて調製される。当該担体としては、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、懸濁化剤、溶解補助剤、等張化剤、溶剤等の希釈剤又は賦形剤が挙げられる。

[0098] このような医薬製剤としては、治療目的に応じて種々の形態の中から選択でき、例えば錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点鼻剤、吸入剤等が挙げられ、特に注射剤が好ましい。また注射剤としては筋肉内投与用注射剤または皮下投与用注射剤が挙げられ、特に皮下投与用注射剤が好ましい。

[0099] 錠剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。

[0100] 更に、錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、

ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0101] 丸剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等が挙げられる。

[0102] 坐剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等が挙げられる。

[0103] 注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形する際に用いられる希釈剤としては、公知のものを広く用いられているものを使用することができ、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖、アミノ酸あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を、更に必要に応じて保存剤、安定化剤、抗酸化剤、可溶化剤、pH調整剤等や他の医薬品を含有させてもよい。

[0104] ブレクスピプラゾールはアルツハイマー型認知症における激しい興奮や破壊、暴力行動を伴う症状の緩和に有用であることが知られている。抗精神病薬の速放出性の注射剤は、統合失調症等における激しい興奮や破壊、暴力行動を伴う急性期の患者の症状緩和治療薬として、有用であることが知られていることから、ブレクスピプラゾールがすみやかに血中に放出される注射剤は、統合失調症及びアルツハイマー型認知症におけるアジテーションの急性期の患者の症状緩和治療薬として有用であることが期待される。化合物（1）を含む医療ニーズに応じた好ましい注射剤の形態で設計された医薬組成物

は、皮下または筋肉内に投与することによって、アジテーション等の急性期用途において、患者の血流内にすみやかに治療有効量のブレクスピプラゾールを短時間（例えば数時間）送達させることにより、すみやかな薬効発現が期待される。このような急性期用注射剤に好ましい注射剤の形態の例としては、必要に応じて適切な等張化剤、緩衝剤、pH調整剤、可溶化剤等を加えた、注射用水又は生体適合性有機溶媒あるいは注射用水と生体適合性有機溶媒の混液に、化合物（1）を溶解させた注射剤が挙げられる。

可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリオキシエチレン硬化ひまし油60、ポロキサマー、 β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン等が挙げられる。

等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム等のアルカリ金属塩化物；マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール等の糖アルコール；ブドウ糖、トレハロース、マルトース等の糖；グリセリン等が挙げられる。前記組成物は等張化剤を含んでいなくてもよいが、等張化剤を含む場合、前記組成物中の等張化剤の含有濃度は、前記組成物の溶液の浸透圧が等張になる濃度が好ましい。等張化剤の種類にもよるが、例えばアルカリ金属塩化物の場合、好ましくは0.5~20mg/mL、より好ましくは2~10mg/mLであり、糖アルコール及び糖の場合、好ましくは10mg/mL~200mg/mL、より好ましくは20~100mg/mLである。

緩衝剤としては、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素一ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等のリン酸塩；ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等のホウ酸塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等のクエン酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（Tris）、等が挙げられる。前記組成物中の緩衝剤の含有濃度は、例えば0.01~5.0mg/mL、好ましくは0.1~2mg/mLである。

[0105] pH調整剤は、酸性pH調整剤であっても塩基性pH調整剤であってもよい。酸

性pH調整剤としては、例えば、塩酸、リン酸、酢酸、クエン酸等が挙げられる。塩基性pH調整剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。pH調整剤は、通常、組成物の所望のpHに応じて適量添加される。

生体適合性有機溶媒の例としては、水と混和性があるもの、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセリン等のアルコール及びジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ポリエチレングリコール300又はポリエチレングリコール400等が挙げられる。

統合失調症やうつ、アルツハイマー病に伴うアジテーションの治療において、1日1回投与の錠剤で治療されることが多いが、拒薬やアジテーションがある場合、錠剤の服薬が難しい場合がある。そのような場合、1～数日間毎に投与する持続性注射剤（好ましく皮下投与持続性注射剤）は、確実に薬剤が投与でき、利便性が良いため、有用な製剤であると考えられる。化合物（1）を含む医療ニーズに応じた好ましい注射剤の形態で設計された医薬組成物は、皮下または筋肉内に投与することによって、錠剤の服薬が難しい患者においても、患者の血流内に、治療有効量のブレクスピプラゾールを比較的短期間（1～数日間）持続的に送達させることにより、1～数日間の薬効発現が期待される。

統合失調症の治療において、持続性注射剤は服薬アドヒアランスが不十分な患者における治療や予防効果を改善するために有用な剤型である。一般的に薬物が治療効果を発揮するには、血中薬物濃度が速やかに治療域まで到達し、その後一定の水準を維持することが望ましい。統合失調症を適応症とした代表的な持続性注射剤として、アリピプラゾールやパリペリドンパルミテートの製剤（商品名：エビリファイ持続性水懸筋注用およびゼプリオン水懸筋注）が臨床応用されているが、これらの薬物は難溶性であり投与後の溶出が遅いため、治療開始時の血中薬物濃度を補うために経口剤の併用や注射間隔の短縮が行われる。化合物（1）を含む医療ニーズに応じた好ましい注射剤の形態で設計された医薬組成物は、皮下または筋肉内に投与することによ

て、服薬アドヒアランスが悪いため十分な治療又は予防効果が期待されない患者さんにおいても、患者の血流内に、すみやかに、かつ比較的短期間（1～4週間以上）にわたって治療有効量のブレクスピプラゾールを持続的に送達させることにより、服薬アドヒアランスが悪い患者さんの治療又は予防効果の改善が期待される。

[0106] 1～数日間又は1～4週間以上にわたってブレクスピプラゾールを持続的に送達させる持続性注射剤に好ましい注射剤の形態の例としては、化合物（1）、懸濁化剤及び分散媒を含み、懸濁液の形態である医薬組成物が挙げられる。

前記組成物中の化合物（1）の含有濃度は、前記組成物の用途に応じた有効濃度であれば特に制限されない。前記組成物中の化合物（1）の含有濃度は、ブレクスピプラゾール換算で、例えば50mg/mL以上、好ましくは100mg/mL以上、より好ましくは150mg/mL以上、更に好ましくは200mg/mL又は250mg/mL以上である。上限は特に限定されないが、例えば1000mg/mL以下、750mg/mL以下、又は500mg/mL以下が挙げられる。例えば50～1000mg/mLの範囲で用いることができる。

前記組成物に含まれる懸濁化剤は、薬学的に許容され且つ所定の粘度を達成し得るものである限り、特に制限されない。懸濁化剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース及びその塩；ポロキサマー等のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；ポリエチレングリコール（「マクロゴール」ともいう。）等が挙げられる。

カルボキシメチルセルロースの塩としては、例えば、アルカリ金属塩等の金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。具体的には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカリウム、カルボキシメチルセルロースリチウム、カルボキシメチルセルロースアンモニウム、これらの混合物等が挙げられる。一実施形態において、懸濁化剤は、カルボキシメチルセルロース及び／又はそのナトリウム塩を含むことが好ましく、カルボキシメチルセルロースナトリウムを含むことが特に好ましい。懸濁化剤は1

種単独であっても2種以上の組合せであってもよい。前記組成物中の懸濁化剤の含有濃度は、例えば0.1mg/mL以上、好ましくは0.2mg/mL以上、更に好ましくは0.5mg/mL以上である。前記組成物中の懸濁化剤の含有濃度は、例えば100mg/mL以下、好ましくは50mg/mL以下、より好ましくは25mg/mL以下である。前記組成物中の懸濁化剤の含有濃度は、例えば0.1～50mg/mLである。

[0107] 前記組成物に含まれる分散媒は、薬学的に許容され且つ活性成分を分散し得るものである限り、特に制限されない。分散媒は1種単独であっても2種以上の組合せであってもよい。分散媒は、少なくとも水を含むことが好ましい。そのような分散媒としては、水、生理食塩水、水と前期生体適合性有機溶媒とを含む溶媒等が挙げられる。好適な実施形態において、分散媒は水であり、精製水、滅菌精製水、注射用水等を用いることが特に好ましい。前記組成物は、更なる任意の添加剤を含んでいてもよい。そのような添加剤としては、薬学的に許容されるものであれば特に制限されず、例えば、前記した等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等が挙げられる。前記添加剤は1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

懸濁させた化合物(1)の平均粒子径は、例えば0.1～30 μ m、好ましくは0.5～20 μ mである。このような範囲は作用を長時間持続させる点で好ましい。一方、投与直後に高い血中薬物濃度を得たい場合は、懸濁させた化合物(1)の平均粒子径は、例えば500nm以下、好ましくは50～500nmが好ましい。なお、平均粒子径は、レーザー回折散乱法によって測定される。レーザー回折散乱法による平均粒子径の測定には、例えばSALD-3100又はSALD-2300(メーカー：株式会社島津製作所)を用いることができる。

前記組成物の調製方法としては、湿式粉碎手法を使用することが好ましい。湿式粉碎手法は、湿式ボールミリング(wet ball milling)や高圧ホモジナイザー粉碎(high pressure homogenization)、高剪断ホモジナイゼーション(high shear homogenization)、ビーズミル(例えば、ダイノーミル)等が好ましい。前記粉碎手法に加えて、他の低及び高エネルギーミル(例えば、ローラーミル)も使用することができる。その他の調製方法としては、

制御された晶析法 (controlled crystallization) 等が挙げられる。

[0108] 一実施形態において、前記組成物は、例えば、化合物 (1)、懸濁化剤、及び分散媒を混合する工程1と、前記混合により得られた懸濁液に対してビーズミルを行う工程2と、前記ビーズミルにより得られた懸濁液からビーズを除去する工程3とを含む方法により製造することができる。工程1において、各成分の混合順序は特に制限されない。一実施形態において、工程1は、活性成分以外の成分を混合してビヒクル溶液を得る工程、及び前記ビヒクル溶液と活性成分とを混合する工程で構成されている。工程2において、ビーズミルの方法は特に制限されない。一実施形態において、工程2は、懸濁液にビーズを添加して攪拌する工程である。ビーズの材質としては、例えば、ジルコニア、アルミナ、ガラス等が挙げられる。ビーズの直径は、例えば、0.1~5mm、好ましくは0.2~3mmである。なお、ビーズミルにより得られる化合物 (1) 粒子の平均粒子径は、ビーズの大きさ、粉碎時の回転速度 (周速)、粉碎時間等により適宜調整することができる。工程3において、ビーズを除去する方法は特に制限されない。一実施形態において、工程3は、ビーズよりも孔径の小さい注射針 (例えば22G以下) 又はピペット、又はメッシュフィルター (例えば80 μ mのメッシュ) を用いて組成物を回収する工程である。

1~数日間又は1~4週間以上にわたってプレクスピブラゾールを持続的に送達させる持続性注射剤に好ましい注射剤の別の形態の例としては、化合物 (1) と、複数の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、少なくとも1種の生体適合性有機溶媒との混合物を含む低粘度の前駆製剤であって、生体内中の水性流体との接触により、少なくとも1つの液晶相構造又は脂質ゲルを形成するか、あるいは形成することができる医薬組成物が挙げられる。前記の前駆製剤は 通常、投与前に有意量の水分を含んでおらず、複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質を生体適合性有機溶媒に溶解させた低粘度の液体又は懸濁液である。前記の前液晶形成脂質又はゲル形成脂質は、ある種の両親媒性成分であり、少なくとも1種のジアシルグリセロールと、少なくとも1種のホスファチジルコリンを組み合わせたことが好ましい。前記の前液晶形成脂質

又はゲル形成脂質を少なくとも1種の生体適合性有機溶媒に溶解させることにより低粘度の溶液が調製でき、これらの溶液中に、化合物(1)を溶解又は懸濁状態で含むことにより、好ましい低粘度の液体又は懸濁液である前駆製剤が調製可能である。このような前駆製剤は、投与後に生体内中の水性流体との接触することで、液晶相構造を形成するか、高粘度の脂質ゲルを形成する。一般に、前記水性流体は、体液、特に血管外液、細胞外液／間質液または血漿であり、前記前駆製剤は、このような流体(例えば、インビボの流体)との接触により液晶相構造を形成するか、高粘度の脂質ゲルを形成する。

[0109] 低粘度の液体又は懸濁液である前駆製剤とは、対象に容易に投与し得る液体又は懸濁液、特に、標準的な注射器および針からなる装置によって容易に投与される混合物を表す。特に好ましい実施形態においては、化合物(1)を溶解させた前駆製剤、又は、化合物(1)を懸濁させる前の媒体は、0.22 μm のシリンジフィルター等の標準的な滅菌濾過膜を通過できる混合物とすべきである。好適な粘度の典型的な範囲は、例えば、20℃で0.1～5000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、好ましくは1～1000 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、より好ましくは1～500 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ である。

上記の粘度は、回転式レオメーターにより、9000～10000(1/s)の範囲内のせん断速度で、20℃の条件下で測定される。回転式レオメーターとしては、例えば、Discovery Hybrid Rheometer-2 (DHR-2) 又はDiscovery Hybrid Rheometer-3 (DHR-3) (メーカー：TAインスツルメント)等を挙げることができる。

前記前駆製剤は、生体内に投与後に、前記両親媒性化合物(複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質)が水性流体に曝露された際にリオトロピック液晶と呼ばれる液晶構造を形成することもある。このような液晶構造の例としては、円筒状の会合体が六方晶系を形成するヘキサゴナル、層状のラメラ、水を円筒内部に取り込み親油部を外に向けた逆ヘキサゴナル、球状のミセルが水(あるいは油)連続相中で立方晶を形成するキュービックや脂質2重層が三

次元的に連なった曲面をつくる両連続のキュービックが知られている。生体内に前駆製剤を投与後、前記液晶又は脂質ゲルを形成することにより、投与後の化合物（１）の放出が制御され、放出された化合物（１）が生体内でブレクスピプラゾールに変換されることにより、ブレクスピプラゾールを持続的に送達させること可能であることが本発明者によって見出された。

[0110] なお、水中に前駆製剤を注入し、固まりの形成を確認することによって、ゲル又は液晶が形成されるかを確認することができる。液晶が形成されているかは、得られた固まりを小角X線散乱法(SAXS)で解析して確認することができる。また、液晶が形成され、且つゲル状である（液晶ゲル）という場合もあり得る。

ジアシルグリセロールは２つの非極性「尾部」基を有し、それら２つの非極性基は、同一または異なっていてよく、これらは同一または異なる数の炭素原子を有していてもよく、それぞれ独立して飽和または不飽和であってもよい。また、１，３－ジアシルグリセロール及び１，２－ジアシルグリセロールのいずれをも用いることができる。非極性基の例としては、C6～C32アルキル基およびC6～C32アルケニル基が挙げられるが、これらは通常、長鎖カルボン酸のエステルとして存在する。これらはしばしば、炭素鎖における炭素原子数および不飽和数に言及して説明される。したがって、C_X:Zは、炭素原子数がXであり不飽和数がZである炭化水素鎖を示す。例としては、特に、カプロイル（C₆:0）基、カプリロイル（C₈:0）基、カプリル（C₁₀:0）基、ラウロイル（C₁₂:0）基、ミリストイル（C₁₄:0）基、パルミトイル（C₁₆:0）基、フィタノイル（C₁₆:0）基、パルミトレオイル（C₁₆:1）基、ステアロイル（C₁₈:0）基、オレオイル（C₁₈:1）基、エライドイル（C₁₈:1）基、リノレオイル（C₁₈:2）基、リノレノイル（C₁₈:3）基、アラキドノイル（C₂₀:4）基、ベヘノイル（C₂₂:0）基、およびリグノセロイル（C₂₄:9）基が挙げられる。

よって、典型的な非極性鎖は、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウ

リン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、フィタン酸、パルミトール酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、もしくはリグノセリン酸、またはこれらに対応するアルコールを含む、天然エステル脂質の脂肪酸をベースとするものである。好ましい非極性鎖は、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、およびリノール酸であり、特にオレイン酸である。

ジアシルグリセロールとしては、特に限定はされないが、例えば前述の非極性鎖を同一又は異なって備えるジアシルグリセロールが好ましく、中でもジオレイン酸グリセロール（GDO）が特に好ましい。

ジアシルグリセロールは1種単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。ホスファチジルコリン（PC）は、グリセロリン脂質の親水部としてコリンがリン酸エステル結合しており、疎水部としてグリセロール骨格に2つの脂肪酸がエステル結合した構造をしている、リン脂質の総称である。脂肪酸の組み合わせが多数あることからホスファチジルコリンに属するリン脂質は複数存在している。好適なリン脂質源としては、卵、心臓（例えば、ウシの心臓）、脳、肝臓（例えば、ウシの肝臓）、および大豆を含む植物源が挙げられる。このような材料源由来の単一のPCまたは複数のPCの混合物を使用してもよいが、大豆PC（SPC）または卵由来PCまたはそれらの混合物が好ましく、本質的に純粋なSPC（高純度SPC）が最も好ましい。

液晶形成脂質又はゲル形成脂質としては、少なくとも1種のジアシルグリセロールと、少なくとも1種のホスファチジルコリンと、を組み合わせる用いることが好ましい。特に、上で具体的に述べたジアシルグリセロールのうちの1種以上と、上で具体的に述べたホスファチジルコリンのうちの1種以上と、を組み合わせる用いることが好ましい。

液晶形成脂質又はゲル形成脂質の特に好ましい組み合わせは、GDOとPC、特にGDOと大豆PCおよび／または卵PCとの組み合わせである。

[0111] 生体適合性有機溶媒の例としては、水と混和性があるものが好ましく、代

表的な溶媒としては、アルコール類、ケトン類、エステル類（ラクトン類を含む）、エーテル類、アミド類、およびスルホキシド類から選択される少なくとも1種の溶媒が挙げられる。アルコール類が特に好適であり、好適な溶媒群を形成する。好適なアルコール類の例としては、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびグリセロールホルマールが挙げられ、エタノールが最も好ましい。ケトン類の例としては、アセトン、*n*-メチルピロリドン（NMP）、2-ピロリドン、およびプロピレンカーボネートが挙げられる。好適なエーテル類としては、ジエチルエーテル、グリコフロール（glycofurool）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソバーバイド（dimethylisobarbide）、およびポリエチレングリコールが挙げられる。好適なエステル類としては、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルが挙げられ、ジメチルスルフィドは、好適な硫化物溶媒である。好適なアミド類およびスルホキシド類としては、ジメチルアセトアミド（DMA）およびジメチルスルホキシド（DMSO）がそれぞれ挙げられる。生体適合性有機溶媒は1種単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、少なくとも1種の生体適合性有機溶媒との混合物を含む低粘度の前駆剤の好ましい組み合わせとしては、SPCとGDOとエタノールの組み合わせであり、SPCとGDOとエタノールとDMSOの組み合わせも好適である。複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、少なくとも1種の生体適合性有機溶媒とを含む溶液中に、化合物（1）を溶解又は懸濁状態で含むことにより、好ましい低粘度の前駆剤が調製される。

1～数日間又は1～4週間以上にわたってプレクスピブラゾールを持続的に送達させる持続性注射剤に好ましい注射剤の形態のさらに別の例としては、化合物（1）を有効成分として含むマイクロスフェアが挙げられる。ここで、マイクロスフェアとは一般に粒子径が数 μm ～数十 μm 程度の球状の製剤を言い、表面に凹凸がある場合もある。本開示のマイクロスフェアは、通常

、基材ポリマー（例えば生分解性ポリマー）等の担体を含む。

本開示のマイクロスフェアの平均粒子径は、化合物（１）の所望の放出制御特性を得るためには、好ましくは $5 \sim 150 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $10 \sim 120 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $30 \sim 85 \mu\text{m}$ である。なお、所望の放出制御特性を得るために、吸収速度を速くする必要があった場合には平均粒子径を小さくし、吸収速度を遅くする必要があった場合には平均粒子径を大きくすることもできる。

化合物（１）の所望の放出制御特性、及び所望のプレクスピプラゾールの血中薬物濃度推移を得るために、化合物（１）の本開示のマイクロスフェア中の内封率は、 80% 以上が好ましい。内封率を向上させるために、バッチ処方への主薬の仕込み量を増量させることもできる。

[0112] 本開示のマイクロスフェアにおいて、化合物（１）の所望の放出制御特性、及び所望のプレクスピプラゾールの血中薬物濃度推移を得る観点から、化合物（１）の含有量は、好ましくは $10 \sim 50\%$ 重量、より好ましくは $20 \sim 45\%$ 重量、さらに好ましくは $30 \sim 40\%$ 重量である。

本開示のマイクロスフェアは、基材ポリマーとして生体分解性ポリマーを含有することが好ましい。本開示で用いられる生体分解性ポリマーとしては、生体内で徐々に分解されて所望の徐放性能が得られるものであればよく、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸－グリコール酸共重合体（poly（lactic-co-glycolic acid）：PLGA）、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、乳酸－アスパラギン酸共重合体、乳酸－ヒドロキシカプロン酸共重合体、グリコール酸－ヒドロキシカプロン酸共重合体、ポリプロピオラクトン、ポリブチロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリカプロラクトン、ポリトリメチレンカーボネート、ポリp－ジオキサノン、ポリ α －シアノアクリル酸エステル、ポリ β －ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ γ －ベンジルーL－グルタミン酸、ポリL－アラニン、ポリアルギン酸、ポリカーボネート、ポリエステルアミド、ポリアミノ酸、ポリアルキレンアルキレー

ト、ポリエチレングリコール、ポリウレタン等の単独重合体及びこれらの共重合体が挙げられる。これらの中でもポリ乳酸及び乳酸－グリコール酸共重合体が好ましい。これらの生体分解性ポリマーは、1種単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。

ポリ乳酸又は乳酸－グリコール酸共重合体を使用する場合、その分子量は、広い範囲から適宜選択すればよいが、通常2000～200000程度、好ましくは4000～100000程度、より好ましくは10000～70000程度である。

ここで、上記分子量は、ポリスチレンを基準物質とするゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン重量換算の重量平均分子量をいう。

また、乳酸－グリコール酸共重合体における乳酸：グリコール酸(lactide: glycolide)の比率は、特に限定されず広い範囲から適宜選択すればよいが、通常99：1～1：99の分子数比程度、好ましくは85：15～50：50分子数比程度である。

ポリ乳酸は、ポリ－D－乳酸、ポリ－L－乳酸、ポリ－DL－乳酸のいずれでもよく、好ましくはポリ－DL－乳酸である。また、乳酸－グリコール酸共重合体は、D－乳酸－グリコール酸共重合体、L－乳酸－グリコール酸共重合体、DL－乳酸－グリコール酸共重合体のいずれでもよく、好ましくはDL－乳酸－グリコール酸共重合体である。

ポリ乳酸又は乳酸－グリコール酸共重合体は公知の方法により製造することができ、また市販品（例えば、Resomer, Lactel（Evonik製））を使用することもできる。本開示のマイクロスフェアは、上記生体分解性ポリマーに加えて、非分解性の生体適合性ポリマーを含有してもよい。また、本開示のマイクロスフェアは、乳化剤等の任意の添加剤を含有してもよい。

[0113] 本開示のマイクロスフェアは、上記した成分を用いて製剤分野で公知の方法により製造することができる。本開示のマイクロスフェアは、徐放性能、充填時の流動性及び投与時のシリンジの透過性に優れたマイクロスフェアを

得る観点から、有機溶媒中に化合物（１）又はその塩及び生体分解性ポリマーを溶解又は懸濁させ、乳化剤の存在下、又は不在下で乳化させた後に有機溶媒を除去する工程を含んで製造することが好ましい。さらに製剤分野で公知の工程（例えば、濾過工程、整粒工程）を含んでいてもよい。

以下に、本開示のマイクロスフェアの製造方法についてより詳細に説明する。

本開示のマイクロスフェア製造方法は、有機溶媒中に、化合物（１）及び生体分解性ポリマーを含有する溶液又は懸濁液を得る工程；得られた溶液又は懸濁液を、水と混合し、乳化剤の存在下又は不在下で乳化してエマルションを得る工程；及び得られたエマルションから有機溶媒を除去する工程を含む。

まず、有機溶媒中に、化合物（１）及び生体分解性ポリマーを溶解又は懸濁させ、均一な溶液又は懸濁液を得る。化合物（１）は、有機溶媒中に溶解していてもよく、懸濁していてもよい。生体分解性ポリマーは、有機溶媒中に溶解していることが好ましい。

本開示のマイクロスフェア製造で用いられる有機溶媒は、生体分解性ポリマーを溶解し得るものであれば特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素；エチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の脂肪酸エステル；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；エタノール、メタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル；ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトンなどの水混和性又は水非混和性の有機溶媒が挙げられる。これらの有機溶媒は、単独で用いてもよく、２種以上を混合して用いてもよい。これらの中でも、水非混和性の有機溶媒、特にジクロロメタンが好ましい。

また、これらの有機溶剤に酸又は塩基を加えることが出来る。酸の場合、塩酸、リン酸、酢酸、クエン酸、ギ酸、グルコン酸、乳酸、シュウ酸、酒石酸

、オレイン酸が挙げられるが、特に酢酸が好ましい。

[0114] 化合物（I）又はその塩と有機溶媒の割合は、該有機溶媒100重量部に対して、化合物（I）又はその塩が、通常0.01～30重量部程度、好ましくは0.1～20重量部程度、より好ましくは1～10重量部程度である。

生体分解性ポリマーと有機溶媒の割合は、該有機溶媒100重量部に対して、生体分解性ポリマーが、通常0.01～30重量部程度、好ましくは0.1～20重量部程度、より好ましくは1～10重量部程度である。

次に、得られた有機溶媒溶液又は懸濁液（化合物（I）、生体分解性ポリマー及び有機溶媒を含む）を乳化する。すなわち、得られた有機溶媒溶液を水（いわゆる外相）と混合し、水中に該有機溶媒溶液が均一に分散したO/W型エマルションを得るか、又は、得られた有機溶媒懸濁液を水（いわゆる外相）と混合し、水中に該懸濁液が均一に分散したS（固体）/O/W型エマルションを得る。

使用される水は特に限定されないが、医薬製剤分野で許容されるものが好ましく、例えば精製水、注射用水等が挙げられる。

有機溶媒溶液又は懸濁液と水の割合は、所望の粒子サイズのO/W型又はS/O/W型エマルションが得られる割合であれば、特に限定されないが、水1容量部に対して、有機溶媒溶液又は懸濁液が、通常0.001～0.2容量部程度、好ましくは0.005～0.1容量部程度、より好ましくは0.01～0.05容量部程度である。

本開示において、水混和性又は水非混和性のいずれの有機溶媒を使用する場合も、乳化剤を使用してもよい。水混和性の有機溶媒を使用した場合は、乳化剤を使用することが好ましい。本開示で用いられる乳化剤は、O/W型又はS/O/W型エマルション、好ましくは安定なO/W型又はS/O/W型エマルションを形成できるものであればいずれでもよく、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン性界面活性剤；ポリビニルピロリドン、ポ

リビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸等が挙げられる。これらの乳化剤は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよい。

[0115] 乳化剤は、乳化前に水相に添加すればよい。

乳化剤の使用量は、特に限定されず、幅広い範囲から選択されるが、乳化剤水溶液中の濃度が、例えば、0.0001～20重量%程度、好ましくは0.001～10重量%程度、より好ましくは0.001～5重量%程度である。

0/W型又はS/O/W型エマルションの調製方法は、特に限定されず、上記有機溶媒溶液又は懸濁液（化合物（1）又はその塩、生体分解性ポリマー及び有機溶媒を含む）が水中に適当なサイズの液滴ないしミセルとして分散する方法を用いればよい。該調製方法としては、例えば、ホモジナイザー等で上記溶液又は懸濁液と水の混合物を適当な回転速度で攪拌し、水中で上記溶液又は懸濁液を微細化して0/W型又はS/O/W型エマルションとする方法、セラミックフィルター等の微細な貫通孔を有するフィルターに上記溶液又は懸濁液と水の混合物を一定速度で通過させることにより上記溶液又は懸濁液を微細化して0/W型又はS/O/W型エマルションとする方法、セラミックフィルター等の微細な貫通孔を有するフィルターに上記溶液又は懸濁液を一定速度で通過させて上記溶液又は懸濁液を微細化した後、水と混合する方法等を挙げることができる。

必要であれば、エマルション形成は、多段階で行ってもよい。

なお、エマルション形成時に攪拌の力を調整することで、所望の粒子径を得ることができる。すなわち、エマルション形成時に攪拌の力を強くすれば粒子径を小さくすることができる。

得られた0/W型又はS/O/W型エマルションから有機溶媒を除去することにより、マイクロスフェアの水性懸濁液が得られる。

有機溶媒の除去は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら加

温する、又は徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱離する、といった方法等が挙げられる。

このようにして得られたマイクロスフェア懸濁液は、必要に応じて適切な溶液や溶媒を添加してマイクロスフェアの表面に付着している遊離の化合物（I）を洗浄してもよい。洗浄溶液や溶媒としては、エタノールや1N 水酸化ナトリウム溶液等のアルカリ性溶液が挙げられる。マイクロスフェアを遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の化合物（I）、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄し、必要であれば適切な溶液や溶媒で洗浄する。洗浄溶液や溶媒としては、エタノールや1N 水酸化ナトリウム溶液等のアルカリ性溶液が挙げられる。必要に応じ、分取後加温し、減圧下でマイクロスフェア中の水分の脱離およびマイクロスフェア中の溶媒の脱離をより完全に行う。また水中に糖や糖アルコール、その他添加剤の存在下または非存在下で、洗浄後のマイクロスフェアを再懸濁後、凍結乾燥しマイクロスフェア粉末を得ることもできる。凍結乾燥の条件はマイクロスフェアが乾燥しうる範囲であれば特に制限はない。

[0116] また、乾燥後のマイクロスフェアを必要に応じて篩で篩過し、目的とする平均粒子径を有するマイクロスフェアを得てもよい。

本開示のマイクロスフェア、特に上記製造方法により得られるマイクロスフェアは優れた徐放性能を有する。本開示のマイクロスフェアは、少なくとも1週間、より好ましくは2、3又は4週間、さらに好ましくは6週間以上の期間、治療量で化合物（I）又はその塩を放出することができる。本開示のマイクロスフェアは、注射用水に懸濁させた水性懸濁注射剤とした場合に、特に上記効果を発揮することができる。

上記製造方法により得られる本開示のマイクロスフェアは、通常、球状の形状を有する。本開示のマイクロスフェアは、球状の形状を有することで、製造における充填時の流動性や投与時のシリンジ通過性（通針性）が良好であり、また筋肉又は皮下投与注射剤として投与した場合に投与部位の刺激が少ない。

本開示のマイクロスフェアは、例えば、化合物（１）を含有するマイクロスフェア、そのためのビヒクル、および注射用水を含む水性懸濁注射剤として、患者に投与することが出来る。又は別の形態として、本開示のマイクロスフェアは、例えば、化合物（１）を含有するマイクロスフェア、必要に応じてそのためのビヒクル、および油を含む油性懸濁注射剤として、患者に投与することが出来る。ここでの油としては、例えばトリグリセリド（特に中鎖脂肪酸トリグリセリド）が好適である。

本開示の懸濁注射剤のマイクロスフェアの含有量は、注射剤中でマイクロスフェアが分散されれば特に限定されないが、通常５～５０重量％程度、好ましくは１０～４０重量％程度、より好ましくは１０～３０重量％程度である。

本開示に用いられるビヒクルとしては、例えば、前記の懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤等が挙げられる。

[0117] 本明細書において「治療上の有効量」は、ヒト又は非ヒトに投与した場合に、症状の緩和などの治療的有用性を提供するために有効な量を指す。治療的有用性を得るために投与される物質の具体的な用量は、もちろん、例えば投与される具体的な物質、投与経路、治療される病態及び治療される個体などの具体的な環境により決定されよう。例えば、医薬製剤中に化合物（１）又はその塩を、化合物（１）換算で、１～７０重量％含有させてもよい。

[0118] 例えば皮下投与又は筋肉内投与において、満足のいく結果が得られうる１日当たりの投与量は、約０．００１～１．５ｍｇ／ｋｇオーダーの投与量が挙げられる。皮下投与又は筋肉内投与のために指示される１日投与量は、約０．１ｍｇ～５００ｍｇ、より好ましくは０．１～１００ｍｇの範囲で、好適には１日１回又は２～４回に分けて投与してもよい。従って、皮下投与又は筋肉内投与用単位投与形態は、例えば、化合物（１）換算で、約０．１ｍｇ～５００ｍｇの、化合物（１）又はその塩を、医薬的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでもよい。当該範囲（０．１ｍｇ～５００ｍｇ）の上限又は下限は、例えば０．２、０．５、１、２、３、５、１０、２０、５０

、100、200、300、又は400mgであってもよい。例えば当該範囲は、0.2～100mg又は0.5～50mgが好ましく、0.5～10mgがより好ましい。

[0119] 本明細書において「医薬的に許容される」は、過度な毒性、刺激、アレルギー応答等を生じない、ヒトまたは動物に適用するのに適切な合理的な利益／リスク比を有する範囲内における、化合物、または当該化合物を含む組成物、またはその投与形態を指す。

[0120] 特に限定はされないが、化合物(1)又はその塩を含有する医薬製剤としては、例えば注射剤が好ましい。また注射剤としては筋肉内投与用注射剤または皮下投与用注射剤が挙げられ、特に皮下投与用注射剤が好ましい。

[0121] なお、本明細書において「含む」とは、「本質的にからなる」と、「からなる」をも包含する(The term "comprising" includes "consisting essentially of" and "consisting of. ")。また、本開示は、本明細書に説明した構成要件の任意の組み合わせを全て包含する。

[0122] また、上述した本開示の各実施形態について説明した各種特性(性質、構造、機能等)は、本開示に包含される主題を特定するにあたり、どのように組み合わせられてもよい。すなわち、本開示には、本明細書に記載される組み合わせ可能な各特性のあらゆる組み合わせからなる主題が全て包含される。

実施例

[0123] 以下、例を示して本開示の実施形態をより具体的に説明するが、本開示の実施形態は下記の例に限定されるものではない。

[0124] 本明細書において、以下の略語を用いることがある。

R E X : 参考例番号

E X : 実施例番号

S T R : 構造式

D a t a : 物性データ (NMR 1 : ジメチルスルホキシド- d_6 中の ^1H -NMRにおける δ (ppm) ; NMR 2 : CDCl_3 中の ^1H -NMRにおける

δ (ppm) ; NMR 3 : CD_3OD 中の ^1H -NMR における δ (ppm)
; NMR 4 : $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ 中の ^1H -NMR における δ (ppm)、または
、MS : マススペクトル)

さらに化合物名および試薬名については、以下の略語を用いることがある。

[0125]

[表1E]

Abbreviation	試薬名
AcOEt	酢酸エチル
AcOH	酢酸
AcOMe	酢酸メチル
AcONa	酢酸ナトリウム
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
DABCO	1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン
DBN	1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]-5-ノネン
DBU	1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DHP	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロフォスフェート
HCl	塩酸
HOBT	1-ヒドロキシトリアゾール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOH	水酸化カリウム
Li ₂ CO ₃	炭酸リチウム
LiI	ヨウ化リチウム
LiOH	水酸化リチウム
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaI	ヨウ化ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NMP	N-メチルピロリドン
Pd/C	パラジウム炭素
PPTS	ピリジニウム p-トルエンスルホネート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホンサン無水物
THF	テトラヒドロフラン
WSC	3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
WSC · HCl	3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

[0126] 以下の実施例中の「室温」は、通常、約10℃～約35℃を示す。混合溶媒にお

いて示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

[0127] ^1H -NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型NMR（Bruker AVANCE III 400（400MHz）、Bruker AVANCE NEO 400（400MHz）およびBruker AVANCE III HD（500MHz）の何れか）で測定した。

[0128] 実施例 1（EX1）

7-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-キノリン-2-オン(3.0g)、MeCN (30 mL)、DCM (90 mL) の混合物に NaI (2.074 g)、K₂CO₃ (1.913 g)、ジ-tert-ブチル（クロロメチル）フォスフェート (3.58 g) を加え室温で攪拌した。3日後、ジ-tert-ブチル（クロロメチル）フォスフェート (1.790 g)、NaI (1.037 g) を加えて攪拌した。さらに4日後、反応液に水を加えて攪拌し、有機層を抽出して、減圧濃縮した。これを DCM (90 mL) に溶解した後、TFA (5.33 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に 1N NaOH 水溶液 (138 mL) 加え、20分攪拌した。反応液から水層を分離し、DCM, Et₂O で洗浄した。水層に AcOH (3.96 mL) を加え室温で 1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、粗生成物を得た。この粗生成物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.1% AcOH MeCN/0.1% AcOH H₂O) にて精製、減圧濃縮し、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (1.71 g) を得た。NMR₁; 1.77-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.37-3.86(11H, m), 4.10(2H, t, J=6.3Hz), 5.11(2H, d, J=9.0Hz), 6.29(1H, d, J=9.4Hz), 6.80(1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 6.95-7.05(2H, m), 7.31(1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.76(1H, d, J=5.5Hz), 7.79(1H, d, J=9.5Hz), 11.93(1H, br).

[0129] 実施例 2（EX2）

窒素雰囲気下、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-(((2-(tert-ブト

キシ)キノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル tert-ブチルフォスフェート (15.7 g), AcOH (42.3 mL), TFA (14.1 mL) の混合物を, 40°C にて 1.5 時間攪拌した。反応液を 10°C 以下まで冷却し, AcONa (19.6 g) の水 (170 mL)/MeCN (70.7 mL) 溶液を加え、水 (30 mL) で洗いこんだ。室温にて 1 時間攪拌, さらに水 (71 mL) を加え 0°C にて 1 時間攪拌した。析出晶を固液分離, 水 (71 mL), MeCN/水 (1:4, 71 mL) にて洗浄後, 40°C にて 12 時間送風乾燥し, (4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル)ヒドロジェンフォスフェート (13.81 g) を得た。

NMR₁; 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.85 (11H, m), 4.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.11 (2H, d, J=9.2 Hz), 6.29 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.8 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=7.9 Hz, 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.93 (1H, br).

[0130] 実施例 3 (E X 3)

ジ-tert-ブチル (クロロメチル) フォスフェート (1.82 g) を MeCN/DCM (1/1) (60 mL) に溶解し、7-((4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-(tert-ブトキシ)キノリン (2.2 g) を加え、窒素置換しアルミホイルで遮光して 40°C で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し大部分の DCM を除去した後、

AcOEt/MeOH (9/1)、10% Na₂S₂O₃ 水溶液を加え抽出した。有機層を分離し、減圧濃縮した。残渣に AcOH (30 mL) を加え、40°C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トルエンを加え減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製し 4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(((ジエトキシフオスフォル)オキシ)メチル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイド (3.1 g) を得た。これにアセトン (120 mL) と NaI (2.55 g) を加え、60°C にて終夜攪拌した。室温に戻し、液体を除去し、残渣に水 (50 mL) と AcO

H (2.5 mL) を氷冷下加えた。水 (80 mL) を追加し、室温にて 8 時間攪拌した。沈殿物をろ取り水で洗浄した。減圧乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製した。MeCN/水 を加え結晶化した後、ろ取り、水で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥させて (4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル エチル フォスフェート (1.1 g) を得た。NMR1; 1.13(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.38-3.49(4H, m), 3.53-3.66(4H, m), 3.70-3.82(4H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.09(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, d, J=9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.89(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.1Hz), 11.69(1H, s).

[0131] 実施例 4 (EX 4)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-(tert-ブトキシ)キノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル tert-ブチルフォスフェート (11.1 g) に MeCN (44 mL) 及び水 (44 mL) を加え 45°C にて攪拌後、水 (22 mL) を加えた。原料の消失を確認後、NaHCO₃ (1.1 g) を加え減圧濃縮し、10%MeOH/DCM (100 mL) にて抽出した。得られた有機層を濃縮し、粗製体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製し、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-yl)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル tert-ブチルフォスフェート (8.7 g) を得た。

NMR3; 1.47(9H, s), 1.95-2.04(2H, m), 2.05-2.15(2H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.65-3.70(2H, m), 3.70-3.80(2H, m), 3.85-3.95(2H, m), 4.20(2H, t, J=6.0Hz), 5.16(2H, d, J=8.0Hz), 6.44(1H, d, J=9.6Hz), 6.88-6.92(2H, m), 7.03(1H, dd, J=0.4, 7.6Hz), 7.29(1H, t, J=8.0Hz), 7.49(1H, dd, J=0.8, 5.6Hz), 7.55-7.58(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=7.6Hz).

[0132] 実施例 5 (E X 5)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (300 mg) にイソプロピルアルコール (10 mL) と水 (2 mL) と WSC・HCl (317 mg) を室温にて加え、70℃にて 10時間攪拌させた。反応液を濃縮し、水を加え、DCM/MeOH(9/1) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH) にて精製した。(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルイソプロピル フォスフェート (44 mg) を得た。

NMR1; 1.14(6H, d, J=6.2Hz), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.41-3.49(4H, m), 3.53-3.66(4H, m), 3.66-3.82(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 4.25-4.34 (1H, m), 5.08(2H, d, J=7.2Hz), 6.30(1H, dd, J=2.0Hz, 9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.90(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, t, J= 7.8Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.1Hz), 11.69(1H, s).

[0133] 実施例 6 (E X 6)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (300 mg) に 1,3-プロパンジオール (10 mL) と水 (2 mL) とWSC・HCl (212 mg) を室温にて加え、40℃にて攪拌させた。30分後、50℃に昇温、さらに 30分後、60℃に昇温した。さらに 2時間後、室温に戻し、AcOEt にて共沸し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH) にて精製した。AcOEt にて分散洗浄し、不溶物をろ取。減圧乾燥させ、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (3-ヒドロキシプロピル) フォスフェート (200 mg) を得た。

NMR1; 1.57–1.68(2H, m), 1.78–1.89(2H, m), 1.89–2.01(2H, m), 3.40–3.52(6H, m), 3.53–3.66(4H, m), 3.70–3.82(4H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 4.70(1H, t, J=5.6Hz), 5.10(2H, d, J=9.0Hz), 6.30(1H, d, J=9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.89(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.81(1H, d, J=9.4Hz), 11.67(1H, s).

[0134] 実施例 7 (E X 7)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (500 mg) にジエチレングリコールモノメチルエーテル (10.00 mL) と水 (2 mL) と WSC・HCl (353 mg) を室温にて加え、40℃にて攪拌した。3時間後、WSC・HCl (176 mg) を追加した。40℃で 3時間攪拌した。反応液に水を加え、DCM/MeOH(9/1) で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製し、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)フォスフェート (188 mg) を得た。

NMR1; 1.78–1.89(2H, m), 1.89–2.01(2H, m), 3.21(3H, s), 3.40–3.48(6H, m), 3.42–3.49(4H, m), 3.53–3.68(4H, m), 3.70–3.85(4H, m), 4.10(2H, t, J=5.2Hz), 5.09(2H, d, J=9.0Hz), 6.30(1H, d, J=9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.89(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.3Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.1Hz), 11.67(1H, s).

[0135] 実施例 8 (E X 8)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (500 mg) にアセトン/水 (9/1)(10 mL)、エチルグリコレ-

ト (3 mL)、WSC・HCl (529 mg) を室温にて加え、40℃にて 5時間攪拌させ、室温にて終夜攪拌した。反応液に DCM/MeOH(9/1) と水を加え、沈殿物をろ取した。ろ液の有機層を濃縮し、沈殿物と合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製し、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-エトキシ-2-オキソエチル) フォスフェート (16 mg) を得た。NMR1; 1.18(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.42-3.49(4H, m), 3.51-3.68(4H, m), 3.70-3.82(2H, m), 4.10(2H, J=9.6Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 4.35 (2H, d, J=9.6Hz), 5.12(2H, d, J=8.8Hz), 6.30(1H, dd, J=1.8Hz, 9.4Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.7Hz), 6.87(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=5.5Hz), 7.57(1H, d, J=9.0Hz), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.81(1H, d, J=9.1Hz), 11.65(1H, s).

[0136] 実施例 9 (E X 9)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (1.0 g) をエチレングリコール (10 mL) と水 (1 mL) の混合液に懸濁し、WSC・HCl (1.06 g) を加えて 45℃ にて5時間攪拌した。反応液にアセトンと AcOEt を加えて3回減圧濃縮し、水を共沸除去した。濃縮液をそのまま中圧液体クロマトグラフィー(DCM/MeOH) にて精製した。

得られた生成物に水とDCM-MeOH = 4:1 の混合溶媒を加えて攪拌し、抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られたオイルにアセトンを加え、終夜室温にて攪拌した。析出した固体をろ取して風乾後、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-ヒドロキシエチル) ホスフェート (71 mg) を得た。

NMR1; 1.78-1.88 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6

.0Hz), 5.11 (2H, d, J = 9.5Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.8Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.4Hz), 11.7 (1H, s).

[0137] 実施例 10 (E X 10)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (1.0 g) を 1,4-ブタンジオール (20 mL) と水 (4 mL) の混合液に懸濁し, WSC・HCl (1.06g) を加えて 60℃ にて5時間攪拌した。反応液にアセトンと AcOEt を加えて3回減圧濃縮して水を共沸除去した。濃縮液をそのまま中圧液体クロマトグラフィーにて 2回精製した。(1回目シリカゲル, 2回目アミノシリカゲル, 溶出液・DCM/MeOH)

得られたアモルファスを水 (5 mL) に懸濁し, アセトンを加えて溶解させた。室温で終夜静置後、析出した結晶をろ取し, 終夜 25℃ にて送風乾燥後、

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (4-ヒドロキシブチル) ホスフェート (438 mg) を得た。

NMR1; 1.39-1.49 (2H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.53-3.67 (4H, m), 3.68-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.43 (1H, t, J = 5.2Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

[0138] 実施例 11 (E X 11)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (1.0 g) と 1,8-オクタンジオール (3 g) をアセトン (8 mL) と水 (2 mL) の混合溶媒に懸濁し、WSC・HCl (0.71 g) を加えて 50℃ にて3時間攪拌した。反応液にアセトンと AcOEt を加えて 3回減圧濃縮して水を共沸除去した。濃縮液をそのまま中圧液体クロマトグラフィーにて 2回精製した。(1回目シリカゲル, 2回目アミノシリカゲル, 溶出液・DCM/MeOH) 得られたアモルファスを水 (5 mL) に懸濁し、アセトンを加えて溶解させた。室温で終夜静置後、析出した結晶をろ取し、終夜 25℃ にて送風乾燥後、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (8-ヒドロキシオクチル) ホスフェート (176 mg) を得た。NMR1; 1.18-1.29 (8H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.45-1.52 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 3.42-3.50 (4H, m), 3.53-3.80 (8H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.34 (1H, t, J = 5.2Hz), 5.00 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.4Hz, 1.4Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.6Hz, 0.4Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

[0139] 実施例 1 2 (E X 1 2)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (1.0 g) を 2-メトキシエタノール (20 mL) と水 (2 mL) の混合液に懸濁し、WSC・HCl (1.06 g) を加えて 60℃ にて3時間攪拌した。反応液にアセトンと AcOEt を加えて3回減圧濃縮して水を共沸除去した。濃縮液をそのまま中圧液体クロマトグラフィーにて2回精製した。(1回目シリカゲル, 2回目アミノシリカゲル, 溶出液・DCM/MeOH)

得られたアモルファスを水 (5 mL) に懸濁し、アセトンを加えて溶解させ

た。室温で終夜静置後、析出した結晶をろ取し、終夜 25℃ にて送風乾燥後、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-メトキシエチル) ホスフェート (320 mg) を得た。NMR1; 1.79-1.88 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.40-3.48 (4H, m), 3.55-3.67 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

[0140] 実施例 13 (EX13)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート (1.0 g) をエチレングリコール モノイソプロピルエーテル (20 mL) と水 (2 mL) の混合溶液に懸濁し、WSC・HCl (0.71 g) を加えて 50℃ にて7時間攪拌した。反応液にアセトンと AcOEt を加えて3回減圧濃縮して水を共沸除去した。濃縮液をそのまま中圧液体クロマトグラフィーにて2回精製した。(1回目シリカゲル, 2回目アミノシリカゲル, 溶出液・DCM/MeOH)

得られたアモルファスを水 (5 mL) に懸濁し、アセトン (15 mL) を加えて溶解させた。室温で 5日間静置後、析出した結晶をろ取し、終夜 25℃ にて送風乾燥後、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-イソプロポキシエチル) ホスフェート (290mg) を得た。NMR1; 1.06 (6H, d, J = 6.1Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.49-3.68 (4H, m), 3.72-3.81 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.10 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.4Hz, 1.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz),

7.32 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

[0141] 実施例 14 (EX14)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-ブromoエチル) フォスフェート (300 mg) の THF (12 mL) 溶液に、室温にてモルホリン (1.2 mL) を加え、40℃で 5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製した。MeCN/H₂O (1/1) に溶かしたのち、MeCN を加えた。沈殿物をろ取し、MeCN で洗浄した。室温にて乾燥し、(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (2-モルホリノエチル) フォスフェート (164 mg) を得た。

NMR₁; 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.34-2.41(4H, m), 2.46 (2H, t, J=6.1Hz), 3.42-3.49(4H, m), 3.50-3.68(8H, m), 3.71-3.85(4H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.10(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, d, J=9.4Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 6.89(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.1Hz), 11.68(1H, s).

[0142] 実施例 15 (EX15)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (3-ヒドロキシプロピル) フォスフェート (200 mg) にピリジン (4 mL)、酢酸無水物 (2 mL) を室温にて加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(DCM/MeOH) にて精製した。EtOH/H₂O(1/1) を加え、40℃にて分散洗浄し、不溶物をろ取した。水で洗浄し、室温にて乾燥し、3-アセトキシプロピル ((4-

(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル) フォスフェート (126 mg) を得た。

NMR₃; 1.92-2.05(7H, m), 2.04-2.16(2H, m), 3.45-3.56(4H, m), 3.64-3.73(2H, m), 3.74-3.83(2H, m), 3.86-3.93(2H, m), 4.01(2H, q, J=6.2Hz), 4.15-4.25(4H, m), 4.52-4.65(4H, m), 5.20(2H, d, J=8.1Hz), 6.44(1H, d, J=9.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 6.92(1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.05(1H, d, J=7.7Hz), 7.30(1H, t, J=7.9Hz), 7.49(1H, dd, J=0.8, 5.6Hz), 7.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 7.65(1H, d, J=8.1Hz), 7.88(1H, d, J=9.4Hz).

[0143] 実施例 16 (E X 16)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル)ハイドロジェン フォスフェート (632 mg)、アセトン (6 mL)、水 (2 mL)、DIPEA (0.524 mL) の混合物に攪拌下、クロロメチル ヘキサノエート (494 mg) を加えた後、還流下攪拌した。8時間後、室温まで冷却しその後、アセトン (2 mL) 加え攪拌した。析出する固体をろ取した。アセトン/水 (3:1)、次いでアセトンで洗浄し粗製体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH) で精製した。アセトン (3 mL)、水 (1 mL) 加え、析出する固体をろ取した。アセトンで洗浄し、乾燥して (4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル((ヘキサノイルオキシ)メチル) フォスフェート (269 mg) を得た。

NMR₁; 0.79(3H, t, J=6.9Hz), 1.12-1.27(4H, m), 1.42-1.53(2H, m), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.5Hz), 3.40-3.52(4H, m), 3.52-3.70(4H, m), 3.70-3.82(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.09(2H, d, J=8.9Hz), 5.42(2H, d, J=12.7Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz)

, 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=0.6Hz, 5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.4Hz), 11.64(1H, s).

[0144] 実施例 17 (E X 17)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (630 mg)、アセトン (6 mL)、水 (3 mL)、DIPEA (0.522 mL) の混合物に攪拌下、クロロメチルデカノエート (220 mg) を加えた後、還流下攪拌した。1時間後、クロロメチルデカノエート (220 mg) を追加した。さらに1時間後、クロロメチルデカノエート (220 mg) を追加した。さらに2時間攪拌後、アセトン (3 mL) を追加した。さらに3時間後、DIPEA (0.348 mL) 及びクロロメチルデカノエート (220 mg) を追加した。1時間後クロロメチルデカノエート (220 mg) を追加した。さらに1.5時間後加熱をやめて室温に戻して8終夜攪拌した。2時間還流下攪拌後、室温に戻しさらに1時間攪拌した。アセトン (3 mL) を加えた後、析出する固体をろ取した。アセトン/水 (3:1)、次いでアセトンで洗浄し粗製体を得た。アセトン (5 mL)、水 (1 mL) を加え還流下30分攪拌した。室温まで冷却後、析出する固体をろ取し、アセトン/水 (3:1)、次いでアセトンで洗浄し、乾燥して (4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル((デカノイルオキシ)メチル) フォスフェート (370 mg) を得た。

NMR1; 0.82(3H, t, J=6.9Hz), 1.11-1.26(12H, m), 1.41-1.51(2H, m), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.5Hz), 3.42-3.50(4H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.71-3.82(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.09(2H, d, J=8.9Hz), 5.42(2H, d, J=12.8Hz), 6.30(1H, dd, J=1.8Hz, 9.5Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.85(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=0.42Hz, 5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H,

d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).

[0145] 実施例 18 (E X 18)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (632 mg)、アセトン (6 mL)、水 (2 mL)、DIPEA (0.524 mL) の混合物に攪拌下、クロロメチルシクロヘキサンカルボキシレート (530 mg) を加えた後、還流下攪拌した。8時間後、室温まで冷却しその後、アセトン (2 mL) 加え攪拌した。析出する固体をろ取し、アセトン/水 (3:1)、次いでアセトンで洗浄し粗製体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) で精製した。アセトン (3 mL)、水 (1 mL) 加え、析出する固体をろ取した。アセトンで洗浄し、乾燥して (4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル(((シクロヘキサンカルボニル)オキシ)メチル)フォスフェート (392 mg) を得た。NMR₁; 1.05-1.39(5H, m), 1.46-1.55(1H, m), 1.56-1.66(2H, m), 1.75-1.89(4H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.23-2.34(1H, m), 3.40-3.50(4H, m), 3.52-3.70(4H, m), 3.70-3.82(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.10(2H, d, J=9.1Hz), 5.42(2H, d, J=12.5Hz), 6.30(1H, dd, J=1.8Hz, 9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=0.4Hz, 5.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.65(1H, s).

[0146] 実施例 19 (E X 19)

(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルヒドロジェンフォスフェート (632 mg)、アセトン (6 mL)、水 (2 mL)、DIPEA (0.524 mL) の混合物に攪拌下、クロロメチルシクロヘキシルカーボネート (578 mg) を加えた後、還流下攪拌した。8時間後、室温まで冷却しその後、アセトン (2 mL) 加え攪拌した。析出する固体をろ取し、アセトン/水 (3:1)、次いでア

セトンで洗浄し粗製体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) で精製した。アセトン (3 mL)、水 (1 mL) 加え、析出する固体をろ取した。アセトンで洗浄し、乾燥して 4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル (((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル) フォスフェート (296 mg) を得た。NMR¹; 1.04-1.17(1H, m), 1.18-1.37(4H, m), 1.37-1.47(1H, m), 1.52-1.63(2H, m), 1.75-1.89(4H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.42-3.50(4H, m), 3.53-3.70(4H, m), 3.70-3.81(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 4.47-4.55(1H, m), 5.09(2H, d, J=8.5Hz), 5.43(2H, d, J=13.3Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.85(1H, d, J=2.3Hz), 7.00(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.52(1H, dd, J=0.4Hz, 5.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).

[0147] 実施例 20 (EX20)

7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-(tert-ブトキシ)キノリン (500 mg) の MeCN/DCM (30 mL) (2/1) 溶液に NaI (306 mg)、K₂CO₃ (282 mg)、ジブチル (クロロメチル) フォスフェート (528 mg) を加え、窒素置換し、アルミホイルで遮光して、40℃で終夜攪拌した。ジブチル (クロロメチル) フォスフェート (132 mg) と NaI (77 mg) を追加し、40℃で 8 時間攪拌した。

DCM、sat. aq. NaHCO₃ を加え、DCMにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に MeCN (10mL)、水 (5mL)、AcOH (0.5 mL) を加えた。室温にて終夜攪拌した。反応系に AcOEt/MeOH=9/1 と水を加え、抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) にて精製し、4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(((ジブトキシフォスフォル)オキシ)メチル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイド (545 mg) を得た。NMR²; 0.92(6H, t, J=7.4Hz), 1.33

-1.46(4H, m), 1.64-1.75(4H, m), 1.94-2.04(2H, m), 2.13-2.25(2H, m), 3.41-3.60(4H, m), 3.85-4.18(8H, m), 4.20(4H, q, J=6.6Hz, 14.0Hz), 5.75(2H, d, J=8.7Hz), 6.42(1H, d, J=9.4Hz), 6.71(1H, dd, J=2.3Hz, 8.6Hz), 6.92(1H, d, J=7.4Hz), 7.12(1H, d, J=2.2Hz), 7.19(1H, t, J=7.9Hz), 7.30(1H, d, J=8.7Hz), 7.35-7.42(2H, m), 7.56(1H, s), 7.58(1H, d, J=2.2Hz), 11.04(1H, s).

[0148] 参考例 1 (R E X 1)

窒素雰囲気下、500 mLの丸底フラスコに 7-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-キノリン-2-オン(15.0 g) と炭酸銀(20.0 g) をCPME (300 mL) に懸濁させ、2-ブロモ-2-メチルプロパン(7.84 mL) を加えて、遮光条件下 90℃にて 9時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾過し、AcOEt (150 mL) にて洗浄した。減圧下溶媒を留去し残渣に MeCN (180 mL) を加え攪拌、析出晶を固液分離し MeCN (60 mL) にて洗浄後 40℃送風乾燥させ7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-(tert-ブトキシ)キノリン (16.0 g) を得た。

NMR2 ; 1.69(9H, s), 1.75-1.83(2H, m), 1.89-1.96(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 2.73(4H, m), 3.2(4H, m), 4.15(2H, t, J=6.4Hz), 6.64(1H, d, J=7.6Hz), 6.89(1H, d, J=7.6Hz), 6.99(1H, dd, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.27(1H, t, J=7.6Hz), 7.38-7.43(2H, m), 7.53-7.56(2H, m), 7.82(1H, d, J=8.4Hz).

[0149] 参考例 2 (R E X 2)

窒素雰囲気下、1000 mL丸底フラスコに 7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-(tert-ブトキシ)キノリン (16 g), NaI (9.8 g) 及びK₂CO₃ (9.0 g) を MeCN (240 mL) に懸濁させ、ジ-tert-ブチル (クロロメチル) フォスフェート (16.9 g) を加え25-40℃にて2日間攪拌した。さらに、水 (240 mL) を加え 45℃にて 1時間攪拌後、減圧下大部分の MeCN を留去した。得られた結晶を 0℃ に冷却後固液分離、MeCN/水 (1:4, 80 mL) で洗浄、40℃

にて 16時間真空乾燥させた。得られた結晶 (19 g) を 1 L フラスコに入れ、AcOEt (300 mL) 及びTEA (1 mL) を加え30分間攪拌した。固液分離後 AcOEt (150 mL) にて洗浄し、30℃にて 5時間真空乾燥し(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-(tert-ブトキシ)キノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル tert-ブチルフォスフェート (15.73 g) を得た。NMR³; 1.47(9H, s), 1.66(9H, s), 1.95-2.05(2H, m), 2.10-2.20(2H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.65-3.70(2H, m), 3.70-3.80(2H, m), 3.85-3.95(2H, m), 4.24(2H, t, J=5.6Hz), 5.15(2H, d, J=8.0Hz), 6.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, dd, J=8.8Hz, J=0.8Hz), 7.03(1H, dd, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.26(1H, t, J=8.0Hz), 7.49(1H, dd, J=5.6Hz, J=0.8Hz), 7.57-7.65(3H, m), 7.92(1H, d, J=8.8Hz).

[0150] 参考例 3 (R E X 3)

NaH(55%油性)(151 mg) を THF (10 mL) に懸濁し、7-(4-(4-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-キノリン-2-オン (500 mg) を加え、クロロメチルヘキサノエート (570 mg) を滴下し、50℃で 2時間攪拌した。0℃へと冷却した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。AcOEt にて抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた。これを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(7-(4-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)メチル ヘキサノエート (217 mg) を得た。

NMR²; 0.85(3H, t, J=6.8Hz), 1.25-1.33(4H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 1.85-1.95(m, 2H), 2.36(2H, t, J=7.5 Hz), 2.54(2H, t, J=7.4Hz), 2.67-2.78(4H, m), 3.15-3.25(4H, m), 4.08(2H, t, J=6.2Hz), 6.34(2H, brs), 6.52(1H, d, J=9.5Hz), 6.84(1H, dd, J=2.2Hz, 8.6Hz), 6.84-6.92(2H, m), 7.27(1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.37-7.43(2H, m), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 7.55(1H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, d, J=9.5Hz).

[0151] 参考例 4 (R E X 4)

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

ン-2(1H)-オン (4.0 g) を DCM(120 mL) に溶解した後、室温攪拌下、ヨードメチル ピペリジン-1-カルボキシレート (2.98 g) の DCM(10 mL) 溶液を加え、室温下 2時間攪拌した。終夜静置した後、ろ過し、DCM で洗浄し、乾燥し粗製体を得た。この粗製体を DCM/DMF(3/2)(140 mL) から再結晶した。4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)-1-(((ピペリジン-1-カルボニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイド (4.06 g) を得た。

NMR1; 1.32-1.63(6H, m), 1.80-2.04(4H, m), 3.25-3.40(2H, m), 3.40-3.58(6H, m), 3.58-3.88(6H, m), 4.10(2H, t, J=5.6Hz), 5.55(2H, s), 6.32(1H, dd, J=1.4Hz, 9.5Hz), 6.74-6.95(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 7.34(1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.54(1H, d, J=5.5Hz), 7.59(1H, d, J=9.4Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, d, J=5.5Hz), 7.82(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s).

[0152] 参考例 5 (R E X 5)

参考例 4 と同様にして4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)-1-((プロピオニルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイドを得た。

NMR1; 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.71-2.00(4H, m), 2.56(2H, q, J=7.4Hz), 3.47-3.52(4H, m), 3.63-3.71(2H, m), 3.71-3.86(4H, m), 4.10(2H, t, J=5.6Hz), 5.55(2H, s), 6.32(1H, dd, J=1.5Hz, 9.4Hz), 6.77-6.87(2H, m), 7.03(1H, d, J=7.6Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.53(1H, d, J=5.6Hz), 7.59(1H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=8.0Hz), 7.78(1H, d, J=5.5Hz), 7.82(1H, d, J=9.5Hz), 11.65(1H, s).

[0153] 参考例 6 (R E X 6)

参考例 4 と同様にして4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((ヘキサノイルオキシ)メチル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイドを得た。

NMR1; 0.83(3H, t, J=6.9Hz), 1.13-1.31(4H, m), 1.46-1.58(2H, m), 1.80-

2.02(4H, m), 2.44-2.55(2H, m), 3.48-3.54(4H, m), 3.64-3.88(6H, m), 4.10(2H, t, J=5.5Hz), 5.57(2H, s), 6.29-6.37(1H, m), 6.80-6.88(2H, m), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.35(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.54(1H, d, J=5.5Hz), 7.60(1H, d, J=9.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, d, J=5.5Hz), 7.84(1H, d, J=9.5Hz), 11.65(1H, s).

[0154] 参考例 7 (R E X 7)

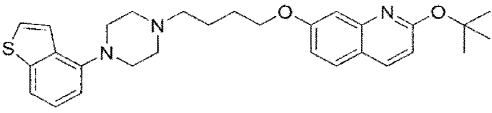
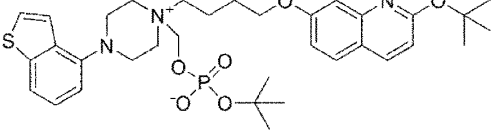
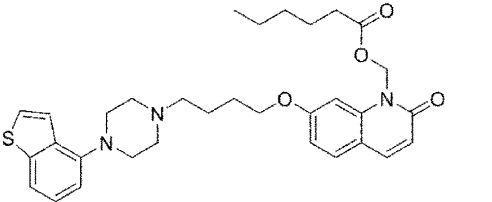
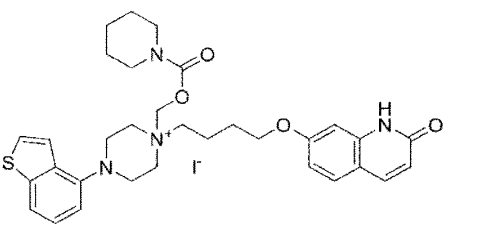
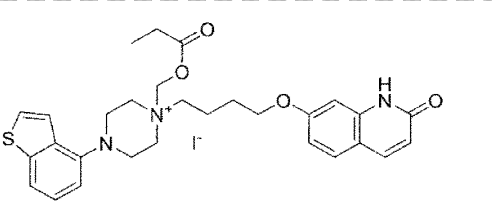
参考例 4 と同様にして 4-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-((((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-1-(4-((2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イウム アイオダイドを得た。

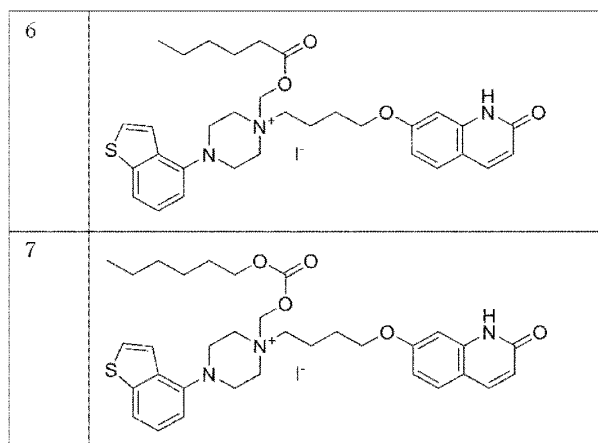
NMR1; 0.85(3H, t, J=6.9Hz), 1.17-1.37(6H, m), 1.50-1.67(2H, m), 1.77-2.03(4H, m), 3.40-3.56(4H, m), 3.63-3.90(6H, m), 4.09(2H, t, J=5.7Hz), 4.18(2H, t, J=6.7Hz), 5.61(2H, s), 6.31(1H, dd, J=1.8Hz, 9.5Hz), 6.76-6.85(2H, m), 7.03(1H, d, J=7.4Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.54(1H, dd, J=0.4Hz, 5.5Hz), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, d, J=5.5Hz), 7.82(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).

[0155] 上記の方法に準じた方法で得られた参考例化合物（参考例 1 ～ 7）、および実施例化合物（実施例 1 ～ 20）の構造式をそれぞれ以下の表に示す。

[0156]

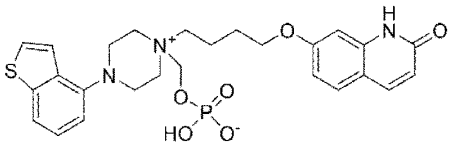
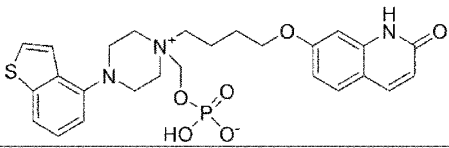
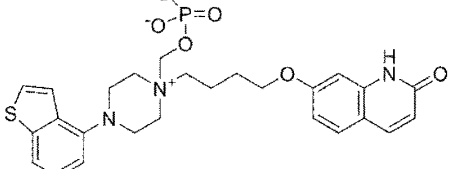
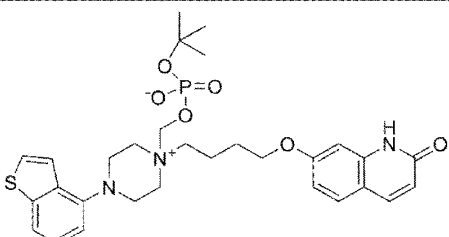
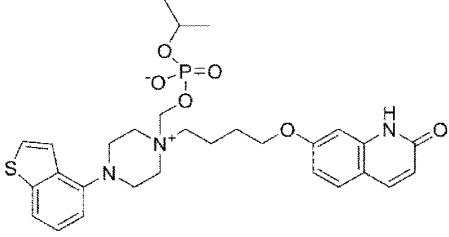
[表2A]

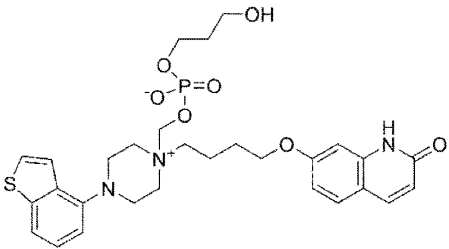
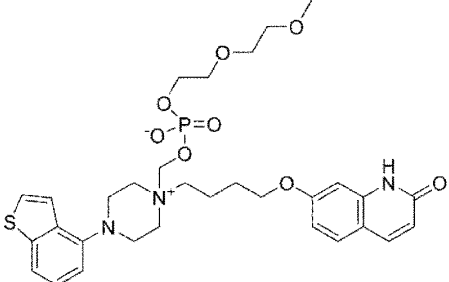
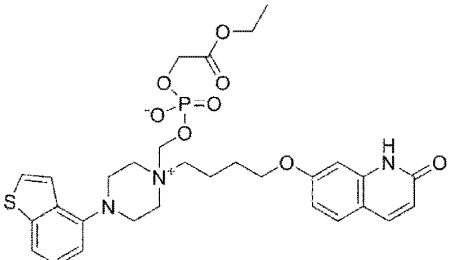
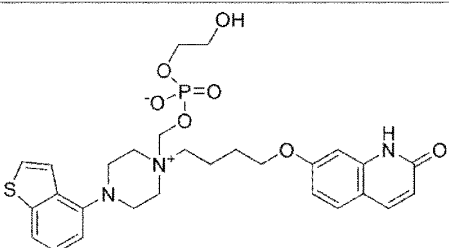
REX	STR
1	
2	
3	
4	
5	

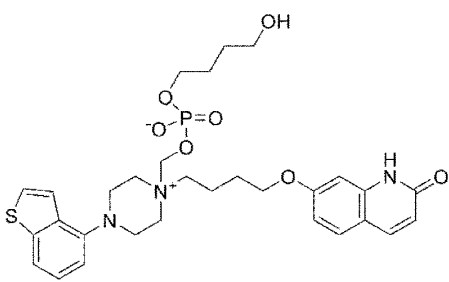
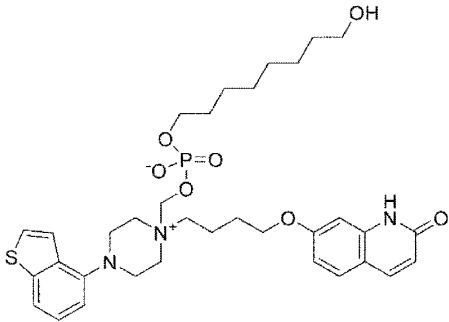
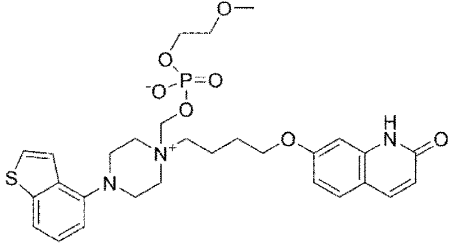
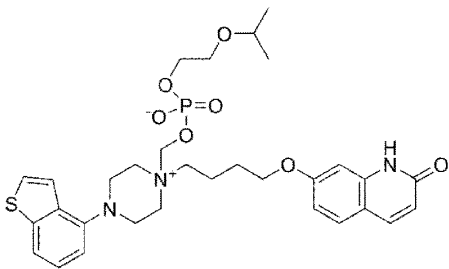


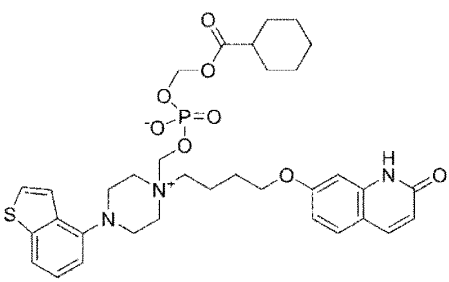
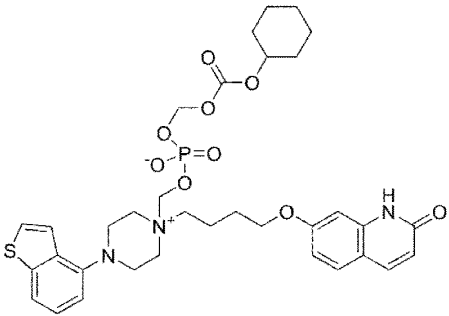
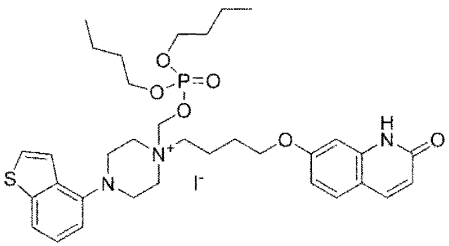
[0157]

[表2B]

EX	STR
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	

1 0	 <chem>OCCOP(=O)(OCCN1CCN(CC1)c2cc3ccccc3sc2)OCCCCOc4ccc5c(c4)c[nH]c(=O)c5</chem>
1 1	 <chem>OCCCCCCCCCOP(=O)(OCCN1CCN(CC1)c2cc3ccccc3sc2)OCCCCOc4ccc5c(c4)c[nH]c(=O)c5</chem>
1 2	 <chem>COPCCOP(=O)(OCCN1CCN(CC1)c2cc3ccccc3sc2)OCCCCOc4ccc5c(c4)c[nH]c(=O)c5</chem>
1 3	 <chem>CC(C)OCCOP(=O)(OCCN1CCN(CC1)c2cc3ccccc3sc2)OCCCCOc4ccc5c(c4)c[nH]c(=O)c5</chem>

18	
19	
20	

また、上記以外の実施例に係る各化合物についても合成及び検討を行った。これらについては、そのナンバリング、構造式、製造方法、及びNMR解析データを、一覧表として以下に記載する。なお、各実施例のナンバリングは、便宜上、「EX N」

(当該Nは1～161の整数)とした。「EX N」は、「実施例N」等と表記することもある。

また、各実施例の合成に用いる化合物についても、参考例8～67として、ナンバリング、構造式、製造方法、及びNMR解析データを、一覧表として以下に記載する。なお、各参考例のナンバリングは、便宜上「REX M」(当該Mは8～67の整数)とした。「REX M」は、「参考例 M」等と表記することもある。

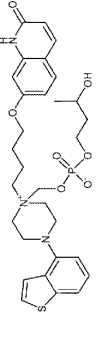
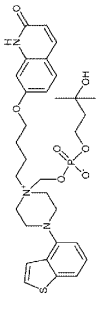
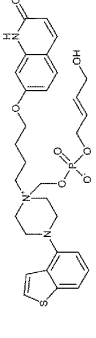
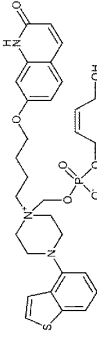
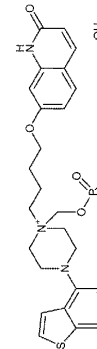
[表3A]

EX21		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジン-1-イルメチル 2-ブロモエチル フォスフェート (100 mg) を得た。	NMR1: 1.76-1.89(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.42-3.49(4H, m), 3.55-3.66(6H, m), 3.71-3.90(2H, m), 3.96-4.05(2H, m), 4.06-4.14(2H, m), 5.11(2H, d, J=5.6Hz), 6.30(1H, dd, J=5.6, 9.4Hz), 6.55(1H, dd, J=5.6, 9.4Hz), 6.59(1H, dd, J=5.6, 9.4Hz), 6.63(1H, dd, J=5.6, 9.4Hz), 6.71(1H, d, J=5.6Hz), 6.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.55(1H, d, J=5.6Hz), 7.71(1H, d, J=5.6Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=5.6Hz), 7.87(1H, d, J=5.6Hz), 7.93(1H, d, J=5.6Hz), 7.99(1H, d, J=5.6Hz), 8.04(1H, d, J=5.6Hz), 8.09(1H, d, J=5.6Hz), 8.14(1H, d, J=5.6Hz), 8.19(1H, d, J=5.6Hz), 8.24(1H, d, J=5.6Hz), 8.29(1H, d, J=5.6Hz), 8.34(1H, d, J=5.6Hz), 8.39(1H, d, J=5.6Hz), 8.44(1H, d, J=5.6Hz), 8.49(1H, d, J=5.6Hz), 8.54(1H, d, J=5.6Hz), 8.59(1H, d, J=5.6Hz), 8.64(1H, d, J=5.6Hz), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.74(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, d, J=5.6Hz), 8.84(1H, d, J=5.6Hz), 8.89(1H, d, J=5.6Hz), 8.94(1H, d, J=5.6Hz), 8.99(1H, d, J=5.6Hz), 9.04(1H, d, J=5.6Hz), 9.09(1H, d, J=5.6Hz), 9.14(1H, d, J=5.6Hz), 9.19(1H, d, J=5.6Hz), 9.24(1H, d, J=5.6Hz), 9.29(1H, d, J=5.6Hz), 9.34(1H, d, J=5.6Hz), 9.39(1H, d, J=5.6Hz), 9.44(1H, d, J=5.6Hz), 9.49(1H, d, J=5.6Hz), 9.54(1H, d, J=5.6Hz), 9.59(1H, d, J=5.6Hz), 9.64(1H, d, J=5.6Hz), 9.69(1H, d, J=5.6Hz), 9.74(1H, d, J=5.6Hz), 9.79(1H, d, J=5.6Hz), 9.84(1H, d, J=5.6Hz), 9.89(1H, d, J=5.6Hz), 9.94(1H, d, J=5.6Hz), 9.99(1H, d, J=5.6Hz), 10.04(1H, d, J=5.6Hz), 10.09(1H, d, J=5.6Hz), 10.14(1H, d, J=5.6Hz), 10.19(1H, d, J=5.6Hz), 10.24(1H, d, J=5.6Hz), 10.29(1H, d, J=5.6Hz), 10.34(1H, d, J=5.6Hz), 10.39(1H, d, J=5.6Hz), 10.44(1H, d, J=5.6Hz), 10.49(1H, d, J=5.6Hz), 10.54(1H, d, J=5.6Hz), 10.59(1H, d, J=5.6Hz), 10.64(1H, d, J=5.6Hz), 10.69(1H, d, J=5.6Hz), 10.74(1H, d, J=5.6Hz), 10.79(1H, d, J=5.6Hz), 10.84(1H, d, J=5.6Hz), 10.89(1H, d, J=5.6Hz), 10.94(1H, d, J=5.6Hz), 10.99(1H, d, J=5.6Hz), 11.04(1H, d, J=5.6Hz), 11.09(1H, d, J=5.6Hz), 11.14(1H, d, J=5.6Hz), 11.19(1H, d, J=5.6Hz), 11.24(1H, d, J=5.6Hz), 11.29(1H, d, J=5.6Hz), 11.34(1H, d, J=5.6Hz), 11.39(1H, d, J=5.6Hz), 11.44(1H, d, J=5.6Hz), 11.49(1H, d, J=5.6Hz), 11.54(1H, d, J=5.6Hz), 11.59(1H, d, J=5.6Hz), 11.64(1H, d, J=5.6Hz), 11.69(1H, d, J=5.6Hz), 11.74(1H, d, J=5.6Hz), 11.79(1H, d, J=5.6Hz), 11.84(1H, d, J=5.6Hz), 11.89(1H, d, J=5.6Hz), 11.94(1H, d, J=5.6Hz), 11.99(1H, d, J=5.6Hz), 12.04(1H, d, J=5.6Hz), 12.09(1H, d, J=5.6Hz), 12.14(1H, d, J=5.6Hz), 12.19(1H, d, J=5.6Hz), 12.24(1H, d, J=5.6Hz), 12.29(1H, d, J=5.6Hz), 12.34(1H, d, J=5.6Hz), 12.39(1H, d, J=5.6Hz), 12.44(1H, d, J=5.6Hz), 12.49(1H, d, J=5.6Hz), 12.54(1H, d, J=5.6Hz), 12.59(1H, d, J=5.6Hz), 12.64(1H, d, J=5.6Hz), 12.69(1H, d, J=5.6Hz), 12.74(1H, d, J=5.6Hz), 12.79(1H, d, J=5.6Hz), 12.84(1H, d, J=5.6Hz), 12.89(1H, d, J=5.6Hz), 12.94(1H, d, J=5.6Hz), 12.99(1H, d, J=5.6Hz), 13.04(1H, d, J=5.6Hz), 13.09(1H, d, J=5.6Hz), 13.14(1H, d, J=5.6Hz), 13.19(1H, d, J=5.6Hz), 13.24(1H, d, J=5.6Hz), 13.29(1H, d, J=5.6Hz), 13.34(1H, d, J=5.6Hz), 13.39(1H, d, J=5.6Hz), 13.44(1H, d, J=5.6Hz), 13.49(1H, d, J=5.6Hz), 13.54(1H, d, J=5.6Hz), 13.59(1H, d, J=5.6Hz), 13.64(1H, d, J=5.6Hz), 13.69(1H, d, J=5.6Hz), 13.74(1H, d, J=5.6Hz), 13.79(1H, d, J=5.6Hz), 13.84(1H, d, J=5.6Hz), 13.89(1H, d, J=5.6Hz), 13.94(1H, d, J=5.6Hz), 13.99(1H, d, J=5.6Hz), 14.04(1H, d, J=5.6Hz), 14.09(1H, d, J=5.6Hz), 14.14(1H, d, J=5.6Hz), 14.19(1H, d, J=5.6Hz), 14.24(1H, d, J=5.6Hz), 14.29(1H, d, J=5.6Hz), 14.34(1H, d, J=5.6Hz), 14.39(1H, d, J=5.6Hz), 14.44(1H, d, J=5.6Hz), 14.49(1H, d, J=5.6Hz), 14.54(1H, d, J=5.6Hz), 14.59(1H, d, J=5.6Hz), 14.64(1H, d, J=5.6Hz), 14.69(1H, d, J=5.6Hz), 14.74(1H, d, J=5.6Hz), 14.79(1H, d, J=5.6Hz), 14.84(1H, d, J=5.6Hz), 14.89(1H, d, J=5.6Hz), 14.94(1H, d, J=5.6Hz), 14.99(1H, d, J=5.6Hz), 15.04(1H, d, J=5.6Hz), 15.09(1H, d, J=5.6Hz), 15.14(1H, d, J=5.6Hz), 15.19(1H, d, J=5.6Hz), 15.24(1H, d, J=5.6Hz), 15.29(1H, d, J=5.6Hz), 15.34(1H, d, J=5.6Hz), 15.39(1H, d, J=5.6Hz), 15.44(1H, d, J=5.6Hz), 15.49(1H, d, J=5.6Hz), 15.54(1H, d, J=5.6Hz), 15.59(1H, d, J=5.6Hz), 15.64(1H, d, J=5.6Hz), 15.69(1H, d, J=5.6Hz), 15.74(1H, d, J=5.6Hz), 15.79(1H, d, J=5.6Hz), 15.84(1H, d, J=5.6Hz), 15.89(1H, d, J=5.6Hz), 15.94(1H, d, J=5.6Hz), 15.99(1H, d, J=5.6Hz), 16.04(1H, d, J=5.6Hz), 16.09(1H, d, J=5.6Hz), 16.14(1H, d, J=5.6Hz), 16.19(1H, d, J=5.6Hz), 16.24(1H, d, J=5.6Hz), 16.29(1H, d, J=5.6Hz), 16.34(1H, d, J=5.6Hz), 16.39(1H, d, J=5.6Hz), 16.44(1H, d, J=5.6Hz), 16.49(1H, d, J=5.6Hz), 16.54(1H, d, J=5.6Hz), 16.59(1H, d, J=5.6Hz), 16.64(1H, d, J=5.6Hz), 16.69(1H, d, J=5.6Hz), 16.74(1H, d, J=5.6Hz), 16.79(1H, d, J=5.6Hz), 16.84(1H, d, J=5.6Hz), 16.89(1H, d, J=5.6Hz), 16.94(1H, d, J=5.6Hz), 16.99(1H, d, J=5.6Hz), 17.04(1H, d, J=5.6Hz), 17.09(1H, d, J=5.6Hz), 17.14(1H, d, J=5.6Hz), 17.19(1H, d, J=5.6Hz), 17.24(1H, d, J=5.6Hz), 17.29(1H, d, J=5.6Hz), 17.34(1H, d, J=5.6Hz), 17.39(1H, d, J=5.6Hz
------	--	---	---

EX25		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (332 mg) とクロロメチルオキソエーテル (518 mg) を用い、EX 16 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (287 mg) を得た。	NMR1: 1.14(9H, s), 1.78-1.88(2H, m), 1.88-2.00(2H, m), 3.41-3.50(4H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.71-3.81(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.11(2H, d, J=8.4Hz), 5.43(2H, d, J=12.1Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.4Hz), 7.52(1H, dd, J=9.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=4.5Hz, 5.8Hz), 7.58(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=6.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s).
EX26		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (332 mg) とクロロメチルオキソエーテル (518 mg) を用い、EX 16 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (287 mg) を得た。	NMR1: 0.79(3H, t, J=6.9Hz), 1.07-1.25(8H, m), 1.35(3H, d, J=5.2Hz), 1.40-1.52(2H, m), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.26(2H, t, J=7.5Hz), 3.40-3.50(4H, m), 3.52-3.70(4H, m), 3.70-3.82(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.01-5.14(2H, m), 6.25-6.34(2H, m), 6.82(1H, dd, J=2.3Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.2Hz), 7.00(1H, d, J=7.7Hz), 7.32(1H, dd, J=7.8Hz, 7.72(1H, d, J=5.4Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s).
EX27		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (332 mg) とクロロメチルオキソエーテル (518 mg) を用い、EX 16 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (321 mg) を得た。	NMR1: 0.80(3H, t, J=6.9Hz), 1.10-1.25(8H, m), 1.41-1.52(2H, m), 1.75-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.5Hz), 3.42-3.50(4H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.71-3.81(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.09(2H, d, J=6.9Hz), 5.42(2H, d, J=12.7Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.5Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=0.4Hz, 5.6Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX28		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (332 mg) とクロロメチルオキソエーテル (518 mg) を用い、EX 16 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (347 mg) を得た。	NMR1: 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.56(2H, t, J=6.1Hz), 3.19(3H, s), 3.41-3.50(4H, m), 3.50-3.68(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 5.09(2H, d, J=6.9Hz), 5.44(2H, d, J=12.9Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.4Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.85(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.33(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.8Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX29		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (332 mg) とクロロメチルオキソエーテル (518 mg) を用い、EX 16 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)オキシマラル) フォスフェート (347 mg) を得た。	NMR1: 1.04(3H, t, J=7.0Hz), 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.2Hz), 3.37(2H, d, J=7.0Hz), 3.41-3.50(4H, m), 3.52-3.69(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 5.09(2H, d, J=6.9Hz), 5.44(2H, d, J=12.9Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.45-7.54(1H, m), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s).

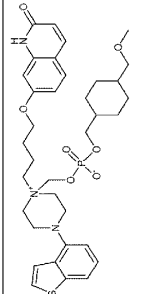
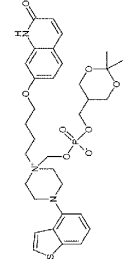
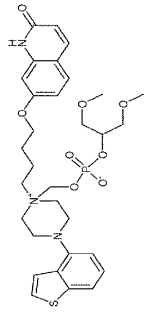
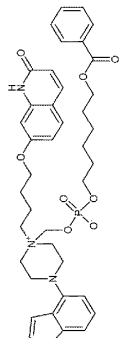
EX30		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) を用い、EX 18 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) を得た。	NMR1: 1.79-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.30(3H, s), 3.41-3.49(4H, m), 3.54-3.69(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.05-4.13(4H, m), 5.09(2H, d, J=9.0Hz), 5.49(2H, d, J=13.3Hz), 6.30(1H, dd, J=2.0Hz, 9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.83(1H, d, J=9.5Hz), 11.62(1H, s)
EX31		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (387 mg) とクロロメチルacetate (2.66 g) を用い、EX 18 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (387 mg) を得た。	NMR1: 1.08(3H, t, J=7.0Hz), 1.79-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.42-3.51(6H, m), 3.54-3.69(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.05-4.13(4H, m), 5.09(2H, d, J=9.0Hz), 5.49(2H, d, J=13.2Hz), 6.30(1H, dd, J=2.0Hz, 9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.7Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s)
EX32		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) とBET 9 を合成した1-クロロメチルacetate (2.66 g) を用い、EX 18 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) を得た。	NMR1: 1.02(6H, s), 1.13(3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.34(2H, s), 2.40(2H, s), 3.42-3.50(4H, m), 3.53-3.70(4H, m), 3.71-3.81(2H, m), 4.00(2H, d, J=7.1Hz), 4.09(2H, d, J=6.0Hz), 5.10(2H, d, J=9.0Hz), 5.42(2H, d, J=12.5Hz), 6.30(1H, dd, J=1.8Hz, 9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.86(1H, d, J=2.3Hz), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.32(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.0Hz, 5.6Hz), 7.56(1H, d, J=6.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s)
EX33		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) とクロロメチルacetate (2.66 g) を用い、EX 18 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) を得た。	NMR1: 1.78-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.20(3H, s), 3.41-3.52(6H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.09(2H, d, J=6.0Hz), 4.18-4.23(2H, m), 5.08(2H, d, J=9.0Hz), 5.43(2H, d, J=13.5Hz), 6.30(1H, dd, J=1.9Hz, 9.4Hz), 6.80-6.87(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.4Hz), 7.33(1H, dd, J=7.9Hz, 7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.0Hz, 5.5Hz), 7.56(1H, d, J=6.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s)
EX34		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) とクロロメチルacetate (2.66 g) を用い、EX 18 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(12-オキソ-1,2-ジヒドロキリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジンを1-イウム-1-イルメチルペンタデカノエート (382 mg) を得た。	NMR1: 1.79-1.89(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.01(3H, s), 3.36-3.40(2H, m), 3.42-3.51(6H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.70-3.81(2H, m), 4.10(2H, t, J=5.9Hz), 4.16-4.22(2H, m), 5.09(2H, d, J=8.5Hz), 5.45(2H, d, J=13.5Hz), 6.30(1H, dd, J=1.7Hz, 9.5Hz), 6.80-6.87(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.33(1H, dd, J=7.8Hz, 7.8Hz), 7.52(1H, dd, J=5.0Hz, 5.5Hz), 7.56(1H, d, J=6.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s)

[illegible]

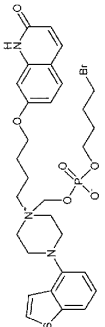
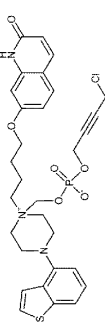
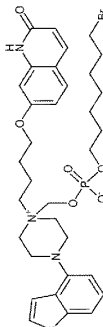
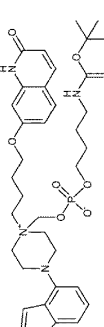
EX40		1,3-ベンゾグザン-1,3-ジオール (5 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)オキシプロピル-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (9.0 g, 0.05 mol) を用い、EX 40 合成と同様にして (E)- (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)メチルハイドロジェン-1-イル)メチル-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルオキスフェート (200 mg) を得た。	NMR1: 1.05 (2.5H, d, J = 6.2Hz), 1.17 (0.5H, d, J = 6.2Hz), 1.42-1.50 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.52-3.69 (4H, m), 3.70-3.79 (2H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.60 (1H, d, J = 4.6Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.29 (1H, dd, J = 8.5Hz, 1.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.5Hz, 1.5Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX41		3-メチルプロパン-1,3-ジオール (5 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)オキシプロピル-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (9.0 g, 0.05 mol) を用い、EX 40 合成と同様にして (E)- (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)メチルハイドロジェン-1-イル)メチル-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルオキスフェート (200 mg) を得た。	NMR1: 1.09 (6H, s), 1.66 (2H, t, J = 7.4Hz), 1.78-1.89 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 3.41-3.48 (4H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.72-3.81 (2H, m), 3.83 (2H, q, J = 7.4Hz), 4.10 (2H, t, J = 5.9Hz), 4.34 (1H, s), 5.10 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX42		1,3-ベンゾグザン-1,3-ジオール (0.5 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)オキシプロピル-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (0.5 g) を用い、EX 40 合成と同様にして (E)- (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)メチルハイドロジェン-1-イル)メチル-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルオキスフェート (200 mg) を得た。	NMR1: 1.79-1.88 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.53-3.68 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.92 (1H, t, J = 5.3Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.20-4.26 (2H, m), 4.72 (1H, d, J = 5.5Hz), 5.09 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.6Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX43		1,3-ベンゾグザン-1,3-ジオール (0.5 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)オキシプロピル-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (0.5 g) を用い、EX 40 合成と同様にして (E)- (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)メチルハイドロジェン-1-イル)メチル-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルオキスフェート (900 mg) を得た。	NMR1: 1.80-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.52-3.69 (4H, m), 3.71-3.80 (2H, m), 3.96-4.01 (2H, t, m), 4.09 (2H, t, J = 8.3Hz), 4.33 (2H, dd, J = 8.7Hz, 5.4Hz), 4.88 (1H, t, J = 5.5Hz), 5.09 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.6Hz, 1.6Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX44		1,3-ベンゾグザン-1,3-ジオール (30 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)オキシプロピル-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (30 g) を用い、アセトン (40 mL) と水 (10 mL) を加えて 6 時間撹拌した。その後、アセトン (40 mL) を加えて 50°C にて 6 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて減圧濃縮を繰り返して、水を共沸除去した。この溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。(抽出液: DCM-MeOH) 得られた生成物をアセトン-水系で再抽出し、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)チオアセチル)メチルハイドロジェン-1-イル)メチル-3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルオキスフェート (1.07 g) を得た。	NMR1: 1.21-1.32 (4H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.51 (4H, m), 3.53-3.80 (6H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.38 (2H, t, J = 5.2Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.6Hz, 1.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

EX45		1-(n-ヘプタジオール (3.0 g) を設定温度 65℃ にて加熱精製し、水 (4 mL) と WSC-HCl (5.28 g) を加えて加熱精製した。溶液料、蒸ととなった。(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)オキソシクロプロピル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒドを生成させた。粗品は、0.5 g、つづき 5-10 分間隔で分割投入し、投入後さらに 3 時間加熱精製した。	NMR1: 1.20-1.32 (6H, m), 1.32-1.41 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 3.40-3.51 (4H, s), 3.52-3.80 (6H, m), 4.10 (2H, t, J = 5.9Hz), 4.34 (2H, t, J = 5.2Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.90 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX46		1.9-(ナナンジオール (10.5 mL) と (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒド)オキソシクロプロピル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒドを生成させた。粗品は、0.5 g、つづき 5-10 分間隔で分割投入し、投入後さらに 3 時間加熱精製した。	NMR1: 1.18-1.30 (10H, m), 1.32-1.43 (2H, m), 1.44-1.51 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.51-3.80 (4H, s), 3.40-3.50 (4H, s), 3.51-3.80 (6H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.90 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX47		シクロプロピル-1-(1-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒドを生成させた。粗品は、0.5 g、つづき 5-10 分間隔で分割投入し、投入後さらに 3 時間加熱精製した。	NMR1: 0.35 (4H, s), 1.78-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, s), 3.55-3.62 (4H, s), 3.65 (2H, d, J = 8.1Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.04 (1H, d, J = 8.8Hz), 5.09 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX48		2-(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒドを生成させた。粗品は、0.5 g、つづき 5-10 分間隔で分割投入し、投入後さらに 3 時間加熱精製した。	NMR1: 0.76 (6H, s), 1.79-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.13 (2H, d, J = 6.0Hz), 3.40-3.50 (6H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.06-4.15 (3H, m), 5.10 (2H, d, J = 8.8Hz), 5.18 (1H, t, J = 6.5Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX49		(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4)-(2-オキシノール)-1-ジトロキシンジアルデヒドを生成させた。粗品は、0.5 g、つづき 5-10 分間隔で分割投入し、投入後さらに 3 時間加熱精製した。	NMR1: 1.74 (2H, q, J = 8.5Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.42-3.48 (4H, m), 3.53-3.67 (4H, m), 3.72-3.79 (4H, d, J = 6.1Hz), 5.06 (2H, d, J = 9.2Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.4Hz, 1.8Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.4Hz), 11.7 (1H, s).

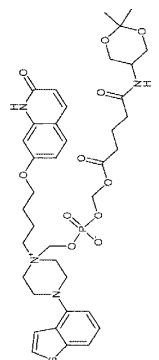
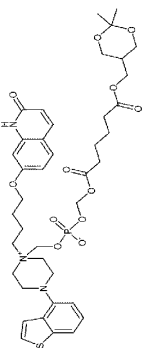
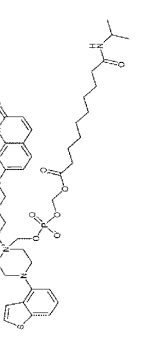
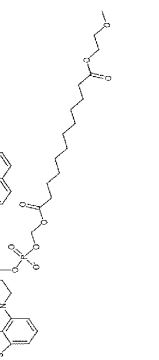
[illegible]

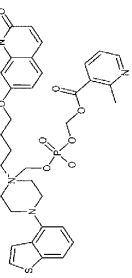
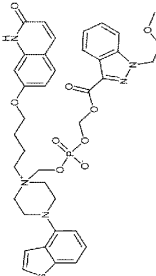
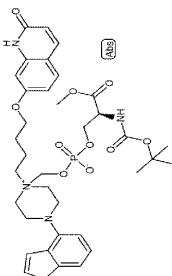
EX54		(4-(4-ベンジルメチルシロキシングロヘキシル)メチル) (0.87 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (1.0 g) を用い、EX 52 合成と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル-1-イウム-1-イル)メチル (4-(4-ベンジルメチルシロキシングロヘキシル)メチル) フォスフェート (81 mg) を得た。	NMR1: 0.80-0.92 (4H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.62-1.78 (4H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.40-3.58 (4H, m), 3.51 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.52-3.68 (4H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.08 (2H, d, J = 6.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX55		(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル (0.81 g) と (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル-1-イウム-1-イル)メチルハイドロジェン フォスフェート (1.0 g) を用い、EX 52 合成と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (2.2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル) フォスフェート (620 mg) を得た。	NMR1: 1.30 (6H, d, J = 10.1Hz), 1.80-1.88 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.69 (6H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.85 (2H, dd, J = 11.8Hz, 4.2Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.10 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.7Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX56		ピリジン (0.88 mL) を DCM (30 mL) に溶かし、氷冷下撹拌下、TZO (0.05 mL) を滴下した。10分後、1,3-ジメチルピロパン-2-オール (1.33 mL) の DCM (5 mL) 溶液を滴下し、室温にて10分撹拌させた。反応液を減圧濃縮し、残渣にEt2Oを加えた。析出物をろ出し、ろ液を減圧濃縮してトリプレット様の黄色オイルを得た。次に (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (4-(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (2.0 g) を MeCN (20 mL) と水 (4 mL) の混合溶液に溶解し、DPEA (0.97 mL) を加えて撹拌し、溶液を蒸とした。この溶液を 50℃ にて加熱撹拌し、トリプレット様のアセトニトリル溶液 (5 mL) を加えてさらに1時間加熱撹拌した。加熱を止め、室温まで冷却し、反応液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 0.5% MeCN/CH2Cl2)にて精製すると、4-(4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (1,3-ジメチルピロパン-2-イル) フォスフェート (470 mg) を得た。	NMR1: 1.80-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.26 (6H, s), 3.40-3.50 (6H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.75-3.81 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.31 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.3Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX57		REX 13 で合成した 4-(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (1.02g) と (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (1.0 g) を用い、EX 58 合成と同様にして (4-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (8-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル (8-(ベンゾ[<i>b</i>]チオプエン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジトロキノリン-7-イル)ブチル)ピペリジン-1-イル)メチル) フォスフェート (610 mg) を得た。	NMR1: 1.30-1.40 (4H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.67 (4H, m), 3.68-3.70 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.29 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.00 (1H, d, J = 4.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.46-7.57 (4H, m), 7.64 (1H, t, J = 6.2Hz), 7.71 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 7.95 (2H, d, J = 6.2Hz), 11.7 (1H, s).

EX58		REX 14で会合した6-ハイドロキシヘキシル 4-メチルベンゾエート (1.16 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 4-メチルベンゾエート (10 g) を用い、EX 56 会合と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 6-((6-メチルベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)オキシ)ブチル)オキシヘキシル) フォスフェート (633 mg) を得た。	NMR1: 1.30-1.41 (4H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.6Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.98-7.06 (3H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 7.89 (2H, d, J = 6.9Hz), 11.7 (1H, s).
EX59		REX 16で会合した6-ハイドロキシヘキシル 6-メチルピロリネ-2,0,2-diol と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 6-メチルピロリネ-2,0,2-diol (10 g) を用い、EX 56 会合と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 6-((6-メチルピロリネ-2,0,2-diol)オキシ)ブチル)オキシヘキシル) フォスフェート (35 mg) を得た。	NMR1: 1.30-1.41 (4H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.2Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.7Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.28 (1H, dd, J = 2.9Hz, 2.4Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.9Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.9Hz, 2.4Hz), 6.98-7.06 (3H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 11.7 (1H, s).
EX60		4-((ターシャリーブチル)ジメチルシリル)オキシ)ブチル)-1-オール (0.84 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 4-((ターシャリーブチル)ジメチルシリル)オキシ)ブチル)-1-オール (0.84 g) を用い、EX 45 会合と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 4-((ターシャリーブチル)ジメチルシリル)オキシ)ブチル) フォスフェート (150 mg) を得た。	NMR1: 0.84 (9H, s), 1.41-1.58 (4H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.52-3.67 (6H, m), 3.68-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX61		エチル 6-ハイドロキシヘキサノエート (0.99 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジフェニルエチン-1-イル)オキシ)ブチルベンゼン-1-イル)オキシヘキシル 6-((6-メチルピロリネ-2,0,2-diol)オキシ)ブチル)オキシヘキシル) フォスフェート (410 mg) を得た。	NMR1: 1.15 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.22-1.33 (2H, m), 1.45-1.56 (4H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.5Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.1Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.8Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

EX62		4-ブROMOブタン-1-オール (1.08 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテル (1.0 g) を用い、EX 62 全量と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテルにペラジニール-1-イル)メチル (4-ブROMOブチル) フォスフェート (440 mg) を得た。	NMR1: 1.57-1.66 (2H, m), 1.79-1.89 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.51-3.69 (6H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX63		4-クロロブタン-1-オール (0.24 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテル (0.5 g) を用い、EX 58 全量と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテルにペラジニール-1-イル)メチル (4-クロロブチル) フォスフェート (230 mg) を得た。	NMR1: 1.78-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 3.17 (2H, d, J = 5.2Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 4.46-4.51 (4H, m), 5.09 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.8Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX64		7-ブROMOブタン-1-オール (1.08 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテル (1.0 g) を用い、EX 59 全量と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテルにペラジニール-1-イル)メチル (7-ブROMOブチル) フォスフェート (840 mg) を得た。	NMR1: 1.30-1.50 (6H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.74 (2H, sept, J = 7.2Hz), 1.80-1.89 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.40-3.50 (8H, m), 3.52-3.80 (8H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
EX65		ターシャリーブチル (4-ハイドロキシブチル) カルバマート (1.74 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテル (1.0 g) を用い、EX 60 全量と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- <i>oxo</i> -1,2-ジヒドロキノリン-1-イル)ブチルエーテルにペラジニール-1-イル)メチル (ターシャリーブチル) フォスフェート (35 mg) を得た。	NMR1: 1.35 (9H, s), 1.37-1.52 (4H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.51 (2H, sept, J = 6.5Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.54-3.80 (8H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

Ex66		NMR ¹ : 1.77 (2H, sept, J = 7.4Hz), 1.82-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.50-3.67 (4H, m), 3.72-3.82 (4H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.10 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).
Ex67		NMR ¹ : 1.28 (6H, s), 1.79-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.75 (1H, sept, J = 6.5Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.52-3.68 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.92-4.01 (4H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.10 (2H, d, J = 9.0Hz), 5.47 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).
Ex68		NMR ¹ : 1.13 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.17 (2H, sept, J = 7.3Hz), 1.80-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.38 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.53-3.69 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.01 (2H, d, J = 7.1Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 5.43 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).
Ex69		NMR ¹ : 1.36 (6H, s), 1.71 (2H, sept, J = 7.5Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.20 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.0Hz), 5.43 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.5Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).

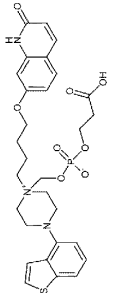
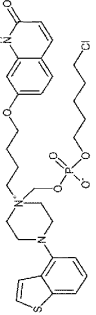
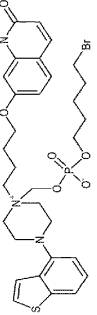
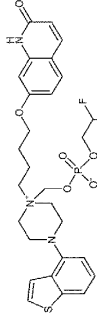
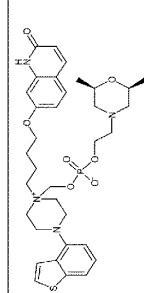
EX74		EX 70 で合成した (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-オキサジアゾール-5-イル)メチル) フラスコ (332 mg) を得た。 NMR1: 1.28 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.75 (2H, sept, J = 7.4Hz), 1.80-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.15 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.33 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 4.06-4.18 (3H, m), 5.11 (2H, d, J = 8.9Hz), 5.44 (2H, d, J = 13.5Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.6Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).
EX75		REX 23 で合成したクロロメチル (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル) フラスコ (1.8 g) と (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-オキサジアゾール-5-イル)メチル) ハイドロジェン フラスコ (1.5 g) を用い、EX 68 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-ジオキサン-5-イル)メチル) フラスコ (8.0 mg) を得た。 NMR1: 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.46-1.53 (4H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 6.8Hz), 2.34 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.68 (6H, m), 3.70-3.81 (2H, m), 3.88 (2H, dd, J = 11.9Hz, 4.0Hz), 4.03 (2H, d, J = 7.1Hz), 4.09 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.03 (2H, d, J = 8.9Hz), 5.43 (2H, d, J = 12.7Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.7Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).
EX76		REX 26 で合成したクロロメチル 10-(イソプロピル)ピリミジン-10-オキソ-2-チオフェン-1,07-ε) と (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-オキサジアゾール-5-イル)メチル) ハイドロジェン フラスコ (1.0 g) を用い、EX 80 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-ジオキサン-5-イル)メチル) フラスコ (880 mg) を得た。 NMR1: 1.00 (6H, d, J = 6.8Hz), 1.10-1.22 (8H, m), 1.38-1.52 (4H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 1.97 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.40-3.50 (4H, m), 3.55-3.68 (4H, m), 3.71-3.82 (3H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.0Hz), 5.09 (2H, d, J = 8.9Hz), 5.43 (2H, d, J = 12.7Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.5Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.6 (1H, s).
EX77		REX 28 で合成した1-(クロロメチル)-12-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1H-1,2,3-オキサジアゾール-5-イル)メチル) フラスコ (1.8 g) と (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-オキサジアゾール-5-イル)メチル) ハイドロジェン フラスコ (1.0 g) を用い、EX 68 の合成法と同様にして (4-(ベンゾ[d]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ベンジドキシリル)-1-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-ジオキサン-5-イル)メチル) フラスコ (880 mg) を得た。 NMR1: 1.13-1.30 (12H, m), 1.42-1.51 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.28 (4H, sept, J = 7.4Hz), 3.24 (9H, s), 3.40-3.50 (6H, m), 3.53-3.71 (4H, m), 3.73-3.82 (2H, m), 4.05-4.15 (4H, m), 5.10 (2H, d, J = 8.8Hz), 5.43 (2H, d, J = 12.8Hz), 6.30 (1H, dd, J = 9.5Hz, 1.6Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

		REX 82で合成したクロロメチル 2'-メチルニコチン酸エースト (1.02 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (10 g) を用い、EX 68 の合成法と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェートをペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (510 mg) を得た。	NMR1: 1.72-1.81 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.72 (OH, s), 3.38-3.48 (4H, m), 3.39-3.66 (4H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.1Hz), 5.12 (2H, d, J = 9.1Hz), 5.71 (2H, d, J = 13.4Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.6Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.5Hz), 8.23 (1H, dd, J = 7.9Hz, 1.8Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.8Hz, 1.8Hz), 11.16 (1H, s).
		REX 86 で合成したクロロメチル 1-(2'-メチルエチル)-1H-インダール-3-カルボキシエースト (0.74 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (1.0 g) を用い、EX 68 の合成法と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェートをペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (300 mg) を得た。	NMR1: 1.66-1.78 (2H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 3.12 (OH, s), 3.35-3.45 (4H, m), 3.47-3.66 (4H, m), 3.66-3.78 (4H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.66 (2H, t, J = 5.2Hz), 5.12 (2H, d, J = 8.9Hz), 5.89 (2H, d, J = 13.6Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.9Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.6Hz), 2.4Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.28 (1H, t, J = 9Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.57 (4H, d, J = 5.5Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.2Hz), 11.6 (1H, s).
		メチル (ターシャリーブリン) カルボニル-1-セリネート (3 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (0.5 g) を用い、EX 45 の合成法と同様にして (S)-(4-ベンゾ[<i>b</i>]フリデン-2-イル)-1-(4-{(2-オキソ-1,2-ジヒドロキリレン-7-イル)オキシ}プロピル)ペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェートをペラジン-1-イウム-1-イルメスチルハイドロゲン フォスフェート (38 mg) を得た。	NMR1: 1.35 (OH, s), 1.80-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.40-3.50 (4H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.92-4.08 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.15-4.22 (2H, m), 5.09 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.31 (1H, dd, J = 9.9Hz, 1.5Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6Hz), 2.4Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5Hz), 11.7 (1H, s).

[illegible]

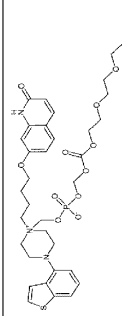
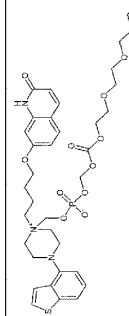
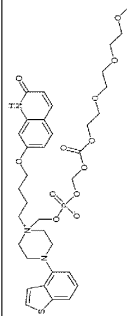
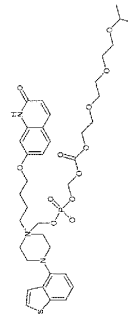
EX92		(4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (2.2 g)を得た。 NMR1: 1.24-1.36(2H, m), 1.36-1.45(2H, m), 1.45-1.56(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.32-3.40(2H, m), 3.44(4H, d, J=5.9Hz), 3.53-3.68(4H, m), 3.70(2H, q, J=6.8Hz), 3.79-3.79(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 4.36(1H, t, J=5.2Hz), 5.09(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, d, J=9.0Hz), 6.82(1H, dd, J=6.7Hz, 2.4Hz), 6.90(1H, d, J=2.4Hz), 7.00(1H, dd, J=7.8Hz, 0.8Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.56(1H, d, J=6.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.70(1H, s).
EX93		ジェレングリコール (20 mL) と (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (1.6 g) を用い、EX 45 合成と同様にして (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (6.64 mg) を得た。 NMR1: 1.80-1.88(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.36-3.55(10H, m), 3.55-3.67(4H, m), 3.72-3.79(2H, m), 3.79-3.87(2H, m), 4.10(2H, t, J=5.9Hz), 4.72(1H, t, J=5.9Hz), 5.10(2H, d, J=6.9Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz, 1.3Hz), 6.83(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.56(1H, d, J=6.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.68(1H, s).
EX94		2-エトキシエタノール (3.7 mL) と (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (1.6 g) を用い、EX 45 合成と同様にして (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (3.6 g) を得た。 NMR1: 1.08(6H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.87(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.41(2H, q, J=7.0Hz), 3.43-3.50(6H, m), 3.53-3.67(4H, m), 3.69-3.83(4H, m), 4.10(2H, t, J=5.9Hz), 5.08(2H, d, J=6.9Hz), 6.29(1H, dd, J=9.4Hz, 1.3Hz), 6.82(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.56(1H, d, J=6.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.68(1H, s).
EX95		エチレングリコールモノプロピルエーテル (2 mL) と (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (1.6 g) を用い、EX 96 合成と同様にして (4-ペンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-4-イル)チラルビペタジーン-1-イル)ム-1-イル)メチル (4-ヒドロキナリンチラル) フォスフェート (3.6 g) を得た。 NMR1: 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.48(2H, t, J=7.2Hz), 1.79-1.88(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.24-3.40(4H, m), 3.41-3.51(4H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.72-3.85(4H, m), 4.11(2H, t, J=6.1Hz), 5.10(2H, d, J=9.0Hz), 6.30(1H, dd, J=9.5Hz, 2.0Hz), 6.83(1H, dd, J=6.6Hz, 2.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.3Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.68(1H, s).

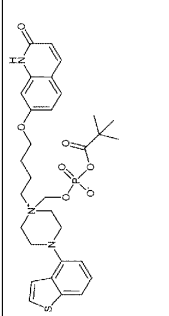
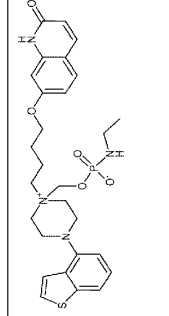
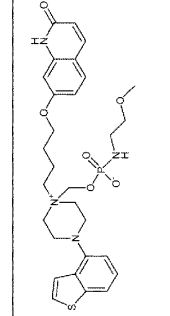
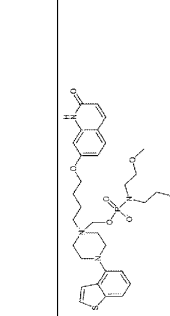
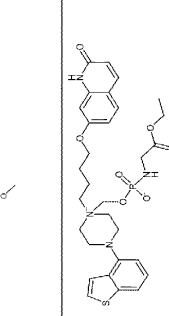
[illegible]

EX112		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (90 mg) の DOM (4 mL) 懸濁液に、水 (0.8 mL) を追加し、2時間撹拌した。反応液を蒸留し、残渣を DOM にて洗浄し、シカガアルファ 200 目メッシュサイズのシリカカラム (200 g) 上で、ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル-1-(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (45 mg) を得た。	NMR1: 1.79-1.87(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.28(2H, t, J=6.8Hz), 3.42-3.47(4H, m), 3.53-3.68(4H, m), 3.77(2H, d, J=11.5Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 4.10(2H, d, J=6.5Hz), 5.12(2H, d, J=8.4Hz), 6.28(1H, q, J=9.5Hz), 6.78(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.7Hz), 7.12(1H, s), 7.31(1H, t, J=7.9Hz), 7.49-7.56(2H, m), 7.70(1H, d, J=8.1Hz), 7.75(1H, d, J=5.5Hz), 7.78(1H, d, J=9.5Hz), 12.41(1H, s)
EX113		6-クロロベンズナール (2mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (1g) を用い、EX 58 を添加と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェートを (625mg) を得た。	NMR1: 1.24-1.41(4H, m), 1.42-1.55(2H, m), 1.60-1.72(2H, m), 1.79-1.87(2H, m), 1.89-2.01(2H, m), 3.43-3.47(4H, m), 3.52-3.65(6H, m), 3.69(2H, q, J=6.7Hz), 3.75(2H, t, J=6.8Hz), 4.06-4.15(2H, m), 5.09(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz, 1.9Hz), 6.93(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.8Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.4Hz), 11.69(1H, s)
EX114		6-プロモベンズナール (1 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (1.2 g) を用い、EX 58 を添加と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェートを (738 mg) を得た。	NMR1: 1.23-1.42(4H, m), 1.42-1.55(2H, m), 1.60-1.72(2H, m), 1.80-1.87(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 3.43-3.47(4H, m), 3.48(2H, t, J=6.7Hz), 3.53-3.66(4H, m), 3.69(2H, q, J=6.7Hz), 3.72-3.79(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.09(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz, 1.9Hz), 6.82(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.90(1H, d, J=2.4Hz), 7.00(1H, dd, J=7.7Hz, 0.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.70(1H, s)
EX115		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (300 mg) の MeCN/H ₂ O (10/1) 懸濁液に、2-メチル-2-プロピル-1,3-ジオキソ-2-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドール-1-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (0.219 mL) を添加し、30分撹拌させた。室温に固く、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した (DOM/MeOH)。得られた生成物をアセトン/H ₂ O にて再結晶を行い、結晶をろ過し、室温にて乾燥させ、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (217 mg) を得た。	NMR1: 1.80-1.87 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 3.40-3.48 (4H, m), 3.53-3.68 (4H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 3.86-4.01 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.1Hz), 5.11 (2H, d, J=8.9Hz), 6.15 (1H, t, J=3.8Hz), 6.30 (1H, dd, J=9.6Hz, 1.9Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4Hz), 7.01 (1H, d, J=7.1Hz), 7.33 (1H, t, J=7.9Hz), 7.51 (1H, dd, J=5.9Hz, 0.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=8.1Hz), 7.77 (1H, d, J=5.5Hz), 7.80 (1H, d, J=9.4Hz), 11.64 (1H, s)
EX116		6-プロモベンズナール (15 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェート (1.4 g) を用い、EX 58 を添加と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)ベンゼン-1-イル-1,4-ビス(4-オキソ-1,2-ジヒドロキナリン-7-イル)オキシジブチル)フェニル)フオスフェートを (25.80g) を得た。	NMR1: 0.98(3H, s), 1.00(3H, s), 1.61(2H, t, J=10.7Hz), 1.81-1.86(2H, m), 1.89-2.00(2H, m), 2.44(2H, t, J=6.2Hz), 2.70(2H, d, J=11.0Hz), 3.40-3.48(4H, m), 3.54-3.68(4H, m), 3.72-3.83(4H, m), 4.09-4.15(2H, m), 5.09(2H, d, J=9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.9Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.4Hz), 11.68(1H, s)

EX121		4-(ベンゾ[1,5]チオフェン-4-イル)1-(4-(2-オキソ-1,2-ジピロキリノールチオキシンチラル)ペラジニール-1-イル)チロキソニールチオキシンチラル (22-ジメチルベンチロキシンチラル) フォスフェート (5.8 mg) を得た。 MP: 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 1.52(2H, m, J=7.4Hz), 1.80-1.88(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.3Hz), 3.44-3.48(4H, m), 3.54-3.68(4H, m), 3.72-3.80(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.0Hz), 5.09(2H, d, J=9.0Hz), 5.43(2H, d, J=12.7Hz), 6.30(1H, d, J=9.3Hz), 6.82(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 6.86(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 11.63(1H, s).
EX122		REX-38で合成した3-オキソ-1,2-ジピロキリノールチオキシンチラル (1.48 g) と 4-(ベンゾ[1,5]チオフェン-4-イル)1-(4-(2-オキソ-1,2-ジピロキリノールチオキシンチラル)ペラジニール-1-イル)チロキソニールチオキシンチラル (22-ジメチルベンチロキシンチラル) フォスフェート (1.0 g) を用い、EX 121を合成した。 MP: 1.81-1.87(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 3.43-3.48(4H, m), 3.52-3.69(4H, m), 3.72-3.80(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 5.10(2H, t, J=6.4Hz), 5.43(2H, d, J=9.9Hz), 6.82(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.5Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.64(1H, s).
EX123		REX-39で合成したクロロメチル 2,2-ジメチルベンチロキシンチラル (4.8 g) と 4-(ベンゾ[1,5]チオフェン-4-イル)1-(4-(2-オキソ-1,2-ジピロキリノールチオキシンチラル)ペラジニール-1-イル)チロキソニールチオキシンチラル (22-ジメチルベンチロキシンチラル) フォスフェート (3.5 g) を用い、EX 121を合成した。 MP: 1.51(2H, t, J=7.3Hz), 1.10(6H, s), 1.12-1.28(2H, m), 1.39-1.48(2H, m), 1.80-1.88(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 3.49-3.49(4H, m), 3.53-3.69(4H, m), 3.72-3.80(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 5.11(2H, t, J=6.3Hz), 5.42(2H, d, J=11.7Hz), 6.30(1H, d, J=9.3Hz), 6.82(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 6.86(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 11.64(1H, s).
EX124		REX-40で合成したクロロメチル 3-(5-((7-アザマンダニール-カルボキシ)メチル)5-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[1,5]チオフェン-2-イル)1-(4-(2-オキソ-1,2-ジピロキリノールチオキシンチラル)ペラジニール-1-イル)チロキソニールチオキシンチラル (22-ジメチルベンチロキシンチラル) フォスフェート (1.0 g) を用い、EX 121を合成した。 MP: 1.56-1.68(6H, m), 1.77-1.88(7H, m), 1.88-2.02(6H, m), 3.41-3.49(4H, m), 3.52-3.70(4H, m), 3.72-3.81(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.11(2H, t, J=6.3Hz), 5.42(2H, d, J=12.1Hz), 6.30(1H, d, J=9.4Hz), 6.82(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.86(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 11.65(1H, s).

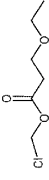
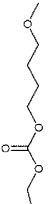
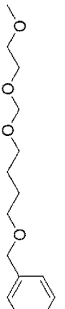
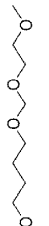
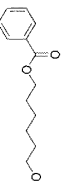
EX130		クロロメチルイソプロピロカルボネート(1 mL)と(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イルウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(0.7 g)を用い、EX 121 合成と同様にして(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェートを合成した。得られた粗物をシリカゲルカラムで精製し、NMRを測定した。	NMR1: 1.19(6H, d, J=6.2Hz), 1.82~1.86(2H, m), 1.92~1.96(2H, m), 3.40~3.47(4H, m), 3.55~3.59(2H, m), 3.64~3.66(2H, m), 3.72~3.80(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 4.70~4.83(1H, m), 5.09(2H, d, J=6.8Hz), 5.42(2H, d, J=13.2Hz), 6.30(1H, dd, J=9.9Hz, 1.9Hz), 6.83(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=6.0Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, t, J=7.8Hz), 7.51(1H, dd, J=5.6Hz, 0.7Hz), 7.56(1H, d, J=8.9Hz), 7.72(1H, d, J=9.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX131		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イルウム-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(2H)と(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(747 mg)を用い、EX 125 合成と同様にして(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェートを合成した。得られた粗物をシリカゲルカラムで精製し、NMRを測定した。	NMR1: 1.63~1.78(2H, m), 1.80~1.89(2H, m), 1.92~1.96(2H, m), 3.37~3.49(6H, m), 3.53~3.69(4H, m), 3.72~3.83(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.0Hz), 4.16(2H, t, J=6.5Hz), 4.80(1H, d, J=5.2Hz), 5.09(2H, d, J=6.8Hz), 5.44(2H, d, J=13.4Hz), 6.30(1H, dd, J=9.9Hz, 1.4Hz), 6.83(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=6.2Hz), 7.01(1H, d, J=7.7Hz), 0.8Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX132		REX 495 合成したクロロメチル(2-エトキシエチル)カーボネート(0.8 g)と(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(1.8 g)を用い、EX 121 合成と同様にして(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェートを合成した。	NMR1: 1.04(3H, t, J=7.0Hz), 1.85(2H, d, J=6.9Hz), 1.92~1.96(2H, m), 3.36~3.41(4H, m), 3.44(4H, d, J=6.9Hz), 3.49~3.54(2H, m), 3.54~3.60(2H, m), 3.69~3.79(2H, m), 3.72~3.79(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 4.16~4.22(2H, m), 5.09(2H, d, J=6.6Hz), 5.45(2H, d, J=13.5Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz), 6.79~6.87(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX133		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(3 g)と(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェート(1.8 g)を用い、EX 121 合成と同様にして(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-((2-オキノン-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシニル)チラルベラジン-1-イル)メチルハイドロジェンフォスフェートを合成した。	NMR1: 1.01(6H, d, J=6.1Hz), 1.80~1.88(2H, m), 1.92~1.96(2H, m), 3.42~3.54(7H, m), 3.54~3.59(4H, m), 3.72~3.80(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 4.15~4.19(2H, m), 5.09(2H, d, J=6.8Hz), 5.45(2H, d, J=13.4Hz), 6.30(1H, dd, J=9.9Hz, 1.4Hz), 6.83(1H, dd, J=8.9Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=6.0Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).

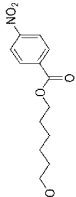
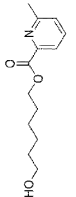
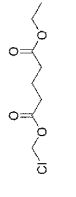
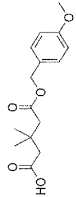
EX134		REX 52で合成したクロロメチル (2'-2'-エトキシエチル) カーボネート (2.5 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- (2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジ ン-1-イル)-1-イル)メチル ハイドロジェン フォスフェート (1 g) を用い、EX 121 合成と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イ ル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロ ピル)-1-イル)メチル (3-オキソ-1,2-エトキシエチル) フ ォスファテチル) フォスフェート (30 mg) を得た。	NMR1: 1.05(3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.86(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 3.20-3.41(6H, m), 3.42-3.50(6H, m), 3.53-3.68(4H, m), 3.72- 3.76(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 4.16-4.23(2H, m), 5.09(2H, d, J=8.6Hz), 5.45(2H, d, J=13.4Hz), 6.30(1H, d, J=6.7Hz), 6.79- 6.87(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=5.8Hz), 7.56(1H, d, J=6.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.62(1H, s).
EX135		REX 54で合成した (2'-2'-エトキシエチル) カーボネート (ヨードメチル) カーボネート (10 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- (2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジ ン-1-イル)-1-イル)メチル ハイドロジェン フォスフェート (3 g) を用い、EX 121 合成と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イ ル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロ ピル)-1-イル)メチル (3-オキソ-1,2-エトキシエチル) フ ォスファテチル) フォスフェート (3.1 g) を得た。	NMR1: 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.18-1.32(2H, m), 1.35-1.47(2H, m), 1.80-1.88(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 3.30(2H, t, J=6.6Hz), 3.34- 3.44(4H, m), 3.44-3.50(4H, m), 3.53-3.68(6H, m), 3.72-3.79(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.0Hz), 4.16-4.23(2H, m), 5.09(2H, d, J=8.6Hz), 5.45(2H, d, J=13.5Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).
EX136		REX 55で合成したクロロメチル (2'-2'-エトキシエチル) カーボネート (2.5 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イ ル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロ ピル)ピペラジン-1-イル)メチル ハイドロジェン フォス フェート (1 g) を用い、EX 121 合成と同様にして (4-ベンゾ[<i>b</i>]チ オフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イ ル)オキシプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル (3-オキソ- 1,2-エトキシエチル) フォスファテチル) フォスフェート (4.16 mg) を得た。	NMR1: 1.06(3H, t, J=7.0Hz), 1.81-1.88(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 3.38(2H, q, J=7.0Hz), 3.42-3.51(2H, m), 3.53-3.68(6H, m), 3.72- 3.79(2H, m), 4.09(2H, t, J=6.1Hz), 4.17-4.23(2H, m), 5.09(2H, d, J=8.6Hz), 5.45(2H, d, J=13.4Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.83(1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.62(1H, s).
EX137		REX 56で合成したクロロメチル (2'-2'-イソプロポキシエチル) カ ーボネート (1.6 g) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4- (2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロピル)ピペラジ ン-1-イル)-1-イル)メチル ハイドロジェン フォスフェート (1 g) を用い、EX 121 合成と同様にして (4-ベン ゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン- 7-イル)オキシプロピル)ピペラジン-1-イル)メチル (3-オキソ-1,2-イ ソプロポキシエチル) フォスファテチル) フォスフェート (604 mg) を得た。	NMR1: 1.04(6H, d, J=6.1Hz), 1.80-1.88(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 3.38-3.52(14H, m), 3.55-3.68(6H, m), 3.72-3.79(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.0Hz), 4.17-4.23(2H, m), 5.09(2H, d, J=8.6Hz), 5.45(2H, d, J=13.5Hz), 6.30(1H, dd, J=9.5Hz, 2.4Hz), 6.85(1H, d, J=2.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.63(1H, s).

EX150		ジハル酸水合物 (3 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ (0.5 g) を用い、EX 149 溶液を調製して、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル 2,2-ジメチルプロパノイル フォスフェート (87 mg) を得た。	NMR1: 1.13(9H, s), 1.81-1.86(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 3.39-3.49(4H, m), 3.54-3.69(4H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.0Hz), 5.20(2H, d, J=9.4Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz, 1.9Hz), 6.79-6.88(2H, m), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.5Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.81(1H, d, J=9.5Hz), 11.62(1H, s)。
EX151		エチルアミン (2.5 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル 2,2-ジメチルプロパノイル フォスフェート (0.5 g) を用い、EX 150 溶液を調製して、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル エチルホスホアミデート (156 mg) を得た。	NMR1: 0.94-1.02(3H, m), 1.79-1.87(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 2.66-2.81(2H, m), 3.08(1H, q, J=6.6Hz), 3.38-3.52(4H, m), 3.52-3.65(4H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.11(2H, t, J=6.2Hz), 5.03(2H, d, J=9.0Hz), 6.30(1H, dd, J=9.4Hz, 1.5Hz), 6.82(1H, dd, J=6.7Hz, 2.4Hz), 6.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.8Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.5Hz, 0.9Hz), 7.66(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.1Hz), 7.76(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.82(1H, s)。
EX152		(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル 2,2-ジメチルプロパノイル フォスフェート (0.5 g) を用い、EX 151 溶液を調製して、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル エチルホスホアミデート (156 mg) を得た。	NMR1: 1.79-1.87(2H, m), 1.92-1.96(2H, m), 2.81-2.93(2H, m), 3.07(1H, q, J=6.8Hz), 3.21(3H, s), 3.30(2H, t, J=6.3Hz), 3.42-3.46(4H, m), 3.51-3.66(4H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.11(2H, t, J=6.1Hz), 5.04(2H, d, J=9.0Hz), 6.29(1H, dd, J=9.4Hz, 1.9Hz), 6.82(1H, dd, J=6.7Hz, 2.4Hz), 6.98(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, dd, J=7.7Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.51(1H, dd, J=5.6Hz, 0.9Hz), 7.55(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.83(1H, s)。
EX153		ビス(2-メチルエチル)アミン (0.4 mL) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル ハイドロジェン フォスフェート (0.3 g) を用い、EX 152 溶液を調製して、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル エチルホスホアミデート (124 mg) を得た。	NMR1: 1.80-1.87(2H, m), 1.92-1.97(2H, m), 3.07(4H, m), 3.21(6H, s), 3.39(4H, d, J=6.6Hz), 3.42-3.46(4H, m), 3.53-3.65(4H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.11(2H, t, J=6.1Hz), 5.04(2H, d, J=9.1Hz), 6.30(1H, dd, J=9.5Hz, 1.4Hz), 6.81(1H, dd, J=6.7Hz, 2.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 7.01(1H, d, J=7.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.8Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.76(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.79(1H, s)。
EX154		グリジエチルエチルアミン (184 mg) と (4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル ハイドロジェン フォスフェート (0.3 g) を用い、EX 153 溶液を調製して、(4-ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-4-イル)-1-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)オキシプロパルヒペ)ラジニウム-1-イウム-1-イルメチル エチルホスホアミデート (175 mg) を得た。	NMR1: 1.14(3H, t, J=7.1Hz), 1.78-1.86(2H, m), 1.91-1.96(2H, m), 3.42-3.47(5H, m), 3.50-3.65(6H, m), 3.73-3.82(2H, m), 4.03(2H, d, J=7.1Hz), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.04(2H, d, J=8.7Hz), 6.30(1H, dd, J=9.5Hz, 1.9Hz), 6.82(1H, dd, J=6.8Hz, 2.4Hz), 6.96(1H, d, J=2.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=9.5Hz), 11.79(1H, s)。

EX155		EX155: 1,37(9H, s), 1.78-1.86(2H, m), 1.91-1.95(2H, m), 3.25-3.35(1H, m), 3.40-3.49(6H, m), 3.51-3.65(4H, m), 3.74-3.83(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.04(2H, t, J=6.8Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.62(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.96(1H, t, J=2.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.1Hz), 7.51(1H, d, J=5.6Hz), 7.86(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=6.2Hz), 7.77(1H, d, J=5.9Hz), 7.80(1H, d, J=5.3Hz), 11.50(1H, s).
EX156		EX156: 1.15(3H, t, J=7.1Hz), 1.20(3H, d, J=7.1Hz), 1.80-1.86(2H, m), 1.90-1.95(2H, m), 3.41-3.46(6H, m), 3.50-3.64(4H, m), 3.74-3.82(2H, m), 3.95-4.07(2H, t, J=6.2Hz), 5.01(2H, t, J=6.9Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.62(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.96(1H, t, J=2.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.7Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=6.1Hz), 7.77(1H, d, J=5.5Hz), 7.80(1H, d, J=5.9Hz), 11.80(1H, s).
EX157		EX157: 1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.37(9H, s), 1.80-1.86(2H, m), 1.88-1.95(2H, m), 3.42-3.46(4H, m), 3.49-3.72(6H, m), 3.74-3.83(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.01(2H, t, J=6.8Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.62(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.93(1H, d, J=9.5Hz), 7.00(1H, d, J=7.6Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=6.0Hz), 7.77(1H, d, J=5.6Hz), 7.80(1H, d, J=5.9Hz), 11.77(1H, s).
EX158		EX158: 1.16(3H, d, J=6.8Hz), 1.78-1.86(2H, m), 1.91-1.95(2H, m), 3.39-3.68(10H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.10(2H, t, J=6.1Hz), 5.03(2H, t, J=6.9Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.62(1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 6.84(1H, s), 6.93(1H, d, J=5.2Hz), 7.00(1H, d, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=5.9Hz), 7.77(1H, d, J=5.9Hz), 7.80(1H, d, J=5.9Hz), 11.77(1H, s).
EX159		EX159: 1.15(6H, dd, J=6.3Hz, 1.5Hz), 1.19(3H, d, J=7.1Hz), 1.88(2H, m), 1.89-1.98(2H, m), 3.30-3.40(4H, m), 3.41-3.48(4H, m), 3.50-3.65(4H, m), 3.68-3.86(6H, m), 3.95-4.07(2H, t, J=6.0Hz), 4.77-4.93(1H, m), 5.01(2H, t, J=6.9Hz), 6.30(1H, d, J=9.5Hz), 6.62(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.94(1H, d, J=2.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.8Hz, 0.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=5.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.7Hz), 7.71(1H, d, J=5.9Hz), 7.77(1H, d, J=5.9Hz), 7.80(1H, d, J=5.9Hz), 11.77(1H, s).

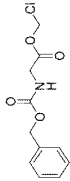
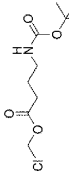
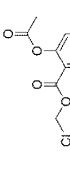
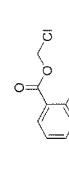
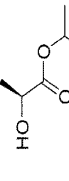
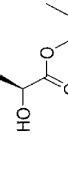
[表3B]

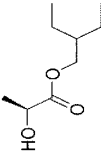
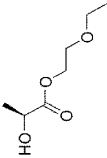
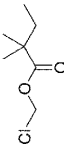
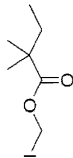
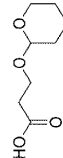
REX 8		クロロメチル 3-エトキシプロポノエート (10 g) を DCM (180 mL)、水 (280 mL) に溶解し、ナトリウムヘキサフルオロアンチモネート (2.87 g) を加えた。ここに NaHCO ₃ (23.4 g) を加えた後、クロロメチルフルオロクロリド (11.35 mL) の DCM (100 mL) 溶液を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を分離し有機層を得た。水層に DCM を加え抽出し有機層を分離した。有機層を合わせ、水洗し、MgSO ₄ 上、乾燥した。ろ過後溶液を減圧蒸留した。残渣をクロロメチルフルオロクロリド (10 mL) に溶解し、ろ過した。残渣を減圧蒸留し、クロロメチル 3-エトキシプロポノエート (5.94 g) を得た。	NMR2: 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.51 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.72 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.72 (2H, s).
REX 9		5-エトキシ-3-ジメチル-5-オキソペンタン-2-オン (7.0 g) を DCM (70 mL) に溶解し、NaHCO ₃ (12.5 g) とナトリウムヘキサフルオロアンチモネート (1.26 g) と水 (70 mL) を加えて撹拌。ここにクロロメチルフルオロクロリド (1.26 g) をゆっくりと加え、反応室温にて撹拌した。有機層を分離し、減圧蒸留した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt) で生成し、1-(クロロメチル) 5-エチル 3,3-ジメチルペンタンジオエート (7.0 g) を得た。	NMR2: 1.14 (6H, s), 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.42 (2H, s), 2.52 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.70 (2H, s).
REX 10		4-メキシタン-1-オール (6.16 g) を DCM (50 mL) に溶解し、氷冷下ピリジン (3.01 mL) を加え、クロロメチルクロロメチル (5 mL) の DCM (50 mL) 溶液をゆっくりに加えた後、室温で3時間撹拌した。1N HCl (50 mL) を加え、分離し、有機層を分離した。有機層を水洗し、MgSO ₄ 上、乾燥後、ろ過し、残渣を減圧蒸留しクロロメチル (4-メキシタン) カルボネート (10.52 g) を得た。	NMR2: 1.62-1.71 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.26 (2H, t, J=6.5 Hz), 5.73 (2H, s).
REX 11		4-(ベンジルオキシ)ブタン-1-オール (5 g) とジニプロピルエチルアミン (14.5 mL) を DCM (50 mL) に溶解し、2-メトキシエトキシメチルクロライドを加えて室温にて2日間撹拌した。反応液をろ過して撹拌し、有機層を分離して減圧蒸留した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt) に精製 (ヘキサン/AcOEt) (10 g) を得た。	NMR2: 1.65-1.74 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.47-3.54 (2H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 3.66-3.71 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.25-7.35 (6H, m).
REX 12		REX 11 で生成した 1,3-ブタニル-2,3,12-ジブトキシトリザカン (5.78 g) を EtOH (100 mL) に溶かし、0.05% O ₂ (1.0 g) を加えて水蒸気浴中で、室温にて 58 時間撹拌した。残渣をろ過してろ液を減圧蒸留し、4-(2-メキシタン)エトキシブタン-1-オール (3.61 g) を得た。	NMR2: 1.56-1.72 (4H, m), 1.93 (1H, brs), 3.39 (3H, s), 3.50-3.64 (4H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.73 (2H, s).
REX 13		安息香酸 (3.03 g) と K ₂ CO ₃ (6.87 g) を DMF (30 mL) に加えて撹拌し、1-プロモ-6-ヘキシルシロキサン (3.0 g) を加えて 80°C にて 3 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に AcOEt を加えて撹拌した。有機層を水で抽出後、有機層を分離して減圧蒸留した。残渣をクロロメチルフルオロクロリド (10 mL) に溶解し、ろ過した。残渣を減圧蒸留し、6-ヘキシルシロキサン-1-オール (2.7 g) を得た。	NMR2: 1.40-1.51 (4H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 3.66 (2H, q, J=6.1 Hz), 4.33 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.44 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.56 (1H, t, J=6.2 Hz), 8.04 (2H, d, J=6.2 Hz).

REX 14		4-メキシロキシ安息香酸 (3.0 g) と 1-プロモ-6-ハイドロキシヘキサン (5.36 g) を用い、REX 13 と同様にして 6-ハイドロキシヘキシル 4-メキシロキシベンゾエート (4.8 g) を得た。	NMR2: 1.26 (1H, br s), 1.40-1.53 (4H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 3.66 (2H, q, J = 6.0Hz), 3.85 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 6.6Hz), 6.92 (2H, d, J = 6.9Hz), 7.99 (2H, d, J = 6.9Hz).
REX 15		1,6-ヘキサジオール (3.0 g) と DMPEA (13.3 mL) に溶かし、室温にて溶解し、それから 4-ニトロベンジル クロライド (4.3 g) を少しずつ加えた。1時間後、反応液に水を加えて溶解後、有機層を分離して溶剤を蒸留した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (4-メキシロキシベンゾエート) によって精製し、6-ハイドロキシヘキシル 4-ニトロベンゾエート (1.21 g) を得た。	NMR2: 1.29 (1H, br s), 1.42-1.55 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.92 (2H, sext, J = 7.0Hz), 3.67 (2H, q, J = 6.3Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.7Hz), 8.21 (2H, d, J = 9.0Hz), 8.29 (2H, d, J = 9.0Hz).
REX 16		6-メチルピリジン-2-カルボン酸 (3.0 g) と 6-クロロヘキサントール (5.99 g) を用い、REX 13 と同様にして 6-ハイドロキシヘキシル 6-メチルピリジニル 2-コリネート (1.07 g) を得た。	NMR2: 1.35-1.52 (5H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.62-3.70 (2H, m), 4.41 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.33 (2H, q, J = 7.8Hz), 7.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 7.91 (2H, d, J = 7.8Hz).
REX 17		5-エトキシ-5-オキソペンタン酸 (3 mL) を DCM (60 mL) に溶かし、NaHCO3 (11.7 g) と 2-トリフルオロメチルアンモニウム 1-ヒドロジンスルフェート (11.8 g) と水 (60 mL) を加えて攪拌した。その後クロロメチル スルホプロパレート (4.9 mL) をゆっくりと加え、調整液にて攪拌した。反応終了後、有機層を分離して溶剤を蒸留し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (4-メキシロキシベンゾエート) によって精製して 4-クロロベンジル エチルカルバレート (3.2 g) を得た。	NMR2: 1.26 (3H, t, J = 7.1Hz), 2.00 (2H, sept, J = 7.3Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.3Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.71 (2H, s).
REX 18		(4-メキシロキシニル) マタノール (10.7 g) と 4-メチルピリジン-2-ヒドロキシベンゾエート (10 g) を DCM (200 mL) に溶かし、ピリジン (15.4 mL) と DMAP (0.86 g) を加えて室温にて攪拌した。反応終了後、反応液に 2H-HO を加えて攪拌した。有機層を分離し、さらに飽和食塩水で洗った。有機層を分離して溶剤を蒸留し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (4-メキシロキシベンゾエート) によって精製し、5-(4-メキシロキシ) オキシ-3,3-ジメチル-5-オキソペンタン酸 (13.4 g) を得た。	NMR2: 1.12 (6H, s), 2.45 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.60 (1H, s), 3.81 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.29 (2H, d, J = 6.8Hz).

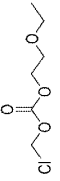
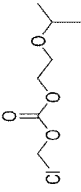
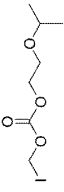
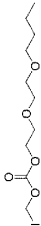
REX 19		REX 18 で合成した 5-(4-(4-メキシベンジルオキシ)-3-ジメチル-5-オキソペンテン-2-オン) (7.0 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にして 1-(クロロメチル)-5-(4-メキシベンジル)-3,3-ジメチルペンタンジオエート (3.38 g) を得た。	NMR2: 1.12 (6H, s), 2.45 (2H, s), 2.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 6.8Hz), 7.29 (2H, d, J = 6.8Hz).
REX 20		2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-カルボン酸 (1.8 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-カルボキシレート (1.7 g) を得た。	NMR2: 1.43 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.80-2.89 (1H, m), 4.04-4.16 (4H, m), 5.73 (2H, s).
REX 21		4-(ベンジルオキシ)-6-オキソヘキサン酸 (3 g) を MeCN (60 mL) に溶かし、CDI (2.47 g) を加えて室温にて 1 時間撹拌した。この溶液に 0.2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルメタノール (2 g) を加え、90℃にて 7 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣に AcOEt と水を加えて有機層を水で回流洗浄、有機層を分離して減圧濃縮した。得られた粗生成物をシラガ法クロマトグラフィー（ヘキサン/AcOEt）にて精製し、ベンジル (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルメタノール) アジベート (3.9 g) を得た。	NMR2: 1.40 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.62-1.73 (4H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.30-2.40 (4H, m), 3.71 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.74 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.97 (1H, d, J = 4.1Hz), 4.00 (1H, d, J = 4.1Hz), 4.17 (2H, d, J = 7.1Hz), 5.11 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m).
REX 22		REX 21 で合成したベンジル (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルメタノール) アジベート (3.8 g) を EtOH (40 mL) に溶かし、10% Pd/C (0.56 g) を加えて水素雰囲気下、室温にて 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を AcOEt と水で洗浄、有機層を分離して減圧濃縮した。得られた粗生成物をシラガ法クロマトグラフィー（ヘキサン/AcOEt）にて精製し、ベンジル (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルメタノール) アジベート (2.8 g) を得た。	NMR2: 1.40 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.65-1.74 (4H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.98 (1H, d, J = 4.0Hz), 4.01 (1H, d, J = 4.0Hz), 5.70 (2H, s).
REX 23		REX 22 で合成した 6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルメタキシ)-6-オキソヘキサン-5-イルメタノール アジベート (1.64 g) を得た。	NMR2: 1.40 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.65-1.74 (4H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.75 (1H, d, J = 5.8Hz), 3.98 (1H, d, J = 4.0Hz), 4.01 (1H, d, J = 4.0Hz), 5.70 (2H, s).

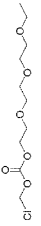
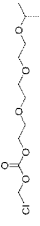
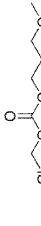
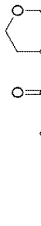
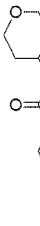
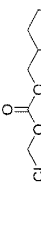
10-メキシ-10-オキソチカン酸 (3.0 g) を MeCN (100 mL) に懸濁し、インプロピルアミン (3.96 mL) と HOBT (5.31 g, WSC-HCl (6.65 g) を加えて室温にて終夜搅拌した。反応液を減圧濃縮し、AcOEt と水を加えて抽出操作を行った。有機層を水で回洗後、有機層を分溜して減圧濃縮し、メチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (3.6 g) を得た。	10-メキシ-10-オキソチカン酸 (3.0 g) を MeCN (100 mL) に懸濁し、インプロピルアミン (3.96 mL) と HOBT (5.31 g, WSC-HCl (6.65 g) を加えて室温にて終夜搅拌した。反応液を減圧濃縮し、AcOEt と水を加えて抽出操作を行った。有機層を水で回洗後、有機層を分溜して減圧濃縮し、メチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (3.6 g) を得た。	NMR2: 1.14 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.26-1.34 (8H, m), 1.58-1.64 (4H, m), 2.11 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.67 (3H, s), 4.10 (1H, sept, J = 6.6Hz), 5.23 (1H, b-s).
PREX 24 で合成した、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (5.05 g) を MeOH (50 mL) に溶かし、5N NaOH 水溶液 (13.9 mL) を加えて終夜室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮して MeOH を除去し、得られた水溶液を 5N HCl にて中和した。結晶が析出したのでこれをろ取して乾燥後、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカン酸 (5.35 g) を得た。	PREX 24 で合成した、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (5.05 g) を MeOH (50 mL) に溶かし、5N NaOH 水溶液 (13.9 mL) を加えて終夜室温にて攪拌した。反応液を減圧濃縮して MeOH を除去し、得られた水溶液を 5N HCl にて中和した。結晶が析出したのでこれをろ取して乾燥後、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカン酸 (5.35 g) を得た。	NMR2: 1.14 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.27-1.38 (8H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (2H, t, J = 7.4Hz), 4.09 (1H, sept, J = 6.6Hz), 5.31 (1H, b-s).
PREX 25 で合成した、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカン酸 (3.0 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.04 g) を得た。	PREX 25 で合成した、10-インプロピルアミノ-10-オキソチカン酸 (3.0 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.04 g) を得た。	NMR2: 1.14 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.26-1.35 (8H, m), 1.57-1.69 (4H, m), 2.11 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.38 (2H, t, J = 7.4Hz), 4.09 (1H, sept, J = 6.6Hz), 5.23 (1H, b-s), 5.70 (2H, s).
トチランジオイルクロライド (25 g) を DCM (450 mL) に溶かし、氷水浴中で 2-メキシエタノール (7.4 mL) の DCM 溶液 (50 mL) をゆっくりと滴下した。滴下終了後、その反応液を室温に冷却した。反応液を室温で 10 分間攪拌し、その後、その反応液を減圧濃縮した。得られた固体をメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.04 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.22 g) を得た。	トチランジオイルクロライド (25 g) を DCM (450 mL) に溶かし、氷水浴中で 2-メキシエタノール (7.4 mL) の DCM 溶液 (50 mL) をゆっくりと滴下した。滴下終了後、その反応液を室温に冷却した。反応液を室温で 10 分間攪拌し、その後、その反応液を減圧濃縮した。得られた固体をメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.04 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 10-インプロピルアミノ-10-オキソチカンエート (1.22 g) を得た。	NMR2: 1.20-1.38 (12H, m), 1.55-1.67 (4H, m), 2.30-2.38 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.23 (2H, t, J = 4.7Hz).
PREX 27 で合成した、12-メキシエチル-12-オキソチカン酸 (10 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にして 1-クロロメチル 12-メキシエチル 12-オキソチカンエート (1.22 g) を得た。	PREX 27 で合成した、12-メキシエチル-12-オキソチカン酸 (10 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にして 1-クロロメチル 12-メキシエチル 12-オキソチカンエート (1.22 g) を得た。	NMR2: 1.22-1.36 (12H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 2.36 (4H, sept, J = 7.9Hz), 3.39 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.23 (2H, t, J = 4.7Hz), 5.70 (2H, s).

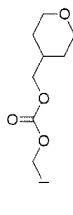
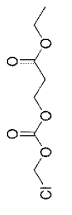
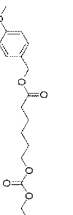
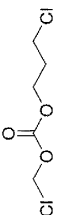
REX 29		(ベンジルオキシカルボニル)グリシン (8.5 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル ((ベンジルオキシカルボニル)グリナート (3.1 g) を得た。	NMR2: 1.44 (9H, s), 5.14 (2H, s), 5.26 (1H, brs), 5.75 (2H, s), 7.26-7.40 (5H, m).
REX 30		4-((ターシャリブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (3.0 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 4-((ターシャリブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート (3.3 g) を得た。	NMR2: 1.44 (9H, s), 1.85 (2H, sept, J = 7.1 Hz), 2.44 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.13-3.22 (2H, m), 4.61 (1H, brs), 5.71 (2H, s).
REX 31		2-アセトキシ安息香酸 (3.0 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 2-アセトキシベンゾエート (3.3 g) を得た。	NMR2: 2.38 (3H, s), 5.90 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.1 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz), 7.82 (1H, td, J = 7.6 Hz, 1.7 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz).
REX 32		2-メチルニコチン酸 (0.7 g) を用い、REX 17 の合成法と同様にしてクロロメチル 2-メチルニコチナート (4.67 g) を得た。	NMR2: 2.85 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.8 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.8 Hz).
REX 33		1. 乳剤 (2.45 g) のイソプロピルアルコール (50 mL) 溶液に、室温にて、塩化チオニル (5 mL) を加え、80℃にて 10時間撹拌させた。反応液を蒸留し、減圧を減圧し、AcOEt に溶解させたのち、飽和食塩水を加えた。AcOEt にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。Na2SO4 にて乾燥させ、蒸留した。イソブチル (S)-セビドロキシプロパノエート (1.87 g) を得た。	NMR2: 1.28 (6H, dd, J = 6.3 Hz, 2.5 Hz), 1.40 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.16-4.30 (1H, m), 5.05 (1H, hept, J = 6.3 Hz).
REX 34		1. 乳剤 (2.6 mL)、イソブチルアルコール (4.1 mL)、エトールエンルポン酸 (0.67 g) をトルエン (60 mL) に加え、120℃にて撹拌撹拌させた。反応液に飽和食塩水を加え、AcOEt にて洗いこみ、抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、Na2SO4 にて乾燥させ、蒸留した。減圧をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した (Hexane/AcOEt)。イソブチル (S)-2-エトキシプロパノエート (1.79 g) を得た。	NMR2: 0.95 (6H, dd, J = 6.7 Hz, 0.6 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.89-2.06 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 5.3 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 6.6 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 6.7 Hz), 4.16-4.36 (1H, m).

REX 35		α-エチル-γ-ブタノール (4.1 mL) と L-乳酸 (1.638 mL) を用い、REX 34 と同様にして 2-エチルブチル (S)-3-ヒドロキシプロパノエート (947 mg) を得た。	NMR2: 0.90 (6H, t, J=7.5Hz), 1.28–1.41 (4H, m), 1.42 (3H, d, J=6.9Hz), 1.49–1.62 (1H, m), 2.81 (1H, d, J=5.2Hz), 4.09 (1H, dd, J=10.5Hz, 5.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=10.8Hz, 5.9Hz), 4.18–4.38 (1H, m).
REX 36		α-エトキシエタノール (10 mL) と L-乳酸 (3 mL) を用い、REX 34 と同様にして 2-エトキシエチル (S)-3-ヒドロキシプロパノエート (3.1 g) を得た。	NMR2: 1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 1.43 (3H, d, J=6.9Hz), 2.81 (1H, d, J=5.3Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0Hz), 3.65–3.76 (2H, m), 4.28–4.35 (3H, m).
REX 37		2,2-ジメチルプロpan-1-オール (1 mL) と NaHCO ₃ (2.65 g) と 2-ブチルアルミニウムジクロロヒドレート (0.271 g) を DCM (20 mL) H ₂ O (20 mL) の混合溶液に加え、クロロホルム層クロロメチル (1 mL) を加え、室温で攪拌し、反応液を水層に抽出し、水層に抽出した。抽出液を乾燥剤で乾燥し、減圧で蒸留した。得られた 2-ブチルアルミニウムジクロロヒドレートを 2-ブチルアルミニウムジクロロヒドレート (1.18 g) を得た。	NMR2: 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.19 (6H, s), 1.80 (2H, q, J=7.5Hz), 5.72 (2H, s).
REX 38		REX 37 で合成したクロロメチル 2,2-ジメチルブタノエート (1.18 g) に MeCN (10 mL) と NaI (2.1 g) を加え、室温で攪拌し、反応液を水層に抽出し、水層に抽出した。抽出液を乾燥剤で乾燥し、減圧で蒸留した。得られた 2-ブチルアルミニウムジクロロヒドレートを 2-ブチルアルミニウムジクロロヒドレート (1.48 g) を得た。	NMR2: 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 1.16 (6H, s), 1.59 (2H, q, J=7.5Hz), 5.93 (2H, s).
REX 39		2,2-ジメチルブタノエート (10 mL) とクロロホルム層クロロメチル (9.3 mL) を用い、REX 37 と同様にしてクロロメチル 2,2-ジメチルブタノエート (1.15 g) を得た。	NMR2: 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20 (6H, s), 1.26 (2H, t, J=7.3Hz), 1.48–1.57 (2H, m), 5.72 (2H, s).
REX 40		1-アダムantanカルボン酸 (2 g) とクロロホルム層クロロメチル (1.34 mL) を用い、REX 37 と同様にしてクロロメチル 2,2-ジメチルブタノエート (1.15 g) を得た。	NMR2: 1.65–1.79 (6H, m), 1.89–1.94 (6H, m), 2.00–2.08 (3H, m), 5.71 (2H, s).
REX 41		3-ヒドロキシプロpan-1-オール (1.7 g) を用い、REX 43 と同様にして 3-(7-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[1,2-b]オキサゾール)プロpan-1-オール (2.2 g) を得た。	NMR2: 1.47–1.66 (4H, m), 1.63–1.88 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=6.3Hz), 3.48–3.57 (1H, m), 3.72 (1H, d, J=10.1Hz, 6.3Hz), 3.82–3.92 (1H, m), 4.01 (1H, t, J=10.1Hz, 6.2Hz), 4.65 (1H, dd, J=4.2Hz, 2.8Hz).

REX 42		REX 42 で合成した 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシプロピオン酸 (2.2 g) とクロロホルムを混合クロロメチル (1.66 mL) を用い、REX 37 と同様にしてクロロメチル 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシプロピオン酸 (2.6 g) を得た。	NMR2: 1.45–1.88 (6H, m), 2.70 (2H, t, J=6.3Hz), 3.47–3.59 (1H, m), 3.72 (1H, dt, J=10.1Hz, 6.3Hz), 3.80–3.89 (1H, m), 4.03 (1H, dt, J=10.1Hz, 6.2Hz), 4.64 (1H, dd, J=4.0Hz, 2.9Hz), 5.67–5.79 (2H, m).
REX 43		6-ヒドロキシヘキサノール (2 mL) の DOM (120 mL) 溶液に、PPTS (0.308 g) と DHP (1.7 mL) を加え、終液を調製させた。反応系に H ₂ O、最終投量を加え、DOM にて抽出した。有機物を飽和食塩水にて洗浄し、Na ₂ SO ₄ にて乾燥させ、蒸留した。80°C にて、3 時間精留させた。反応液を濃縮し、残渣を DOM に溶解し、水層にフェニルメチルケトンと有機性溶媒を加え、As ₂ O ₃ にて抽出した。有機物を Na ₂ SO ₄ にて乾燥させ、蒸留した。6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシヘキサノール (2.7 g) を得た。	NMR2: 1.37–1.48 (2H, m), 1.48–1.76 (9H, m), 1.76–1.89 (1H, m), 2.37 (2H, t, J=5.8Hz), 3.59 (1H, dt, J=10.1Hz, 6.0Hz), 3.46–3.56 (1H, m), 3.64 (1H, dt, J=9.6Hz, 6.1Hz), 3.61–3.92 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J=4.5Hz, 2.6Hz).
REX 44		REX 43 で合成した 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシヘキサノール (2.7 g) とクロロホルムを混合クロロメチル (1.69 mL) を用い、REX 37 と同様にしてクロロメチル 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシヘキサノール (3.1 g) を得た。	NMR2: 1.35–1.48 (2H, m), 1.48–1.76 (9H, m), 1.76–1.88 (1H, m), 2.40 (2H, t, J=5.8Hz), 3.59 (1H, dt, J=10.1Hz, 6.0Hz), 3.46–3.56 (1H, m), 3.74 (1H, dt, J=9.6Hz, 6.1Hz), 3.61–3.91 (1H, m), 4.37 (1H, dd, J=4.6Hz, 2.7Hz), 5.70 (2H, s).
REX 45		テトラヒドロピラン-4-カルボキシ酸 (5 g) とクロロホルムを混合クロロメチル (5 mL) を用い、REX 37 と同様にしてクロロメチル 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート) (2.76 g) を得た。	NMR2: 1.72–1.93 (4H, m), 2.63 (1H, t, J=10.8Hz, 4.5Hz), 3.38–3.60 (2H, m), 3.91–4.02 (2H, m), 5.73 (2H, s).
REX 46		REX 45 で合成したクロロメチル 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート) (1 g) と NaI (1 g) を用い、REX 38 と同様にしてヨードメチル 4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート) (647 mg) を得た。	NMR2: 1.71–1.92 (4H, m), 2.52–2.69 (1H, m), 3.38–3.60 (2H, m), 3.97 (2H, dt, J=11.8Hz, 3.7 Hz), 5.94 (2H, s).
REX 47		2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル酸 (5 g) とクロロホルムを混合クロロメチル (5 mL) を用い、REX 38 と同様にしてクロロメチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチルプロパノエート (3.8 g) を得た。	NMR2: 1.43 (9H, s), 1.51 (6H, s), 4.91 (1H, s), 5.75 (2H, s).

REX 48		1,9-ブレンジンオール (6 mL) の DCM (50 mL) 溶液に、水浴下、ピリジン (2 mL) を加え、そこにクロロホルムクロロメチルエーテル (2 mL) を加えて、溶液を室温で攪拌した。その後、Na2SO4 に 1N HCl 水溶液を加え、DOM にて抽出した。有機層を H2O にて洗浄し、Na2SO4 にて乾燥させ、濃縮した。中間体 (2.4 g) の DCM (100 mL) 溶液に、室温にて、PPHS (0.452 g) と DHP (2.5 mL) を加え、蒸気浴下で攪拌した。反応系に H2O 飽和食塩水を加え、DOM にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した (Hexane/AcOEt 3/1) として、REX 48 (2.0 g) を得た。	NMR2: 1.46–1.65 (4H, m), 1.65–1.87 (2H, m), 1.92–2.07 (2H, m), 3.43–3.56 (2H, m), 3.74–3.90 (2H, m), 4.36 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.56 (1H, dd, J=4.4 Hz, 2.8 Hz), 5.73 (2H, s)
REX 49		2-エトキシエタノール (2.5 mL) の DCM (50 mL) 溶液に、水浴下、クロロホルムクロロメチルエーテル (2 mL) を加え、そこにクロロホルムクロロメチルエーテル (2 mL) を加えて、溶液を室温で攪拌した。その後、Na2SO4 に 1N HCl 水溶液を加え、DOM にて抽出した。有機層を H2O にて洗浄し、濃縮した。クロロメチル (2-エトキシエタノール) カーボネート (4 g) を得た。	NMR2: 1.22 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.54 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.66–3.71 (2H, m), 4.33–4.40 (2H, m), 5.74 (2H, s)
REX 50		エチレンジグリコールモノイソプロピルエーテル (6 mL) とクロロホルムクロロメチルエーテル (4 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (3.9 g) を得た。	NMR2: 1.17 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.55–3.67 (1H, m), 3.63–3.70 (2H, m), 4.31–4.38 (2H, m), 5.74 (2H, s)
REX 51		REX 50 で合成したクロロメチル (2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (8.9 g) と NaI (9 g) を用い、REX 38 と同様にしてヨードメチル (2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (12.6 g) を得た。	NMR2: 1.17 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.56–3.70 (3H, m), 4.30–4.37 (2H, m), 5.96 (2H, s)
REX 52		ジエチレンジグリコールモノエタノール (3.6 mL) とクロロホルムクロロメチルエーテル (2 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (2-2-エトキシエタノール) カーボネート (5.06 g) を得た。	NMR2: 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.57–3.63 (2H, m), 3.63–3.69 (2H, m), 3.74–3.80 (2H, m), 4.35–4.42 (2H, m), 5.73 (2H, s)
REX 53		ジエチレンジグリコールモノイソプロピルエーテル (6.8 mL) とクロロホルムクロロメチルエーテル (3 mL) を用い、REX 48 と同様にして 2-(2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (8 g) を得た。	NMR2: 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30–1.43 (2H, m), 1.51–1.63 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.56–3.61 (2H, m), 3.62–3.69 (2H, m), 3.72–3.79 (2H, m), 4.34–4.41 (2H, m), 5.73 (2H, s)
REX 54		REX 53 で合成した 2-(2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (3.9 g) と NaI (10 g) を用い、REX 38 と同様にして 2-(2-イソプロポキシエタノール) カーボネート (12.29 g) を得た。	NMR2: 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.30–1.43 (2H, m), 1.51–1.63 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.56–3.61 (2H, m), 3.62–3.67 (2H, m), 3.73–3.77 (2H, m), 4.33–4.41 (2H, m), 5.95 (2H, s)

REX 55		トリエチレングリコールモノエチルエーテル (5 mL) とクロロ酢酸クロロメチル (2 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (2-エトキシエトキシエチル) カーボネート (4.9 g) を得た。	NMR2: 1.2 (3H, t, J=7.0Hz), 3.53 (2H, q, J=7.0Hz), 3.57-3.62 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.67 (4H, s), 3.72-3.79 (2H, m), 4.34-4.41 (2H, m), 5.73 (2H, s).
REX 56		トリエチレングリコールモノイソプロピルエーテル (5 mL) とクロロ酢酸クロロメチル (2 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (2-イソプロポキシエトキシエチル) カーボネート (5.79 g) を得た。	NMR2: 1.16 (6H, d, J=6.1Hz), 3.54-3.70 (6H, m), 3.67 (4H, s), 3.72-3.79 (2H, m), 4.34-4.41 (2H, m), 5.73 (2H, s).
REX 57		トリエチレングリコールモノブチルエーテル (5 mL) とクロロ酢酸クロロメチル (2 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (2-イソプロポキシエトキシエチル) カーボネート (5.27 g) を得た。	NMR2: 0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.29-1.43 (2H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=6.7Hz), 3.54-3.61 (2H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 3.66 (4H, s), 3.72-3.79 (2H, m), 4.34-4.41 (2H, m), 5.73 (2H, s).
REX 58		3-メトキシ-1-プロパンオール (5 mL) とクロロ酢酸クロロメチル (4 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (3-メトキシプロピル) カーボネート (8.04 g) を得た。	NMR2: 1.90-2.05 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=6.1Hz), 4.33 (2H, t, J=6.4Hz), 5.73 (2H, s).
REX 59		デトクロ-4-ピラニール (3.9 g) とクロロ酢酸クロロメチル (3 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (デトクロ-2H-ピラニール) カーボネート (6.49 g) を得た。	NMR2: 1.70-1.84 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 3.55 (2H, ddd, J=11.8Hz, 8.8Hz, 3.1Hz), 3.89-4.00 (2H, m), 4.81 (1H, t, J=8.5Hz, 4.1Hz), 5.74 (2H, s).
REX 60		REX 58 で合成したクロロメチル (デトクロ-2H-ピラニール) カーボネート (1 g) と NaI (1.39 g) を得た。	NMR2: 1.69-1.84 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.90 (1H, t, J=8.5Hz, 4.1Hz), 5.96 (2H, s).
REX 61		デトクロ-4-メチル (4.1 g) とクロロ酢酸クロロメチル (2.8 mL) を用い、REX 48 と同様にしてクロロメチル (デトクロ-2H-ピラニール) カーボネート (7.1 g) を得た。	NMR2: 2.8-1.47 (2H, m), 1.69-1.70 (2H, m), 1.91-2.07 (1H, m), 3.46 (2H, t, J=11.8Hz, 2.1Hz), 3.96-4.04 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.7Hz), 5.73 (2H, s).

REX 62		REX 61 で合成したクロロメチル 3-((4-クロロベンゾイル)オキシ)プロパノエート (1.6 g) と NaI (1 g) を用い、REX 38 と同様にしてヨードメチル 3-((4-クロロベンゾイル)オキシ)プロパノエート (1.34 g) を得た。	NMR2: 1.31-1.46 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.80-2.07 (1H, m), 3.40 (2H, t, J=11.9Hz, 2.2Hz), 3.95-4.04 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.7Hz), 5.96 (2H, s).
REX 63		3-ヒドロキシプロパン酸エチル (5 g) とクロロベンゾイルクロロメチル (3.6 mL) を用い、REX 49 と同様にしてエチル 3-((クロロベンゾイル)オキシ)プロパノエート (8.4 g) を得た。	NMR2: 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.72 (2H, t, J=6.3Hz), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 4.50 (2H, t, J=6.3Hz), 5.73 (2H, s).
REX 64		6-ヒドロキシヘキサノ酸エチル (4.2 mL) とクロロベンゾイルクロロメチル (5 mL) を用い、REX 49 と同様にしてエチル 6-((クロロベンゾイル)オキシ)ヘキサノエート (5.4 g) を得た。	NMR2: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.36-1.49 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 2.31 (2H, t, J=7.4Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.23 (2H, t, J=6.8Hz), 5.73 (2H, s).
REX 65		4-メトキシベンジル 6-ヒドロキシヘキサノエート (5 g) とクロロベンゾイルクロロメチル (1.3 mL) を用い、REX 49 と同様にして 4-メトキシベンジル 6-((クロロベンゾイル)オキシ)ヘキサノエート (3.6 g) を得た。	NMR2: 1.34-1.46 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m).
REX 66		1H-インダノール-3-カルボン酸 (4.0 g) をアセトン (100 mL) に懸濁し、5N-NaOH (18.5 mL) と 4-メトキシベンジル 6-ヒドロキシヘキサノエート (5 g) を加えて攪拌した。反応混合物は黄色になり、濃縮された。濃縮液を水で希釈し、pH 7 に調整し、水で洗浄した。得られた粗品を中圧液体クロマトグラフィー (COM-MeCN) にて精製し、1-((4-メトキシベンジル)ヒンダノール-3-カルボン酸 (4.0 g) を得た。	NMR2: 3.28 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=5.4Hz), 4.67 (2H, t, J=5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.36 (1H, t, J=6.1Hz, 0.8Hz), 7.47 (1H, t, J=6.8Hz, 1.0Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8Hz, 0.8Hz), 8.23 (1H, d, J=8.2Hz, 1.0Hz).
REX 67		3-クロロ-1-プロパンオール (2 mL) とクロロベンゾイルクロロメチル (2.5 mL) を用い、REX 49 と同様にしてクロロメチル 3-((クロロベンゾイル)オキシ)プロパノエート (4.33 g) を得た。	NMR2: 2.1-2.23 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=6.3Hz), 4.40 (2H, t, J=6.0Hz), 5.74 (2H, s).

[0158] 得られた各化合物を、以下の各試験例に用いた。なお、参考例 3 及び 4 の化合物は、それぞれ、上記特許文献 2（国際公開第 2013/035892

号)の実施例58及び706に記載される化合物である。

[0159] HL-60細胞を用いた細胞毒性試験

(1) 細胞培養

HL-60細胞株(Human acute promyelocytic leukemia)を20% Fetal Bovine Serum (FBS)含有RPMI1640を用いて37℃, 95% 大気/5% CO₂存在下で維持培養した。評価前に10 nM Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)存在下で約72時間前培養し、マクロファージ様に分化誘導した。

[0160] (2) 評価化合物処置

評価化合物をDMSOに溶解し、30 mmol/L溶液(あるいは懸濁液)とした。各DMSO溶液を2% FBS含有RPMI1640で100倍希釈し(化合物終濃度: 300 μmol/L), 処置液とした。分化HL-60細胞の培養上清を除去し、各処置液を添加して約24時間培養後、細胞毒性評価を行なった。陽性対照化合物としてイヌ皮下投与時刺激性がみられた参考例3化合物を用い、陰性対照化合物として皮下注射製剤が上市されているリスペリドンを用いた。

[0161] (3) 細胞毒性評価

市販キット(Cytotoxicity LDH Assay Kit-WST, Dojindo)及びプレートリーダー(TECAN infinite M1000)を用いて、約24時間細胞に曝露した処置液中の乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定した。得られた測定値を用いて無処置群を0%, 細胞溶解バッファー処置群を100%とし、各評価化合物処置群の細胞毒性(%)を算出して比較値とした。試験はトリプリケートとして、各3ウェルで実施し、平均値を採用値とした。なお、陽性対照化合物処置群で明らかな細胞毒性が認められ、陰性対照化合物処置群でほとんど細胞毒性が認められないことを試験成立条件とした。

[0162] (4) 試験結果(考察)

下記表に細胞毒性(%)の試験結果を示した。

[0163]

[表4]

評価化合物	評価化合物結果	陰性対照 (リスベリドン)	陽性対照(参考例3化合物)
EX 1, EX 2	-7	9	44
EX 3	-7	8	38
EX 4	-5	8	38
EX 5	-4	21	45
EX 6	16	21	45
EX 7	-4	21	45
EX 8	15	21	45
EX 9	-2	21	45
EX 10	-6	15	44
EX 11	16	15	44
EX 12	-7	21	45
EX 13	-5	21	45
EX 14	-10	15	44
EX 15	3	15	44
EX 16	17	15	44
EX 17	8	15	44
EX 18	8	15	44
EX 19	16	15	44
EX 24	10	16	58
EX 26	-5	16	58
EX 28	-8	26	53
EX 29	-4	26	53
EX 30	14	7	44
EX 31	-8	26	53
EX 32	5	16	52
EX 33	-7	16	52
EX 34	-10	16	52
EX 35	-9	16	52
EX 36	-10	26	53
EX 38	0	7	35
EX 39	2	7	35
EX 40	-5	16	43
EX 41	-3	9	39
EX 42	8	16	43
EX 43	-6	16	43
EX 44	-8	16	58
EX 45	3	7	35
EX 46	14	7	35
EX 47	-5	8	39
EX 48	-9	7	44
EX 49	-7	16	58
EX 50	-8	16	58
EX 51	-9	16	43
EX 52	-1	8	44
EX 53	-3	7	35
EX 54	-10	8	44

EX 55	-7	21	45
EX 56	-6	16	43
EX 57	4	9	39
EX 59	1	16	43
EX 60	16	7	35
EX 61	5	16	52
EX 62	3	7	35
EX 64	9	7	35
EX 66	-2	9	39
EX 67	1	7	44
EX 68	-6	26	53
EX 70	-7	9	49
EX 71	-9	26	53
EX 74	-1	8	39
EX 77	6	9	49
EX 80	7	9	49
EX 81	8	26	53
EX 82	-2	9	49
EX 83	-5	16	43
EX 84	1	12	39
EX 90	-6	9	49
EX 91	17	9	49
EX 92	-7	21	45
EX 93	-6	16	43
EX 94	-8	16	58
EX 95	-4	16	52
EX 96	12	16	43
EX 97	-2	16	43
EX 98	-8	16	52
EX 99	-6	16	52
EX 100	-3	7	35
EX 101	16	9	39
EX 102	16	9	39
EX 103	3	8	39
EX 104	-5	7	44
EX 105	-6	8	44
EX 106	10	8	44
EX 107	-6	8	44
EX 108	-7	8	44
EX 110	-3	7	35
EX 111	0	9	39
EX 112	-7	16	52
EX 113	10	9	39
EX 114	14	7	35
EX 116	-9	16	58
EX 117	-7	16	52
EX 118	-8	16	58

EX 119	2	7	44
EX 120	13	8	39
EX 123	-8	16	58
EX 125	-7	7	44
EX 126	-7	7	44
EX 127	0	8	39
EX 128	2	9	49
EX 129	-4	21	45
EX 130	1	21	45
EX 131	10	7	44
EX 132	-7	21	45
EX 133	-5	21	45
EX 134	-7	21	45
EX 135	-4	21	45
EX 136	-9	26	53
EX 137	-8	26	53
EX 138	-7	26	53
EX 139	-4	21	45
EX 140	9	7	44
EX 141	19	8	39
EX 142	8	8	39
EX 143	-5	26	53
EX 144	18	21	45
EX 145	-9	7	44
EX 146	1	9	49
EX 147	-6	9	49
EX 148	-5	15	44
EX 149	-3	15	44
EX 150	10	16	58
EX 151	-6	9	49
EX 152	-10	16	58
EX 153	-7	16	52
EX 154	4	16	52
EX 155	-3	21	45
EX 156	-9	7	44
EX 157	-4	8	44
EX 158	-3	9	39
EX 159	-1	9	39
EX 160	9	9	49
REX 4 (対照化合物)	83	9	44

[0164] 上記表における実施例化合物はいずれも陰性対照であるリスペリドンと同等以下の細胞毒性であった。また、4級アンモニウム化合物である参考例4化合物 (REX 4) は陽性対照に設定した参考例3化合物 (REX 3) よりも強い細胞毒性を示した。このことから、実施例化合物が参考例4化合物よりも細胞毒性が低いことが示された。

[0165] ブレクスピプラゾールへの変換確認試験

バッファー中における評価化合物からブレクスピプラゾールへの変換（すなわち評価化合物の安定性）について評価した。

[0166] 実施例 1 化合物は 10 mmol/L になるようにアセトニトリル／水（1 : 1, v / v）に溶解し、さらにアセトニトリル／水（1 : 1, v / v）で 100 μ mol/L に希釈して使用した。

[0167] またその他の実施例化合物および参考例 5～7 化合物は、次に述べる化合物を除き、それぞれ 10 mmol/L になるように DMSO に溶解し、さらにアセトニトリルで 100 μ mol/L に希釈して使用した。

実施例 52、95、96、117、130（EX 52、EX 95、EX 96、EX 117、EX 130）化合物については、アセトニトリル／水（8 : 2, v / v）で 10 mmol/L に溶解し、さらにアセトニトリルで 100 μ mol/L に希釈して使用した。

実施例 97（EX 97）化合物については、アセトニトリル／水（8 : 2, v / v）で 10 mmol/L に溶解し、さらにアセトニトリル／水（8 : 2, v / v）で 100 μ mol/L に希釈して使用した。

実施例 15、116（EX 15、EX 116）化合物については、DMSO で 1 mmol/L に溶解し、さらにアセトニトリルで 100 μ mol/L に希釈して使用した。

[0168] これら評価化合物溶液は用時調製した。

[0169] 反応は各組成の最終濃度が下記になるように反応溶液を調製して実施した。また、試験はデュプリケートで実施した。

[0170] 組成	最終濃度
トリス塩酸緩衝液(pH 7.5)	50 mmol/L
塩化マグネシウム	5 mmol/L
評価化合物溶液	1 μ mol/L

[0171] 実施例 1～8、10～19、26～27、37、50、87～89、91、116、121、123、150、151 化合物（EX 1～8、10～19、26～27、37、50、87～89、91、116、121、123、

150、151)、及び、参考例5～7化合物(REX5～7)については、評価化合物非添加の反応溶液(198 μ l)を37℃で3分間プレインキュベーション後、評価化合物溶液(2 μ l)を添加して攪拌後に37℃で反応を開始した。反応開始の0分後又は60分後に内部標準物質を含むアセトニトリル/イソプロパノール(4:1, v/v)からなる反応停止液(1000 μ l)を添加・攪拌して反応を停止した。ただし、0分反応試料(198 μ l)は反応停止液(1000 μ l)を加えた後に評価化合物(2 μ l)を添加して調製した。反応停止後のサンプルを測定用試料とした。同組成の検量線用試料(評価化合物及びブレクスピプラゾールの最終濃度:0.01, 0.1, 1 μ mol/L、ただし評価化合物のみ0分反応試料を1 μ mol/Lの検量線用試料としても兼用した)を調製した。

実施例24～25、28～29、32～36、40～49、51～60、62～64、66～77、80～86、90、92～111、113、115、117～120、122、124～130、132～147、152～160化合物(EX24～25、28～29、32～36、40～49、51～60、62～64、66～77、80～86、90、92～111、113、115、117～120、122、124～130、132～147、152～160)については、評価化合物非添加の反応溶液(148.5 μ L)を37℃で3分間プレインキュベーション後、評価化合物溶液(1.5 μ L)を添加して攪拌後に37℃で反応を開始した。反応開始の0分後又は60分後に内部標準物質を含むアセトニトリル/イソプロパノール(4:1, v/v)からなる反応停止液(600 μ L)を添加・攪拌して反応を停止した。ただし、0分反応試料(148.5 μ L)は反応停止液(600 μ L)を加えた後に評価化合物(1.5 μ L)を添加して調製した。反応停止後のサンプルを測定用試料とした。同組成の検量線用試料(評価化合物及びブレクスピプラゾールの最終濃度:0.01, 0.1, 1 μ mol/L、ただし評価化合物のみ0分反応試料を1 μ mol/Lの検量線用試料としても兼用した)を調製した。

[0172] 実施例1～8、10～19、26～27、37、50、87～89、91、116、121、123、150、151化合物（EX1～8、10～19、26～27、37、50、87～89、91、116、121、123、150、151）、及び、参考例5～7化合物（REX5～7）については、得られた測定用試料及び検量線用試料を遠心分離し、上清を適宜アセトニトリル／イソプロパノール（4：1， v/v ）の混液で希釈して液体クロマトグラフータンデム型質量分析装置（HPLC：島津製作所 Prominence UFLCシステム、MS：SCIEX API4000）に注入して評価化合物、ブレクスピプラゾール及び内部標準物質を測定した。

実施例24～25、28～29、32～36、40～49、51～60、62～64、66～77、80～86、90、92～111、113、115、117～120、122、124～130、132～147、152～160化合物（EX24～25、28～29、32～36、40～49、51～60、62～64、66～77、80～86、90、92～111、113、115、117～120、122、124～130、132～147、152～160）については、得られた測定用試料及び検量線用試料を遠心分離し、上清を適宜、超純水及びアセトニトリル／イソプロパノール（4：1， v/v ）の混液を用いて超純水の割合が20%となるように希釈した測定サンプルを液体クロマトグラフータンデム型質量分析装置（HPLC：島津製作所 Prominence UFLCシステム、MS：SCIEX Triple Quad 4500）に注入して評価化合物、ブレクスピプラゾール及び内部標準物質を測定した。

イオン化はエレクトロスプレーイオン化法を陽イオン化検出法で行い、設定したプリカーサーイオン及びプロダクトイオンを用いた選択反応検出法を使用した。なお、内部標準物質には、ブレクスピプラゾールの重水素体（Brexiprazole-d8）等を用いた。0分反応試料及び60分反応試料中の評価化合物の残量とブレクスピプラゾールの生成量を計算した。

[0173] 0分反応試料と60分反応試料中の評価化合物の残量の差分をとり、60

分間反応試料中の減少量を計算した。この評価化合物の変化量をもとに評価化合物のバッファー中の安定性について評価した。

[0174] 60分反応試料中のブレクスピプラゾールの生成量から60分間反応試料中のブレクスピプラゾールへの変換を評価した。0分反応試料中にブレクスピプラゾールが検出された場合には、0分反応試料と60分反応試料中のブレクスピプラゾールの生成量の差分をとり、60分間反応試料中の増加量を計算した。このブレクスピプラゾールの変化量をもとに評価化合物のバッファー中の安定性について評価した。

[0175] 下記表に試験結果を示した。評価化合物の減少濃度 ($\mu\text{mol/L}$) 及びブレクスピプラゾール生成濃度 ($\mu\text{mol/L}$) はデュプリケートで試験し、平均値を採用した。

[0176]

[表5]

評価化合物	評価化合物の減少濃度 (μ M)	Brexpiprazole生成濃度 (μ M)
EX 1, EX 2	0.00	0.00
EX 3	0.01	0.00
EX 4	0.02	0.00
EX 5	0.07	0.00
EX 6	-0.11	0.00
EX 7	-0.06	0.00
EX 8	0.07	0.01
EX 10	-0.02	0.00
EX 11	0.03	0.00
EX 12	0.02	0.00
EX 13	0.03	0.00
EX 14	0.08	0.00
EX 15	0.00	0.00
EX 16	0.01	0.00
EX 17	0.07	0.00
EX 18	-0.01	0.00
EX 19	-0.07	0.00
EX 24	-0.11	0.00
EX 25	-0.01	0.00
EX 26	0.05	0.00
EX 27	0.00	0.00
EX 28	-0.07	-0.01
EX 29	-0.01	0.00
EX 32	0.01	0.00
EX 33	0.00	0.00
EX 34	0.01	0.00
EX 35	-0.02	0.00
EX 36	-0.04	0.00
EX 37	0.06	0.00
EX 40	0.06	0.00
EX 41	0.07	0.00
EX 42	0.03	0.00
EX 43	0.12	0.00
EX 44	-0.05	0.00
EX 45	0.07	0.00
EX 46	0.04	0.00
EX 47	0.00	0.00
EX 48	-0.03	0.00

EX 49	0.05	0.00
EX 50	0.01	0.00
EX 51	0.05	0.00
EX 52	-0.04	0.00
EX 53	0.06	0.00
EX 54	0.14	0.00
EX 55	0.07	0.00
EX 56	0.04	0.00
EX 57	0.09	0.00
EX 58	0.04	0.00
EX 59	0.05	0.00
EX 60	0.09	0.00
EX 62	0.18	0.00
EX 63	0.02	0.00
EX 64	0.03	0.00
EX 66	0.17	0.00
EX 67	0.09	0.00
EX 68	0.09	0.00
EX 69	-0.01	0.00
EX 70	0.00	0.00
EX 71	0.10	0.00
EX 72	0.15	0.00
EX 73	0.13	0.00
EX 74	0.05	0.00
EX 75	0.07	0.00
EX 76	0.00	0.00
EX 77	0.11	0.00
EX 80	0.17	0.00
EX 81	-0.03	0.00
EX 82	0.02	0.00
EX 83	0.07	0.00
EX 84	0.01	0.00
EX 85	0.04	0.00
EX 86	0.05	0.00
EX 87	0.00	0.00
EX 88	-0.01	0.00
EX 89	-0.07	0.00
EX 90	-0.03	0.00
EX 91	0.12	0.00

EX 92	0.11	0.00
EX 93	-0.01	0.00
EX 94	-0.07	0.00
EX 95	-0.01	0.00
EX 96	0.03	0.00
EX 97	0.09	0.00
EX 98	-0.02	0.00
EX 99	0.00	0.00
EX 100	0.05	0.00
EX 101	0.08	0.00
EX 102	0.07	0.00
EX 103	-0.01	0.00
EX 104	0.20	0.00
EX 105	0.05	0.00
EX 106	0.07	0.00
EX 107	0.07	0.00
EX 108	0.08	0.00
EX 109	-0.02	0.00
EX 110	0.07	0.00
EX 111	0.02	0.00
EX 113	0.16	0.00
EX 115	0.05	0.00
EX 116	0.09	0.00
EX 117	0.05	0.00
EX 118	0.06	0.00
EX 119	0.14	0.00
EX 120	0.05	0.00
EX 121	0.09	0.00
EX 122	0.05	0.00
EX 123	-0.11	0.00
EX 124	0.10	0.00
EX 125	0.13	0.00
EX 126	0.16	0.00
EX 127	0.04	0.00
EX 128	-0.03	0.00
EX 129	0.09	0.00
EX 130	-0.02	0.00
EX 132	0.13	0.00
EX 133	0.14	0.00

EX 134	0.07	0.00
EX 135	0.07	0.00
EX 136	0.00	0.00
EX 137	0.09	0.00
EX 138	0.09	0.00
EX 139	0.12	0.00
EX 140	-0.02	0.00
EX 141	0.02	0.00
EX 142	-0.07	0.00
EX 143	0.05	0.00
EX 144	0.12	0.00
EX 145	0.03	0.00
EX 146	0.11	0.00
EX 147	0.07	0.00
EX 150	0.11	0.00
EX 151	-0.01	0.00
EX 152	0.01	0.00
EX 153	-0.01	0.00
EX 154	0.02	0.00
EX 155	0.16	0.00
EX 156	0.17	0.00
EX 157	0.08	0.00
EX 158	0.07	0.00
EX 159	0.06	0.00
EX 160	-0.01	0.00
REX 5 (対照化合物)	0.20	0.26
REX 6 (対照化合物)	0.22	0.21
REX 7 (対照化合物)	0.27	0.24

[0177] [考察]

実施例化合物は対照化合物（参考例 5、参考例 6、参考例 7）と同じ 4 級アンモニウム化合物であるが、バッファー中で安定であり、ブレクスピプラゾールに変換しない。一方、対照化合物は明らかにブレクスピプラゾールへ分解することが認められる。このことより、本願実施例化合物は製剤化する上で安定であり、ブレクスピプラゾールのプロドラッグとして安定に取り扱える可能性が示された。

[0178] 実施例 1 化合物の医薬組成物の調製－1

（実施例 A）（1. 25 mg / mL 実施例 1 化合物溶液製剤）

10% ジメチルスルホキシドおよび0.09% ポリソルベート80を含有するリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）に対して、実施例1化合物を1.25 mg/mLの濃度で溶解した。

（実施例B）（0.5 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）
最終調製量の約8割の注射用水を秤取し、D-マンニトール及びリン酸一ナトリウム・一水和物を添加して攪拌溶解させた。そこに実施例1化合物を添加し、攪拌して分散させた。1 M水酸化ナトリウム溶液を少しずつ加えて実施例1化合物を溶解し、pHを8.0に調整した。最終調製量になるように不足分の注射用水を加えた後、ろ過フィルター（0.2 μm, PVDF膜）で無菌ろ過した。下表に1mL当たりの組成を示す。

[表6]

実施例B（0.5 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）の組成		
成分名	配合目的	1mLあたりの組成量
実施例1化合物*	主薬	0.5 mg
D-マンニトール	等張化剤	45.0 mg
リン酸一ナトリウム・一水和物	pH緩衝剤	1.38 mg
水酸化ナトリウム	pH調節剤	q. s. to pH 8.0
注射用水	溶剤	q. s. to 1.0 mL

*無水物換算

（実施例C）（5.0 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）
最終調製量の約8割の注射用水を秤取し、D-マンニトール及びリン酸一ナトリウム・一水和物を添加して攪拌溶解させた。そこに実施例1化合物を添加し、攪拌して分散させた。1M水酸化ナトリウム溶液を少しずつ加えて実施例1化合物を溶解し、pHを8.9に調整した。最終調製量になるように不足分の注射用水を加えた後、ろ過フィルター（0.2 μm, PVDF膜）で無菌ろ過した。下表に1mL当たりの組成を示す。

[表7]

実施例C（5.0 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）の組成		
成分名	配合目的	1mLあたりの組成量
実施例1化合物*	主薬	5.0 mg
D-マンニトール	等張化剤	45.0 mg
リン酸一ナトリウム・一水和物	pH緩衝剤	1.38 mg
水酸化ナトリウム	pH調節剤	q. s. to pH 8.9
注射用水	溶剤	q. s. to 1.0 mL

*無水物換算

[0179] 実施例Aの医薬組成物の評価

実施例Aの医薬組成物（1.25 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）を雄性ラットに皮下投与し、実施例1化合物及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より7週齢で購入し、予備飼育後に実験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1ケージ当たりの匹数3匹、温度：23±2℃、湿度：60±10%、照明時間：7：00－19：00。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、プラスチックシリンジを用いて背部に皮下投与を行った。投与量は1.25 mg/kgとした。投与後5分、10分、20分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間後に頸静脈より各々約0.3 mL採血した。血液は速やかにヘパリン処理および氷冷し、遠心により血漿を分離して化合物濃度をLC-MSにより定量した。

上記実施例Aの医薬組成物（1.25 mg/mL 実施例1化合物溶液製剤）を皮下投与後の血漿中薬物濃度推移を図1に示す。投与5分後に実施例1化合物およびブレクスピプラゾールが血漿中に検出されたことから、実施例1化合物は速やかに皮下から血中及び全身に到達し、血中で速やかにブレクスピプラゾールが生成されと考えられる。また、ブレクスピプラゾールの最高血漿中濃度は皮下投与後1時間に達したことから、速やかな薬理効果の発揮が期待される。従って、実施例1化合物を含む溶液医薬組成物は、皮下投与後速やかにブレクスピプラゾールが体内に生成し、生成したブレクスピプラゾールが薬理効果を発揮することにより、例えば統合失調症の急性

期やアルツハイマー型認知症におけるアジテーションの患者の症状緩和治療薬として有用な医薬組成物として期待される。

[0180] 実施例 1 化合物の医薬組成物の調製—2

(実施例 D) (150 mg/g 実施例 1 化合物水性懸濁製剤)

カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) (1.0% (w/w))、塩化ナトリウム (0.9% (w/w)) および、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (0.074% (w/w))、との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムにて pH を 6.8 に調整した水溶液を、クリーンベンチ内で過フィルター (0.2 μm , PES 膜) を使用して無菌ろ過した。実施例 1 化合物を表記の濃度 (150 mg/g) になるように、この水溶液に添加し、一次水性懸濁液を調製した。この一次水性懸濁液にオートクレーブ滅菌済みのマグネティックスターラーおよび、オートクレーブ滅菌済みの直径 1.0 mm のジルコニアビーズ 1 g を添加し、容器を密封した後、5°C 条件下で 21 時間攪拌し、湿式粉碎して二次水性懸濁液を調製した。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズの混液から二次水性懸濁液のみを回収した。この二次水性懸濁液の粒度分布をレーザー回折式粒度分布測定装置 SALD-3100 (株式会社 島津製作所) にて測定した。内蔵の装置による超音波照射を 1 分間行った後、屈折率 2.00 – 0.20i の設定で測定した結果、平均粒子径は 1.9 μm であった。

[0181] 実施例 D の医薬組成物の評価

実施例 D の医薬組成物 (150mg/g 実施例 1 化合物の水性懸濁製剤) を雄性ラットに皮下投与し、実施例 1 化合物及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。

雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より 7 週齢で購入し、予備飼育後に実験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1 ケージ当たりの匹数 3 匹、温度：23 $\pm$ 2°C、湿度：60 $\pm$ 10%、照明時間：7:00–19:00。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、プラスチックシリンジを用いて背部に皮下投与を行った。投与量はブレクスピプラゾール換算で 25 mg/kg となる。

ように調節した。投与後2時間, 1日, 3日, 6日, 9日, 14日に各々約0.5 mL採血した。血液は速やかにヘパリン処理および氷冷し, 遠心により血漿を分離して化合物濃度をLC-MSにより定量した。実施例Dの医薬組成物(150mg/g 実施例1化合物水性懸濁製剤)を雄性ラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移を図2に示す。

実施例Dの医薬組成物を皮下投与した場合, 投与2時間後に実施例1化合物およびブレクスピプラゾールが検出された。血漿中ブレクスピプラゾール濃度は投与後2時間から24時間は, ほぼ一定の値を維持したが, 3日目以降は急速に低下した。従って, 実施例1化合物の水性懸濁注射剤は, 皮下投与後, 血漿中ブレクスピプラゾールを約1日間維持することにより, 薬理効果の発揮が期待される。以上のことから, 実施例1化合物を注射水中に懸濁させた医薬組成物は, 皮下投与後速やかにブレクスピプラゾールが体内に生成し, 投与後1日間ほぼ一定の血漿中ブレクスピプラゾールを維持し, ブレクスピプラゾールの薬理作用が発揮されることが期待されるから, 例えば拒薬傾向を示す統合失調症やうつ, アルツハイマー型認知症のアジテーションの患者に対する利便性の高いDaily Useの皮下投与注射剤として有用な医薬組成物として期待される。

[0182] 実施例1化合物の医薬組成物の調製—3

(実施例E) (159mg/g 実施例1化合物亜鉛塩水性懸濁製剤)

カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na) (1.0% (w/w)), D-マンニトール(4.5% (w/w)) および, リン酸二水素ナトリウム一水和物(0.074% (w/w))、との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し, 水酸化ナトリウムにてpHを6.0に調整した水溶液を, クリーンベンチ内でろ過フィルター(0.2 μm , PES膜)を使用して無菌ろ過して懸濁媒体を調製した。757 mgの実施例1化合物亜鉛塩および3873 mgの懸濁媒体を秤取し, 混合した。このようにして得られた懸濁粒子の平均粒子径は, 3.9 μm であった。平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置 SALD-3100 (株式会社 島津製作所)にて、内蔵の装置による超音波照射を1分間行った後、屈折率2.00 -0.

20iの設定で測定した。

[0183] 実施例Eの医薬組成物の評価

実施例Eの医薬組成物（159mg/g 実施例1化合物亜鉛塩水性懸濁製剤）を雄性ラットに皮下投与し、実施例1化合物及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。

雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より7週齢で購入し、予備飼育後に実験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1ケージ当たりの匹数3匹、温度：23±2℃、湿度：60±10%、照明時間：7:00-19:00。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、ガラスシリンジを用いて背部に皮下投与を行った。投与量はブレクスピプラゾール換算で25 mg/kgとなるように調節した。投与後2時間、1日、3日、6日、9日、14日、21日、28日に各々約0.5 mL採血した。血液は速やかにヘパリン処理および氷冷し、遠心により血漿を分離して化合物濃度をLC-MSにより定量した。実施例Eの医薬組成物（159mg/g 実施例1化合物亜鉛塩水性懸濁製剤）を雄性ラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移を図3に示す。

実施例Eの医薬組成物を皮下投与した場合、投与2時間後に実施例1化合物およびブレクスピプラゾールが検出され、24時間に最大血漿中薬物濃度に達した。実施例Dと比較して、2時間と24時間の血漿中薬物濃度は抑制され、亜鉛塩による徐放性効果が確認された。3日目以降から14日前まで、一定の血漿中薬物濃度が維持された。従って、実施例1化合物亜鉛塩の水性懸濁注射剤は、皮下投与後、血漿中ブレクスピプラゾールを1～14日間維持することにより、薬理効果の発揮が期待される。以上のことから、実施例1化合物亜鉛塩を注射水中に懸濁させた医薬組成物は、皮下投与後速やかにブレクスピプラゾールが体内に生成し、投与後数日間以上血漿中ブレクスピプラゾールを維持し、ブレクスピプラゾールの薬理作用が発揮されることが期待されるから、拒薬傾向を示す統合失調症やうつ、アルツハイマー型認知症の認知症の患者に対する利便性の高いDaily Useからweekly Useの皮下投

与注射剤として有用な医薬組成物として期待される。

[0184] 実施例 1 化合物の医薬組成物の調製－4

(実施例 F) (150mg/g 実施例 1 化合物の液晶／脂質ゲル製剤)

大豆レシチン (soybean phosphatidylcholine; SPC (Lipoid社, LIP0ID S 100)) およびジオレイン酸グリセロール (glycerol dioleate; GDO (Merck社, Isomeric Mix 1,2/1,3-GDO)) をエタノールに添加し、その混液を40-50℃で加熱して溶解させた。この溶液を0.2μmのディスクフィルターでろ過し、ろ液に対して実施例 1 化合物を添加し、ボルテックスで混合して均質化させた。得られた製剤の組成を下表に示す。

[表8]

実施例 F (150 mg/g 実施例 1 化合物の液晶／脂質ゲル製剤) の組成

成分名	配合目的	組成分量 (w/w%)
実施例 1 化合物	主薬	17.5*
SPC	徐放性基剤	29.0
GDO	徐放性基剤	43.5
Ethanol	溶剤	10.0

*実施例 1 化合物(無水)として15.0w/w%。2.5w/w%は水分等。ブレンススピプラゾールとして12.0w/w%。

(実施例 G) (159 mg/g 実施例 1 化合物亜鉛塩の液晶／脂質ゲル製剤)

大豆レシチン (soybean phosphatidylcholine; SPC (Lipoid社, LIP0ID S 100)) およびジオレイン酸グリセロール (glycerol dioleate; GDO (Merck社, Isomeric Mix 1,2/1,3-GDO)) をDMSO及びEthanolの混液に添加し、40-50℃で加熱して溶解させた。この溶液を0.2μmのディスクフィルターでろ過し、ろ液に対し実施例 1 化合物亜鉛塩を添加し、ボルテックスで混合して均質化させた。得られた製剤の組成を下表に示す。

[表9]

実施例G（159mg/g 実施例1化合物亜鉛塩の液晶／脂質ゲル製剤）の組成

成分名	配合目的	処方量（w/w%）
実施例1化合物亜鉛塩	主薬	16.4*
SPC	徐放性基剤	16.0
GDO	徐放性基剤	24.0
Ethanol	溶剤	10.0
DMSO	溶剤	33.6

*実施例1化合物亜鉛塩(無水)として15.9 w/w%。0.5w/w%は水分等。ブレクス
ピプラゾールとして12.0w/w%

[0185] 実施例F、Gの医薬組成物の評価

粘度測定

レオメーター Discovery Hybrid Rheometer(DHR)-2（メーカー：TAインスツ
ルメント）を使用して測定した結果、せん断速度：9000-10000(1/s)における
製剤Fの粘度は、402 mPa・sであった。

当該粘度測定の方法は次の通りである。

- ・測定範囲のせん断速度（Shear rate）：0.1→10000（1/s）・測定温度：20℃
- ・20 mm Flat Plateを使用。
- ・Gap：50 μm（40 mm Flat Plate）

[0186] 血漿中薬物濃度推移

実施例F、Gの医薬組成物（製剤）を雄性ラットに皮下投与し、実施例1化
合物及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。

雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より7週齢で購入し、予備飼育後に実
験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1ケー
ジ当たりの匹数3匹、温度：23±2℃、湿度：60±10%、照明時間：7:00-19:00
。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、ガラスシリンジを用いて背部に皮下
投与を行った。投与量はブレクスピプラゾール換算で25 mg/kgとなるように
調節した。投与後2時間、1日、3日、6日、9日、14日、21日、28日に各々約0.
5 mL採血した。血液は速やかにヘパリン処理および氷冷し、遠心により血漿

を分離して化合物濃度をLC-MSにより定量した。実施例F, Gの医薬組成物を雄性ラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移をそれぞれ図4, 5に示す。実施例Fは投与後初期に比較的高い血漿中ブレクスピプラゾール濃度を維持しつつ、投与後14日後においても血漿中にブレクスピプラゾールが比較的高濃度で検出され、14日間以上にわたり血漿中ブレクスピプラゾール濃度が維持された。実施例Dの水性懸濁液と比較して、より一層、血漿中薬物濃度は抑制され、液晶／脂質ゲル製剤化による徐放性効果が確認された。

[0187] 実施例Gは投与後初期に比較的高い血漿中ブレクスピプラゾール濃度を維持しつつ、投与後21日後においても血漿中にブレクスピプラゾールが比較的高濃度で検出され、21日間以上にわたり血漿中ブレクスピプラゾール濃度が維持された。実施例Eの垂鉛塩の水性懸濁液と比較して、より一層、血漿中薬物濃度は抑制され、液晶／脂質ゲル製剤化による徐放性効果が確認された。これらの結果から、適切な徐放性基剤と金属塩の組み合わせにより製剤からの実施例1化合物の放出を制御でき、生体内で実施例1化合物がブレクスピプラゾールに変換されることで、血中へのブレクスピプラゾール曝露を14～21日以上にわたって治療効果が発揮される水準に維持することが可能になると考えられた

実施例1化合物又はその塩の液晶／脂質ゲルを形成する医薬組成物は、投与後初期に比較的高い血中ブレクスピプラゾール濃度を維持することから、持続性注射剤の治療開始時の血中薬物濃度を補うために経口剤の併用や注射間隔の短縮が必要なく血中薬物濃度を維持できるため、例えば統合失調症等の再発予防に有用な医薬組成物であることが期待される。

[0188] 実施例1化合物の医薬組成物の調製—5

(実施例H、I、J、K、L、M、N、O) (300-400 mg/g 実施例1化合物のマイクロスフェア)

下表に示す各組成で、実施例1化合物、生分解性ポリマーのポリ(ラクチド-co-グリコリド)共重合体(乳酸グリコール酸共重合体: PLGA)であるResomer RG505、Resomer RG504、Resomer RG503、Resomer RG502、Resomer RG752H

又はLactel 85:15 Poly (DL-lactide-co-glycolide), Ester Terminated (PLGE) Inherent Viscosity Range (IV): 0.76-0.85dL/g (ResomerとLactelは全てEvonik) をジクロロメタン (富士フィルム和光純薬)、酢酸 (富士フィルム和光純薬) で溶解し、油相を調製した。ポリビニルアルコール40-88 (メルク) を0.5%になるように精製水中に溶解して水相 (連続相) を調製した。ホモミクサーを装着したT.K. ロボミックス (プライミクス) を用いて、水相を回転数2000-3000 rpmでホモジナイズしながら、油相を滴下した。その後、スターラーで水相を200-500 rpmで攪拌しながら5時間の液中乾燥を行い、マイクロスフェアを調製し、液中乾燥後のマイクロスフェアを偏光顕微鏡で観察した。必要に応じて、液中乾燥後に99.5%エタノールや1N 水酸化ナトリウム溶液等のアルカリを添加する洗浄方法を追加した。液中乾燥後、20 μ mのナイロンメッシュフィルターを挟んだろ過器を使用し、アスピレーションによりマイクロスフェアをろ取して、水相を除去した。ろ過器上でろ取したマイクロスフェアに使用した水相に対して1/5程度の精製水を流して十分にPVAを洗い流し、マイクロスフェアを回収した。回収したマイクロスフェアは、ファルコンチューブに回収して-20℃以下の冷凍庫に入庫して凍結させ、凍結乾燥機Lyostar-3 (SP Scientific) を使用して、凍結乾燥を行い、粉末のマイクロスフェアを回収した。

なお、用いた各PLGAの乳酸及びグリコール酸のモル比、特徴、重量平均分子量、Inherent Viscosity Range(dL/g)は、次の通りある。

Resomer RG505 lactide:glycolide 50:50, ester terminated, Mw 54,000-69,000, Resomer RG504 lactide:glycolide 50:50, ester terminated, Mw 38,000-54,000, 0.45-0.60

Resomer RG503 lactide:glycolide 50:50, ester terminated, Mw 24,000-38,000, 0.32-0.44

Resomer RG502 lactide:glycolide 50:50, ester terminated, Mw 7,000-17,000, 0.16-0.24

Resomer RG752H lactide:glycolide 75:25, acid terminated, Mw 4,000-1

5,000, 0.14-0.22

Lactel 85:15 PLGE IV 0.76-0.85 lactide:glycolide 85:15, ester terminate, 不明, 0.76-0.85

[表10]

実施例H～O（実施例1化合物のマイクロスフェア）の組成及び
ホモジナイズ時のRotational speed

Composition	実施例H	実施例I	実施例J	実施例K	実施例L
実施例1化合物*	2.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g
Resomer RG505	3.0 g	2.0 g	-	-	-
Resomer RG504	-	-	2.0 g	-	-
Resomer RG503	-	-	-	1.5 g	2.0 g
Resomer RG502	-	-	-	-	-
Dichloromethane	20 mL	14 mL	14 mL	10 mL	14 mL
Acetic acid	3 mL	2 mL	2 mL	1.5 mL	2 mL
0.5%PVA solution	3 L	1.6 L	1.6 L	1.6 L	1.6 L
Rotational speed (rpm)	2700	2000	2000	2000	2000

Composition	実施例M	実施例N	実施例O
実施例1化合物フリー体*	1.0 g	1.0 g	1.0 g
Resomer RG502	1.5 g	-	-
Lactel 85:15 PLGE IV 0.76-0.85	-	2.0 g	-
Resomer RG752H	-	-	1.5 g
Dichloromethane	6 mL	14 mL	10 mL
Acetic acid	1 mL	2 mL	1.5 mL
0.5%PVA solution	1.5 L	1.6 L	1.6 L
Rotational speed (rpm)	2000	2000	2000

*表示量から5%の過量増し仕込みを実施した。（例えば実施例Hの2.0gは実際には2.0×1.05=2.1gである。）

[0189] 実施例H～Oの医薬組成物の評価

偏光顕微鏡観察

液中乾燥後の実施例I, J, Kのマイクロスフェアを偏光顕微鏡で観察した。結果を図6, 7, 8に示す。いずれもマイクロスフェアが形成されていることが確認された。

[0190] 平均粒子径の測定

得られたマイクロスフェアは、0.5%カルメロースナトリウム溶液中に懸濁し、レーザー回折式粒度分布測定装置SALD-3100（島津製作所）を使用して、レーザー回折・散乱法により粒子径を測定した。測定時の溶媒には精製水、セ

ルには回分セルまたは循環セルを使用して、回分セルの場合には攪拌速度を最大、循環セルの場合には循環速度を5に設定し、至適濃度になるまで製剤を精製水中に滴下して、屈折率2.00 – 0.20iの設定で、平均粒子径を測定した。結果を下表に示す。平均粒子径が50-85 μmであり、製造例の平均粒子径は血中濃度が1カ月以上持続するために、適したものであった。

[表11]

実施例H～O（実施例 1 化合物のマイクロスフェア）の平均粒子径					
	実施例H	実施例 I	実施例 J	実施例 K	実施例 L
平均粒子径（μm）	63.0	52.3	52.7	77.9	60.9

	実施例M	実施例N	実施例O
平均粒子径（μm）	59.1	82.2	64.9

薬物内封率

得られたマイクロスフェア 20 mgをジメチルスルホキシド/酢酸（4/1）液10 mLで溶解し、その溶解液 1 mLをアセトニトリルで10倍希釈した試験液を用いて、HPLCによりマイクロスフェア内の薬物内封率を測定した。調製した各製造例の内封率をHPLCによって測定した。結果を下表に示す。下表に示されるように、実施例H～Oの内封率は80%以上であった。

[表12]

実施例H～O（実施例 1 化合物のマイクロスフェア）の薬剤内封率（%）					
	実施例H	実施例 I	実施例 J	実施例 K	実施例 L
内封率（%）	91.7 *1	89.2 *2	90.7 *2	90.0 *1	89.7 *2

	実施例M	実施例N	実施例O
内封率（%）	84.9 *1	87.6 *2	91.7 *1

[数1]

$$*1：内封率（\%） = \frac{\text{マイクロスフェア内の実施例 1 化合物濃度（mg/g）}}{\text{マイクロスフェア内の実施例 1 化合物理論濃度（400 mg/g）}} \times 100$$

$$*2：内封率（\%） = \frac{\text{マイクロスフェア内の実施例 1 化合物濃度（mg/g）}}{\text{マイクロスフェア内の実施例 1 化合物理論濃度（333 mg/g）}} \times 100$$

なお、乾燥工程を経てマイクロスフェアは調製されていることから、上記

内封率 (%) 計算式の分母 (マイクロスフェア内の実施例 1 化合物理論濃度) は、実質的に、実施例 1 化合物及び P L G A の仕込み総量に対する、実施例 1 化合物の濃度を表す。

[0191] 血漿中薬物濃度推移

動物に投与するために、実施例 H, J, K, L のマイクロスフェア粉末に、300 mg/mL になるように中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT、CRODA から入手、溶剤として使用) を添加して、実施例 H, J, K, L の MCT 懸濁液を調製した。これらの懸濁液を雄性ラットに皮下投与し、実施例化合物 1 及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。

雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より 7 週齢で購入し、予備飼育後に実験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1 ケージ当たりの匹数 2-3 匹、温度： $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度： $60 \pm 10\%$ 、照明時間：7:00-19:00。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、ガラスシリンジを用いて背部に皮下投与を行った。投与量はいずれの製剤もブレクスピプラゾール換算で 25 mg/kg となるように調節した。投与後経時的に頸静脈より 0.5 mL ずつ採血した。採血のタイミングは、実施例 H は投与後 2 時間, 1 日, 3 日, 6 日, 9 日, 14 日, 21 日, 28 日, 実施例 J, K, L は投与後 2 時間, 1 日, 3 日, 7 日, 10 日, 14 日, 21 日, 28 日, 35 日, 42 日, 56 日とした。血液は採取後速やかにヘパリン処理し氷冷した。遠心により血漿を分離して実施例化合物及びブレクスピプラゾール濃度を LC-MS により測定した。

実施例 H, J, K, L の医薬組成物を雄性ラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移を図 9、図 10、図 11、図 12 に示す。いずれも、投与直後の血中濃度の上昇に加えて、1 カ月以上の血中ブレクスピプラゾール濃度の持続が確認された。これらの結果から、実施例 1 化合物を適切な生分解性ポリマーを用いて、実施例 1 化合物を含むマイクロスフェアを調製することにより、製剤からの実施例 1 化合物の放出を制御でき、生体内で実施例 1 化合物がブレクスピプラゾールに変換されることで、血中へのブレクスピプラゾール曝露を 1 か

月以上にわたって治療効果が発揮される水準に維持することが可能になると考えられた

実施例1 化合物のマイクロスフェアの医薬組成物は、投与後初期に比較的高い血中ブレクスピプラゾール濃度を維持することから、持続性注射剤の治療開始時の血中薬物濃度を補うために経口剤の併用や注射間隔の短縮が必要なく血中薬物濃度を維持できるため、例えば統合失調症等の再発予防に有用な医薬組成物であることが期待される。

[0192] 実施例3 化合物の医薬組成物の調製（実施例P）

カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）（1.23 %（w/v））、スクロース（5.75 %（w/v））、リン酸2水素ナトリウム・一水和物（0.12 %（w/v））、クエン酸無水物（0.16 %（w/v））との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを5.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。712 mgの実施例3化合物を3288 mgの懸濁用媒体に加え、混合し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2 mmのジルコニアビーズを4 gを加え、スターラー攪拌により実施例3化合物の粒子を粉砕した（粉砕時間8時間）。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例3化合物の水性懸濁剤を調製した。

[0193] 実施例10 化合物の医薬組成物の調製（実施例Q）

カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）（0.796 %（w/v））、塩化ナトリウム（0.716 %（w/v））、リン酸2水素ナトリウム・一水和物（0.055 %（w/v））との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを6.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。816 mgの実施例10化合物を3184 mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2 mmのジルコニアビーズを4 gを加え、スターラー攪拌によりの実施例10化合物の粒子を粉砕した（粉砕時間80分）。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例10化合物の水性懸濁剤を調製した。

[0194] 実施例12 化合物の医薬組成物の調製（実施例R）

カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) (0.813 % (w/v)) , 塩化ナトリウム (0.732 % (w/v)) , リン酸2水素ナトリウム・一水和物 (0.056 % (w/v)) との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを6.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。748 mgの実施例12化合物を3252 mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2 mmのジルコニアビーズを4 gを加え、スターラー攪拌によりの実施例12化合物の粒子を粉碎した(粉碎時間2時間)。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例12化合物の水性懸濁製剤を調製した。

[0195] 実施例13化合物の医薬組成物の調製 (実施例S)

カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) (0.805 % (w/v)) , 塩化ナトリウム (0.725 % (w/v)) , リン酸2水素ナトリウム・一水和物 (0.056 % (w/v)) との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを6.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。780 mgの実施例13化合物を3220 mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2 mmのジルコニアビーズを4 gを加え、スターラー攪拌によりの実施例13化合物の粒子を粉碎した(粉碎時間3時間)。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例13化合物の水性懸濁製剤を調製した。

[0196] 実施例44化合物の医薬組成物の調製 (実施例T)

カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) (0.791 % (w/v)) , 塩化ナトリウム (0.712 % (w/v)) , リン酸2水素ナトリウム・一水和物 (0.055 % (w/v)) との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを6.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。836 mgの実施例44化合物を3164 mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2 mmのジルコニアビーズを4 gを加え、スターラー攪拌によりの実施例44化合物の粒子を粉碎した(粉碎時間4時間)。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施

例44化合物の水性懸濁製剤を調製した。

[0197] 実施例92化合物の医薬組成物の調製（実施例U）

カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）（0.803 %（w/v））、塩化ナトリウム（0.723 %（w/v））、リン酸2水素ナトリウム・一水和物（0.055 %（w/v））との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、水酸化ナトリウムを適量添加することによりpHを6.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。788mgの実施例92化合物を3152mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径2mmのジルコニアビーズを4gを加え、スターラー攪拌によりの実施例92化合物の粒子を粉砕した（粉砕時間24時間）。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例92化合物の水性懸濁製剤を調製した。

[0198] 実施例121化合物の医薬組成物の調製（実施例V）

ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）（4.02 %（w/v））、グリセリン（2.01 %（w/v））、ヒスチジン（0.06 %（w/v））との濃度になるように、これらの成分を注射用水に溶解し、塩酸を適量添加することによりpHを7.0に調整し、懸濁用媒体を調製した。784mgの実施例121化合物を3216mgの懸濁用媒体に加え混合・攪拌し、一次懸濁液を調製した。一次懸濁液に直径0.5mmのジルコニアビーズを4gを加え、スターラー攪拌によりの実施例121化合物の粒子を粉砕した（粉砕時間24時間）。滅菌済みピペットを使用してジルコニアビーズを除去し、実施例121化合物の水性懸濁製剤を調製した。

[0199] 実施例P～Vの医薬組成物の評価

平均粒子径の測定

得られた水性懸濁製剤は、レーザー回折式粒度分布測定装置SALD-3100（島津製作所）を使用して、屈折率2.00 - 0.20iの設定で、レーザー回折・散乱法により粒子径を測定した。結果を下表に示す。

[表13]

実施例 P ～ V の平均粒子径							
	実施例 P	実施例 Q	実施例 R	実施例 S	実施例 T	実施例 U	実施例 V
平均粒子径 (μm)	3.8	4.5	4.6	4.2	4.4	3.4	1.1

[0200] 血漿中薬物濃度推移

実施例 P – V の水性懸濁液を雄性ラットに皮下投与し、各実施例化合物及びブレクスピプラゾールの血漿中濃度を測定した。

雄性ラットは日本エスエルシー株式会社より7週齢で購入し、予備飼育後に実験に用いた。飼育環境は以下の通りであった。摂餌・摂水：制限なし、1ケージ当たりの匹数3匹、温度：23±2℃、湿度：60±10%、照明時間：7:00–19:00。

イソフルラン麻酔下のラットに対して、プラスチックシリンジまたはガラスシリンジを用いて背部に皮下投与を行った。投与量はいずれの製剤もブレクスピプラゾール換算で25 mg/kgとなるように調節した。投与後経時的に頸静脈より0.5 mLずつ採血した。採血のタイミングは、投与後2時間、1日、3日、6日、9日、14日、21日、28日とした。血液は採取後速やかにヘパリン処理し氷冷した。サンプル中の加水分解を抑制するために、実施例P–U投与個体の血液サンプルにはフォスファターゼ阻害剤カクテル（ナカライテスク）を最終濃度1%となるように、実施例V投与個体の血液サンプルには2-thenoyltrifluoroacetone (TTFA) を最終濃度10 mMになるように添加した。遠心により血漿を分離して各実施例化合物及びブレクスピプラゾール濃度をLC-MSにより測定した。結果は3-5例の平均値±標準偏差として表示した

実施例 P，Q，R，S，T，U，V の医薬組成物を雄性ラットに皮下投与後の血漿中薬物濃度推移を図13、図14、図15、図16、図17、図18、図19に示す。いずれも、実施例Dの医薬組成物(実施例1化合物水性懸濁剤)と比較して、より一層ブレクスピプラゾール濃度が顕著に持続し、2週間以上～4週間以上の血中ブレクスピプラゾール濃度の持続が確認された。これらの結果から、実施例1化合物を適切な構造変換を行うことで、製剤からの実施例化合物の放出を制御でき、生体内で実施例化合物がブレクスピプラ

ゾールに変換されることで、血中へのブレクスピプラゾール曝露を2週間以上～4週間以上にわたって治療効果が発揮される水準に維持することが可能になると考えられ、例えば統合失調症等の再発予防に有用な医薬組成物であることが期待される。

[0201] イヌ刺激性試験

方法

雄性ビーグル犬を北山ラベス株式会社より5-7か月齢で購入し、予備飼育後に実験に使用した。飼育環境は以下の通りであった。給餌：固形飼料250 gを1日1回，給水：制限なし，1 ケージ当たりの匹数：1匹，温度：21-25℃，湿度：50-70%，照明時間：7:00-19:00。25 mg/kgチオペンタールナトリウムを静脈内投与して麻酔したイヌに対して，プラスチックシリンジを使用して被験製剤を背部に位置を変えて1製剤あたり10 mg/kgの用量で皮下投与した。投与後，14日間観察した後，25 mg/kgチアミラールナトリウム静脈内投与による麻酔下でイヌを放血致死させ，投与部位の皮膚を採材した。採材した組織を10%中性緩衝ホルマリン液により固定し，ヘマトキシリンエオジン染色標本作製して病理組織学的検査を実施した。

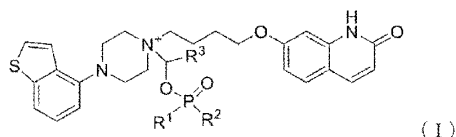
[0202] 結果及び考察

複数の実施例化合物については，観察期間中の注射部位の外景観察及び病理組織学的検査の結果，注射部位の変化は異物に対する生理的な反応であり，刺激性が許容範囲内であることを確認した。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-O^-$ 、 $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、

R^3 は、水素又はアルキルを示し、

R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} は、それぞれ独立して、水素、あるいは、1～3個の置換基を有してもよいアルキル、アルケニル、アルカジエニル、若しくはアルキニルを示し、当該 R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} が示すアルキルは一部のメチレン基($-CH_2-$)が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-SiR^{sia}R^{sib}-$ 、又は $-(CO)O-$ で代替された構造であってもよく、 R^{sia} 及び R^{sib} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキルを示し、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-OR^4$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なっているとしてもよく、

当該 R^1 及び R^2 がともに $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示す場合には、 R^1 及び R^2 は同一または異なっているとしてもよい。)

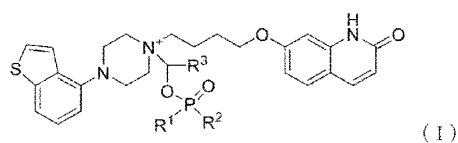
で表される、化合物又はその塩。

[請求項2] R^1 が $-O^-$ を示し、 R^2 が $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示す (R^4 、 R^{4Na} 、及び R^{4Nb} は前記に同じ)、

請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 式 (I) :

[化2]



(式中、 R^1 が $-O-$ を示し、 R^2 が $-OR^4$ 、又は $-NR^{4Na}R^{4Nb}$ を示し、

R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 は、水素、あるいは以下の(0-1)～(5)のいずれかを示し

、

$-NR^{4Na}R^{4Nb}$ は、以下の(i)又は(ii)を示す。

(0-1) : ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-18} アルケニル、

(0-2) : ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-18} アルカジェニル、

(0-3) : ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択される、1～3個の置換基を有していてもよい C_{1-18} アルキニル、

(1-1) : R^{4a1} を示し、

R^{4a1} は、

$-C_nH_{2n+1}$ 、

$-C_nH_{2n-1}$ 、

$-C_nH_{2n-3}$ 、

$-C_nH_{2n}-OH$ 、

$-C_nH_{2n-2}-OH$ 、又は

$-C_nH_{2n-4}-OH$ 、を示す。

(以上の式において、 n は1～24を示す。但し、 $-C_nH_{2n-1}$ では

n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-3}-$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-2}-$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-4}-$ では n は 2 以上である。))

(1-2) : R^{4a2} を示し、

R^{4a2} は、

$-CHX^1X^2$

$-C_{n-1}H_{2n-2}-CHX^1X^2$

$-C_{n-1}H_{2n-4}-CHX^1X^2$ 、又は

$-C_{n-1}H_{2n-6}-CHX^1X^2$ 、を示す。

(以上の式において、 n は 2 ~ 24 を示す。但し、 $-C_{n-1}H_{2n-4}-$ では n は 3 以上、 $-C_{n-1}H_{2n-6}-$ では n は 3 以上である。 X^1 及び X^2 は、同一または異なって、水素原子又はハロゲン (F、Cl、Br、又は I) を示す。但し、 X^1 及び X^2 の少なくとも一方はハロゲンを示す。)

(1-3) : R^{4a3} を示し、

R^{4a3} は、

$-C_nH_{2n}-R^{4-1}$ 、 $-C_{n-1}H_{2n-2}-CHR^{4-1a}R^{4-1b}$ 、

$-C_nH_{2n-2}-R^{4-1}$ 、又は

$-C_nH_{2n-4}-R^{4-1}$ 、を示す。

(以上の式において、 n は 1 ~ 24 を示す。但し、 $-C_nH_{2n-2}-$ では n は 2 以上、 $-C_nH_{2n-4}-$ では n は 2 以上である。 R^{4-1} は、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-$ フェニル、あるいは、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていてもよいヘテロ環基を示す。 R^{4-1a} 及び R^{4-1b} は、同一又は異なって、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシを示すか、あるいは、同一または異なって、 $-CO-O-C_{1-3}$ アルキル、又は $-CH_2-CO-O-C_{1-3}$ アルキルを示す。)

(2) : R^{4b} を示し、

R^{4b} は、

$-(C_pH_{2p}-O)_q-C_rH_{2r}-R^{4-2}$ 、

- $(C_p H_{2p} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r} - R^{4-2}$ 、又は
- $(C_p H_{2p-2} - O)_q - C_r H_{2r-2} - R^{4-2}$ 、を示す。

(以上の式において、 p は1～4を、 q は1～4を、 r は1～4を、それぞれ示す。但し、 $C_p H_{2p-2}$ では p は2以上、 $C_r H_{2r-2}$ では r は2以上である。 q が2～4のとき、 q が示す繰り返し回数を示す2～4個の繰り返し構造は同一又は異なってよい。 R^{4-2} は、水素原子、ヒドロキシ、あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。)

(3) : $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - R^{COO}$ 若しくは $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - CH_2 - R^{COO}$ (α は1～10を示す)を示し、

$-R^{COO}$ は、水素原子、1～3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル若しくは C_{1-6} アルコキシ、あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。

(4) : $-C_\beta H_{2\beta} - O - CO - R^{COO}$ (β は1～10を示す)を示し、

$-R^{COO}$ は、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - O - R^{COO}$ を示すか、 $-C_\alpha H_{2\alpha} - CO - NH - R^{COO}$ 、 $-C_\alpha H_{2\alpha} - NH - CO - R^{COO}$ 、又は $-C_\alpha H_{2\alpha} - NH - CO - O - R^{COO}$ を示すか、($-R^{COO}$ は前記に同じ)

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン- C_{1-3} アルコキシ、及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若

しくはヘテロ環基を示す。

(5) : $-C_{\gamma}H_{2\gamma}-O-CO-O-R^{COO}$ (γ は1~10を示す)を示し、

$-R^{COO}$ は、水素原子、 R^{4a1} 、 R^{4b} 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ を示すか、($-R^{COO}$ は前記に同じ)

あるいは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C_{1-3}$ アルキレン
 $-C_{1-3}$ アルコキシ、及びニトロから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル基、フェニル、ベンジル、若しくはヘテロ環基を示す。

(i) : R^{4Na} 及び R^{4Nb} は、同一又は異なって、1~3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す。

(ii) : R^{4Na} は水素原子であり、
 R^{4Nb} は、1~3個の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、 $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-O-R^{COO}$ 、又は $-C_{\alpha}H_{2\alpha}-CO-NH-R^{COO}$ を示す。($-R^{COO}$ は前記に同じ)

で表される、化合物又はその塩。

[請求項4]

ヘテロ環基が、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、プリダジン、ピロリジン、イミダゾリジン、チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、及びキノリンから選択されるヘテロ環から、当該ヘテロ環を構成する原子に結合した水素原子が一つ外れた構造を有する基である、請求項1~3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

$-OR^4$ が、当該酸素原子の R^4 とは逆側を*で示す($*-OR^4$)とき、以下の表に記載のいずれかの基であり、

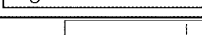
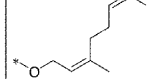
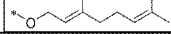
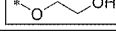
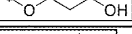
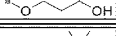
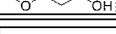
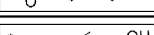
[表1A]

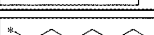
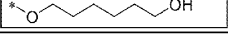
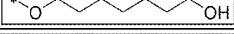
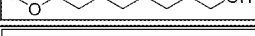
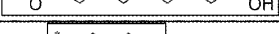
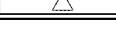


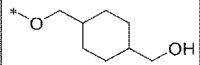
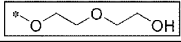
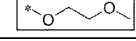
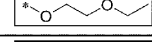
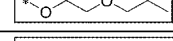
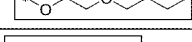
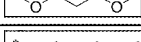
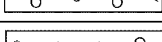
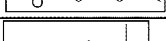
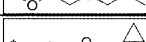
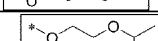
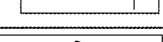
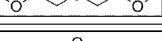
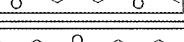
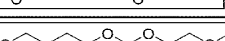
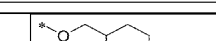
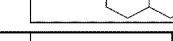
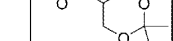
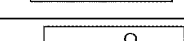
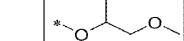
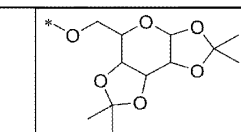


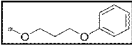
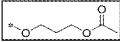
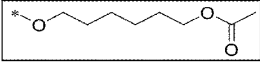
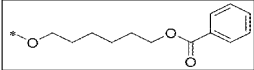
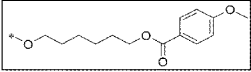
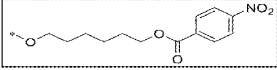
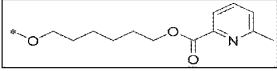
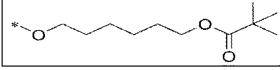
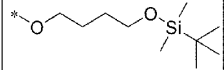
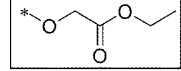
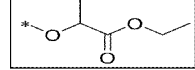
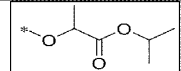
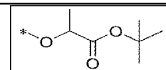
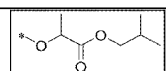


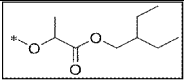
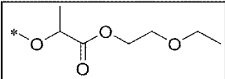
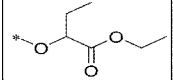
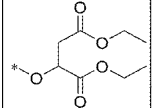
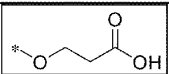
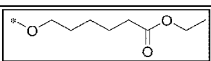
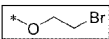
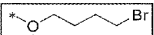
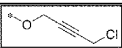
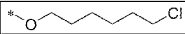
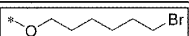
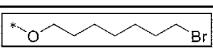
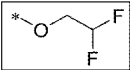
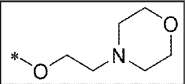
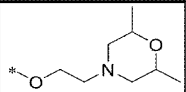


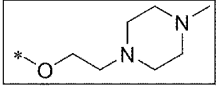
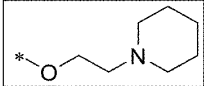
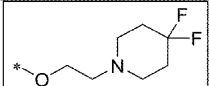
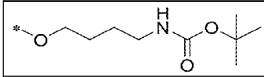
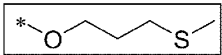
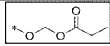
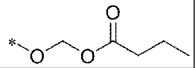
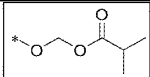
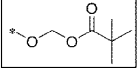
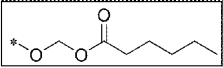
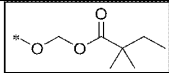
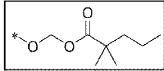
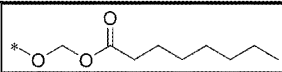










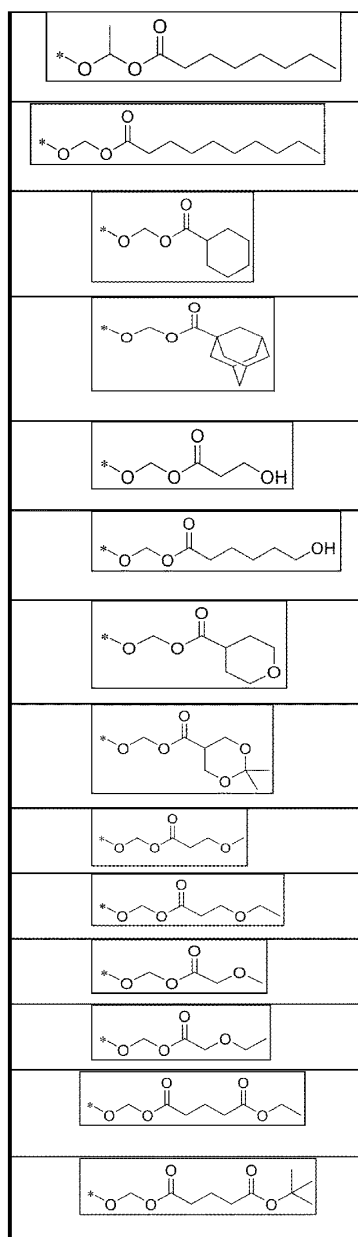







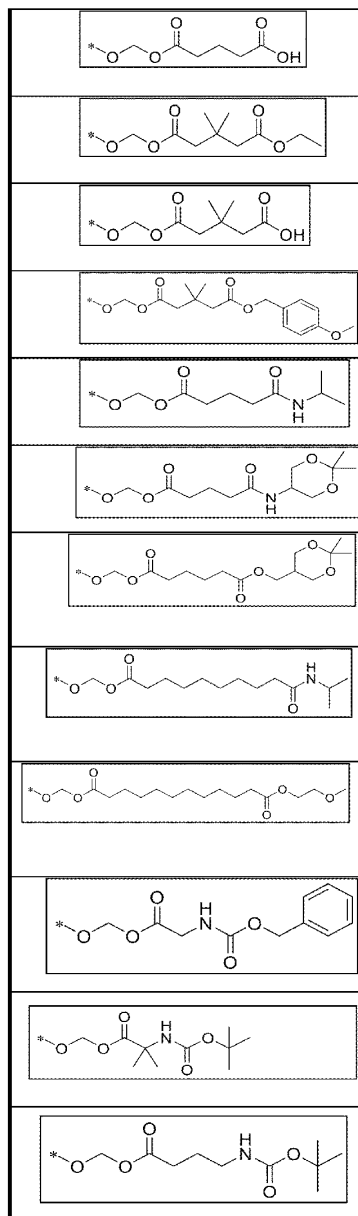























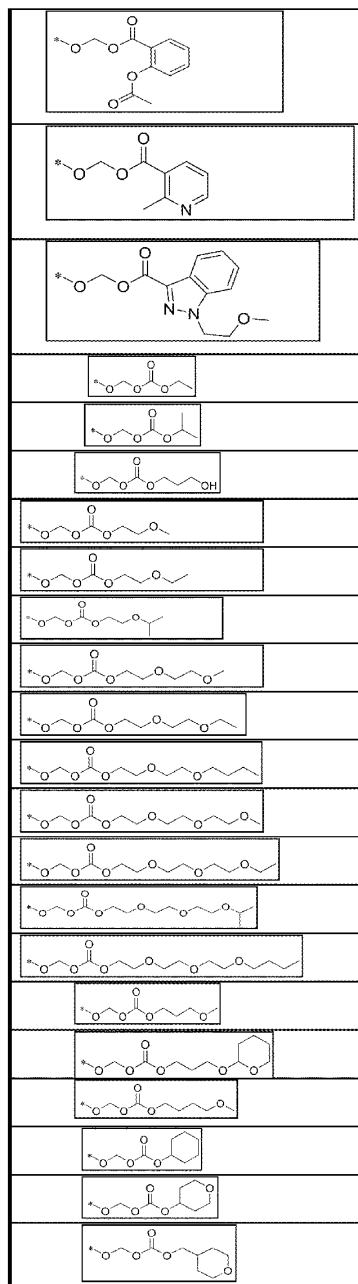















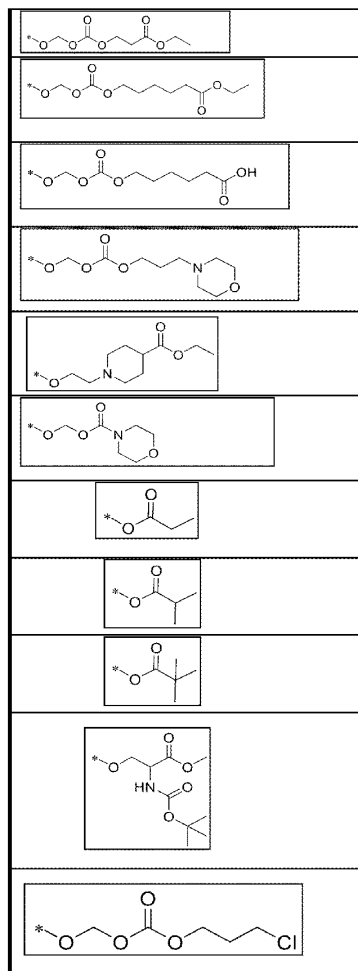
















 <chem>CN1CCCN1CO*</chem>
 <chem>C1CCN(C1)CO*</chem>
 <chem>C1(F)CCN(C1)CO*</chem>
 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCN1CCCN1CO*</chem>
 <chem>CSCCCO*</chem>
 <chem>CC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCCCC(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CC(C)C(C)C(=O)OCCO*</chem>
 <chem>CCCCCCCC(=O)OCCO*</chem>





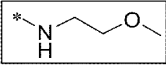
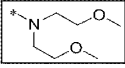
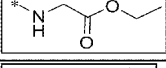
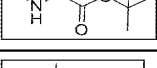
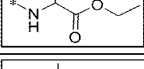
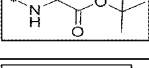
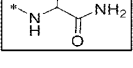
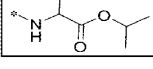




—N R^{4Na} R^{4Nb}が、当該窒素原子のR^{4Na} R^{4Nb}とは逆側を*で示す
 (*—N R^{4Na} R^{4Nb})とき、以下の表に記載のいずれかの基である

、

[表1B]

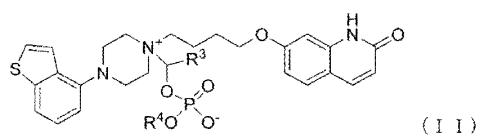










請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

[請求項6]

式 (I I) :

[化3]



(式中、

R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルを示し

R^4 は、水素、あるいは、1～3個の置換基を有していてもよい、 C_{1-18} アルキルを示し、

当該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-(CO)NR^7R^8$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)(CR^{11}R^{12})_n(CO)O$

R^{13} 、 C_{3-7} シクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を示し、

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルを示し、

R^7 及び R^8 は独立して、水素原子、あるいは、1又は2個のメチレン基が酸素原子若しくは窒素原子で代替されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、 R^7 及び R^8 が結合して環を構成していてもよく、

R^{11} 及び R^{12} は独立して、且つ、 R^{11} が複数存在する場合はそれぞれ独立し、 R^{12} が複数存在する場合はそれぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-16} アルキルを示し、 n は1～10の整数を示す。）

で表される、化合物又はその塩。

[請求項7]

R^4 が、水素、あるいは、 $-(A-Y)_m-R^{14}$ を示し、

A は C_{1-18} アルキレンを示し、

Y は結合、 $-O-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O(CO)O-$ 、又は $-(CO)NH-$ を示し、 R^{14} は水素、 C_{1-18} アルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、又はヘテロ環基を示し、

m は0～5の整数を示す、

請求項6に記載の化合物又はその塩。

[請求項8]

R^4 が、水素、あるいは、1個の置換基を有していてもよい、 C_{1-8} アルキルを示し、

当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)OR^{10}$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は2個の C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルを示し、 n は1～10の整数を示し、

ここで、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{13} は、独立して、水素原子、 C_{1-16} アルキル、置換基を有していてもよいヘテロ環基、又は C_{3-7} シクロアルキルを示し、 A は C_{1-6} アルキレンを示す、

請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] R^4 が、水素、あるいは、1 個の置換基を有していてもよい、 C_{1-8} アルキルを示し、

当該置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-O(CO)-(CH_2)_n-OR^{5a}$ 、 $-(CO)OR^6$ 、 $-O(CO)R^9$ 、 $-O(CO)-A-(CO)OR^{13}$ 、又は 1 若しくは 2 個の C_{1-6} アルキルを有していてもよいヘテロ環基を示し、 n は 1 ～ 10 の整数を示し、

ここで、 R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 R^6 は、 C_{1-6} アルキル、 R^9 は、 C_{1-16} アルキル、 R^{13} は C_{1-6} アルキル、又は、 C_{1-6} アルキルを有していてもよいピリジルを示し、 A は C_{1-6} アルキレンを示す、

請求項 6 に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物又はその塩、並びに、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[請求項11] 請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物又はその塩、懸濁化剤、及び分散媒を含み、懸濁液の形態である請求項 6 に記載の医薬組成物。

[請求項12] 前記懸濁液の粒子の平均粒子径が 0.5 ～ 30 μm である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[請求項13] 前記懸濁液の粒子の平均粒子径が 50 ～ 500 nm である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

[請求項14] 前記懸濁化剤がカルボキシメチルセルロース又はその塩であり、前記分散媒が注射用水を含む液である、請求項 11 ～ 13 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項15] a) 請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
b) 複数種の液晶形成脂質又はゲル形成脂質と、
c) 生体適合性有機溶媒との粘性混合物を含む医薬組成物であって、

- 生体内水性流体と接触させて、液晶相構造又は脂質ゲルを形成させるために用いられる前駆製剤である医薬組成物。
- [請求項16] b)複数の液晶形成脂質又はゲル形成脂質が、b-1)少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2)少なくとも1種のホスファチジルコリンと、を含む、請求項15に記載の医薬組成物。
- [請求項17] a)請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその塩と、
b-1)少なくとも1種のジアシルグリセロールと、b-2)少なくとも1種のホスファチジルコリンと、
c)生体適合性有機溶媒との粘性混合物を含む医薬組成物。
- [請求項18] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するマイクロスフェア。
- [請求項19] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、及び生体分解性ポリマーを含有する、請求項18に記載のマイクロスフェア。
- [請求項20] 生体分解性ポリマーがポリ乳酸及び乳酸-グリコール共重合体からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項19に記載のマイクロスフェア。
- [請求項21] 平均粒子径が5～150 μm である請求項18～20のいずれかに記載のマイクロスフェア。
- [請求項22] 請求項18～21のいずれかに記載のマイクロスフェアを懸濁状態で含有する医薬組成物。
- [請求項23] 請求項18～21のいずれかに記載のマイクロスフェアを油中に懸濁状態で含有する医薬組成物。
- [請求項24] 油が中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求項23に記載の医薬組成物。
- [請求項25] 筋肉内投与又は皮下投与に用いられる、請求項10～17、22～24のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項26] 中枢神経疾患の予防及び／又は治療用である、請求項10～17、2

2～25のいずれかに記載の医薬組成物。

- [請求項27] 中枢神経疾患が、統合失調症、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症、失調感情障害、精神病性障害、気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、内因性うつ病、大うつ病、メランコリー及び治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、不安障害、身体表現性障害、虚偽性障害、解離性障害、性障害、摂食障害、睡眠障害、適応障害、物質関連障害、無快感症、せん妄、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、神経変性疾患に伴う認知障害、神経変性疾患に起因した認知障害、統合失調症の認知障害、治療抵抗性、難治性または慢性統合失調症に起因する認知障害、嘔吐、乗物酔い、肥満、偏頭痛、疼痛、精神遅滞、自閉性障害、トゥレット障害、チック障害、注意欠陥多動性障害、行為障害、ダウン症候群、認知症に伴う衝動性症状及び境界性人格障害からなる群から選ばれる中枢神経疾患である請求項26に記載の医薬組成物。