

ル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルからなる群から独立して選択され;そして

R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルからなる群から選択され;そして

$R^6 \sim R^9$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から独立して選択され;そして

R^{10} は、水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)および C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)からなる群から選択され;そして

ZはN、CHおよびCからなる群から選択され、ただし、ZがCである場合には点線は結合を表すことを条件とし、そしてZがNまたはCHである場合には、点線は結合を表さないことを条件とする、前記の遊離塩基としての化合物またはその塩。

【請求項2】

$R^1 \sim R^4$ がそれぞれ、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)からなる群から独立して選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^5 が水素および C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)からなる群から選択される、請求項1または2のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項4】

$R^6 \sim R^9$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から独立して選択される、請求項1~3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

10

20

30

40

50

R^{10} が水素および C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

点線が結合を表し、そして Z が炭素原子である、請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

Z が窒素原子であり、そして点線が線を表さない、請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

Z が CH を表し、そして点線が線を表さない、請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 9】

前記化合物が、遊離塩基としての以下のリストの化合物またはその塩から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【表 1】

化合物 番号	名称	
1	3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
2	4-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
3	3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール-7-カルボン酸 メチルエステ ル	
4	5-ニトロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
5	6-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
6	6-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
7	6-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
8	7-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
9	3-[2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルスルファニル]-1H-インドール	
10	6-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
11	4-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	20
12	5-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
13	4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
14	6-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
15	4-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
16	7-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
17	5-メトキシ-4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インド ール	30
18	5-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
19	7-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
20	4-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
21	4-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
22	7-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
23	1-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
24	3-メチル-2-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	40
25	2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

26	5-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
27	4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
28	7-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
29	7-エチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
30	5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
31	5-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
32	7-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
33	5-フルオロ-2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
34	5-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
35	4-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
36	7-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
37	1-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
38	3-メチル-2-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
39	6-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	20
40	2-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
41	5-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
42	7-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
44	3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
45	2-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
46	1-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
47	5-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	30
48	7-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
49	6-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
50	5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
51	4-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
52	7-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
53	4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
54	4-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	40
55	6-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

56	5-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
57	5-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
58	5-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
59	7-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
60	7-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
61	7-エチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
62	3-メチル-2-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
63	6-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
64	5-フルオロ-2-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤であり、そして好ましくはノルエピネフリン再取り込み阻害剤および/またはドーパミン再取り込み阻害剤でもある化合物、および、例えば情動障害、疼痛性障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD) および腹圧性尿失禁の治療における前記化合物の医学的使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

現在利用可能な全ての抗うつ薬は、3つのクラスに分類することができる：

- 1) モノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOIs)、
- 2) 生体アミン神経伝達物質[セロトニン (5-HT)、ノルエピネフリン (NE) およびドーパミン (DA)] トランスポーター再取り込み遮断薬、および
- 3) モジュレーター、特に5-HTおよび/またはNE受容体のうちの1つまたはそれ以上の遮断薬。

【0003】

うつ病は生体アミンの相対的な不足に関連するので、5-HTおよび/またはNE受容体遮断薬 (すなわち5-HTおよび/またはNEアンタゴニスト) の使用によっては、うつ病および不安の治療において大きな成功は示されておらず、好ましく、そして現在の最も有効な治療は、シナプス間隙からの再取り込みの遮断による、5-HTおよび/またはNE神経伝達の増強に基づいている (非特許文献1; 非特許文献2)。

30

【0004】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (以下SSRIsと呼ぶ) は、うつ病、特定の形態の不安および対人恐怖症の治療における第一選択の治療になっており、なぜならこれらは該して効果的で、良く許容され、そして古典的な三環系抗うつ剤と比較して良好かつ安全なプロファイルを有するからである。SSRIsとされる薬物は、例えばフルオキセチン、セルトラリンおよびパロキセチンである。

40

【0005】

しかし、うつ病の臨床研究においては、公知のSSRIsに対する非応答が30%に至るほどの相当な数であることが示されている。しばしば軽視されてしまう抗うつ治療におけるもう1つの要素は、該してSSRIsの治療効果における遅延が存在するという事実である。時折、治療の第一週の間でも症状が悪化することさえある。さらに、性機能障害が概してSSRIsに共通の副作用である。従って、うつ病およびセロトニン関連疾患の治療を改善することができる化合物の開発が切望されている。

【0006】

新しいストラテジーは二重の (dual) 再取り込み阻害剤の開発であり、例えば うつ病

50

における、5-HT再取り込み阻害およびNE（ノルエピネフリンはノルアドレナリン、NAとも呼ばれる）再取り込み阻害の組み合わせ効果が、デュロキセチン（非特許文献3）およびベンラファクシン（非特許文献4）のような化合物の臨床試験において探究されている。このような二重の効果をもつ化合物はSNRIs「セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤」またはNSRIs「ノルアドレナリンおよびセロトニン再取り込み阻害剤」とも呼ばれる。

【0007】

選択的NE再取り込み阻害剤レボキセチンを用いる治療は、5-HTニューロンを刺激し、脳における5-HTの遊離を調節することが示されているので（非特許文献5）、うつ病または不安の治療においてSNRIを用いることは相乗的な利点を有し得る。

10

【0008】

SNRIの使用は、疼痛（例えば線維筋肉痛症候群、全身疼痛（overall pain）、背痛、肩痛、頭痛、覚醒中および生活活動中の疼痛（pain while awake and during daily activities））および特にうつ病に伴う疼痛において有益な効果を有することが臨床試験において示されている（非特許文献6；非特許文献7）。

【0009】

SNRIはまた、注意欠陥多動性障害（ADHD）において有益な効果を有することが臨床試験において示されている（非特許文献8）。

【0010】

さらに、SNRIは腹圧性尿失禁の治療に有効であることが示されている（非特許文献9）

20

【0011】

非特許文献10には、中間皮質辺縁系（mesocorticolimbic system）における細胞外ドーパミンの欠失とうつ病の主な症状の1つである無性感症との間の関連性に関する臨床および前臨床の知見が開示されている。

【0012】

さらに、Axford L等はうつ病の治療のための、3重の5-HT、NEおよびDA再取り込み阻害剤の開発について記載している（非特許文献11）。インピトロおよびインピボでDA再取り込み活性を有するウェルプトリン（ブプロピオン）は、抗うつ薬効果を示す。その他の組み合わせの研究により、DA取り込み部位でのいくつかの親和性の追加がいくつかの臨床的利点を有することが示されている（非特許文献12）

30

SSRI、およびノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤の組み合わせは、SSRI非応答者において良好な効果を有することが示されている（非特許文献13）。

【0013】

SSRI、およびノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤の組み合わせが、SSRI単独での治療よりも性機能障害をほとんど誘導しないことを示す臨床上の証拠も存在する（非特許文献14）。

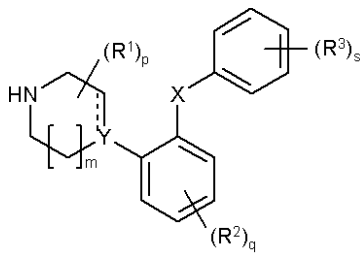
【0014】

式IIのジフェニルスルフィドおよびそのバリエーションが、セロトニン再取り込み阻害剤として開示されており、そしてうつ病の治療における使用が提唱されている（例えば、特許文献1参照）、

40

【0015】

【化1】



(II)

【0016】

10

上述の参照文献では、本発明のインドリル-スルファニルアールアミンのようなインドール基を含む化合物は開示されていない。

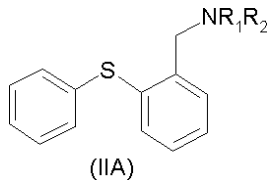
【0017】

式(IIA)のジフェニルスルフィドおよびそのバリエーションが、セロトニン再取り込み阻害剤として開示されており、そしてうつ病の治療における使用が提唱されている(例えば、特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5参照)。特許文献6には、うつ病の治療のための選択的セロトニン阻害剤であるとして特許請求されている、ハロゲンで置換されたジフェニルスルフィドが記載されている。同様に、特許文献7には、選択的セロトニントランスポート阻害剤であるとして特許請求されている、N,N-ジメチル-2-(アールチオ)ベンジルアミンの誘導体が開示されており、それらの抗うつ薬としての使用が提唱されている。非特許文献15にはまた、抗うつ薬としてのジフェニルスルフィド「フェニル-チオ-ベンジルアミン」の種々の誘導体が開示されている。さらに、ジフェニルスルフィドはまた特許文献8に開示されており、抗うつ薬として有用であるとして特許請求されている。

20

【0018】

【化2】



(IIA)

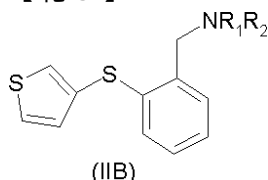
30

【0019】

非特許文献16は、抗うつ薬として使用するための、環のうちの1つがチオフェン環で置換されている式(IIB)の化合物を、それぞれ5-HT再取り込み阻害剤およびNA再取り込み阻害剤としての選択性に関する試験とともに開示している。

【0020】

【化3】



(IIB)

40

【特許文献1】国際公開第03029232号パンフレット

【特許文献2】米国特許出願第5095039号明細書

【特許文献3】米国特許出願第4056632号明細書

【特許文献4】欧州特許出願第396827号明細書

【特許文献5】国際出願第9312080号パンフレット

【特許文献6】欧州特許出願第402097号明細書

【特許文献7】国際出願第9717325号パンフレット

【特許文献8】米国特許出願第3803143号明細書

50

【非特許文献1】Slattery, D.A. et al., "The evolution of antidepressant mechanisms", *fundamental and Clinical pharmacology*, 2004, 18, 1-21

【非特許文献2】Schloss, P. et al, "new insights into the mechanism of antidepressant therapy", *Pharmacology and therapeutics*, 2004, 102, 47-60

【非特許文献3】Wong, "Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699

【非特許文献4】Khan-A et al, 30 "Venlafaxine in depressed outpatients", *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144

【非特許文献5】Svensson, T. et al, *J. Neural. Transmission*, 2004, 111, 127

10

【非特許文献6】Berk, M. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2003, 3, 47-451

【非特許文献7】Fishbain, D.A., et al. "Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review" *Pain Medicine* 2000 1:310-316

【非特許文献8】N. M. Mukaddes; Venlafaxine in attention deficit hyperactivity disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 12, Supplement 3, October 2002, Page 421

【非特許文献9】Dmochowski R.R. et al. "Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence", *Journal of Urology* 2003, 170:4, 1259-1263.

20

【非特許文献10】Naranjo, C. et al. "The role of the brain reward system in depression" *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2001, 25, 781-823

【非特許文献11】2003, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 13, 3277-3280: "Bicyclo[2.2.1]heptanes as novel triple re-uptake inhibitors for the treatment of depression"

【非特許文献12】Nelson, J. C. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 65; Masand, P. S. et al. *Depression Anxiety* 1998, 7, 89; Bodkin, J. A et al. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 137

【非特許文献13】Lam R. W. et al. "Citalopram and Bupropion-SR: Combining Versus Switching in Patients With Treatment-Resistant Depression." *J. Clin. Psychiatry* 2004, 65, 337-340

30

【非特許文献14】Kennedy S. H. et al. "Combining Bupropion SR With Venlafaxine, Paroxetine, or Duloxetine: A Preliminary Report on Pharmacokinetic, Therapeutic, and Sexual Dysfunction Effects" *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, 181-186

【非特許文献15】J. Jilek et al., 1989, *Collect. Czech Chem. Commun.*, 54, 3294-3338

【非特許文献16】K. Sindelar et al., 「Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 449-58, by K. Sindelar et al」

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0021】

本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤である式Iの2-(1H-インドリルスルファニル)-アリアルアミン誘導体を提供する。本発明の特定の態様は、セロトニン再取り込み阻害およびノルエピネフリン再取り込み阻害の組み合わせ効果を有する化合物を提供する。本発明のもう一つの特定の態様は、セロトニン再取り込み阻害およびドーパミン再取り込み阻害の組み合わせ効果を有する化合物を提供する。さらに、一部の化合物はまた、3重の5-HT、NEおよびDA再取り込み阻害剤である。

【0022】

本発明の目的の一つは、セロトニン再取り込み阻害剤である化合物を提供することにある。本発明のもう一つの目的は、セロトニン再取り込み阻害剤およびノルアドレナリン再

50

取り込み阻害剤の両方である化合物を提供することにある。本発明のさらにもう1つの目的は、セロトニン再取り込み阻害剤およびドーパミン再取り込み阻害剤の両方である化合物を提供することにある。本発明のさらにもう1つの目的は、セロトニン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤およびドーパミン再取り込み阻害剤の両方である化合物を提供することにある。

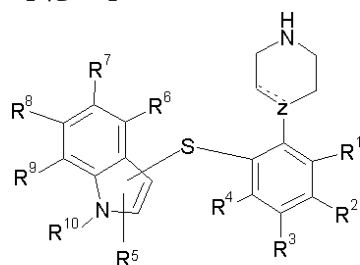
【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明の化合物は、一般式I

【0024】

【化4】



(I)

【0025】

で表され、式中、Z、点線およびR¹～R¹⁰が下記の定義のとおりである、遊離塩基としての置換されたインドール誘導体またはその塩である。

【0026】

本発明は、薬剤として使用するための上述の化合物を提供する。

【0027】

本発明は、上述の化合物、および少なくとも1種の薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含む医薬調合物を提供する。

【0028】

本発明は、情動障害、疼痛性障害、ADHDおよび腹圧性尿失禁の治療のための薬剤の製造に、上述の化合物を使用する方法を提供する。

【0029】

本発明はさらに、情動障害、疼痛性障害、ADHDおよび腹圧性尿失禁の治療方法において、上述の化合物を使用する方法に関する。

【0030】

<置換基の定義>

ヘテロ原子という語句は、窒素、酸素または硫黄原子を表す。

【0031】

「ハロ」はハロゲンを意味する。ハロゲンという語句は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0032】

「C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)」という表現は、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニルまたはC₂₋₆-アルキニル基を意味する。

【0033】

「C₁₋₆-アルキル(アルケニル)」という表現は、C₁₋₆-アルキルまたはC₂₋₆-アルケニル基を意味する。

【0034】

「C₁₋₆-アルキル」という語句は、1～6個の炭素原子を含む分岐または非分岐のアルキル基を表し、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピルおよび2-メチル-1-プロピルを含むがそれらに限定されない。

【0035】

「C₂₋₆-アルケニル」という語句は、2～6個の炭素原子を有して1つの二重結合を含み、

10

20

30

40

50

エチニル、プロピニルおよびブチニルを含むがそれに限定されない、前記の基を表す。このような C_{2-6} -アルケニルは分岐でもまたは非分岐でもよい。

【0036】

「 C_{2-6} -アルキニル」という語句は、2~6個の炭素原子を有して1つの三重結合を含み、エチニル、プロピニルおよびブチニルを含むがそれに限定されない、前記の基を表す。このような C_{2-6} -アルキニルは分岐でもまたは非分岐でもよい。

【0037】

「 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)」という表現は C_{3-8} -シクロアルキルまたは C_{3-8} -シクロアルケニル基を意味する。「 C_{3-8} -シクロアルキル」という語句は、3~8個のC原子を有し、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むがそれらに限定されない、単環式または二環式の炭素環を表す。「 C_{3-8} -シクロアルケニル」という語句は、3~8個のC原子および1つの二重結合を有し、シクロプロピニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルを含むがそれらに限定されない、単環式または二環式の炭素環を表す。

【0038】

「 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ」、「ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ)」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル」、「ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル)アミノカルボニル)」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル」、「ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)」、「ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル」、「ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-」および「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル」という表現における、「 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)」および「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)」、「 C_{1-6} -アルキル(アルケニル)」および「ハロ」という語句は前記の定義のとおりである。

【0039】

<本発明の説明>

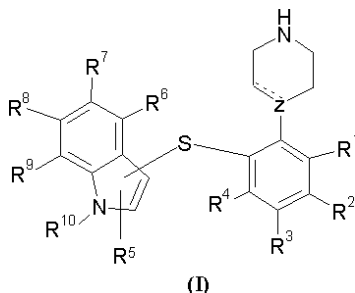
本発明は、セロトニン再取り込み阻害剤である2-(1H-インドリルスルファニル)-アリールアミン誘導体に関し、該化合物の一部はノルアドレナリン再取り込み阻害剤でもある。さらに、本発明の一部の化合物は、セロトニン再取り込み阻害剤およびドーパミン再取り込み阻害剤である。従って、本発明の化合物は、例えばうつ病および不安のような情動障害の治療に有用であると考えられる。

【0040】

本発明は、一般式I

【0041】

【化5】



【0042】

により表される遊離塩基としての化合物またはその塩であって、

式中、点線は任意の結合を表し、そして

$R^1 \sim R^4$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/

10

20

30

40

50

アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルからなる群から独立して選択され;そして

10

R^5 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルからなる群から選択され;そして

20

$R^6 \sim R^9$ はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C_{1-6} -アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルおよび C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から独立して選択され;そして

30

R^{10} は、水素、 C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)、 C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)および C_{3-8} -シクロアルキル(シクロアルケニル)- C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)からなる群から選択され;そして

ZはN、CH およびCからなる群から選択され、ただし、ZがCである場合には点線は結合を表すことを条件とし、そしてZがNまたはCHである場合には、点線は結合を表さないことを条件とする、

前記の遊離塩基としての化合物またはその塩に関する。

40

【0043】

式Iの化合物の1つの実施態様において、点線 ---- は結合を表す。式Iの化合物のもう1つの実施態様において、点線 ---- は結合を表さない。

【0044】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線 ---- は結合を表さず、そしてZは窒素原子を表す。式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線 ---- は結合を表さず、そしてZはCHを表す。式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線 ---- は結合を表し、そしてZは炭素原子を表す。

【0045】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^{1-4} はそれぞれ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} -ア

50

ルキル（アルケニル／アルキニル）アミノ、ジ- $(C_{1-6}$ -アルキル（アルケニル／アルキニル））アミノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）アミノカルボニル、ジ- $(C_{1-6}$ -アルキル（アルケニル））アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルホニルからなる群から独立して選択され；もう1つの実施態様において、 R^{1-4} はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）および C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から独立して選択される。典型的には、 R^{1-4} はそれぞれ、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から独立して選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、1つの実施態様は、 R^{1-4} のうちの少なくとも1つが水素である前記化合物に関し、さらなる実施態様において、 R^{1-4} のうちの少なくとも1つはハロゲン、例えばフルオロであり、さらなる実施態様において、 R^{1-4} のうちの少なくとも1つは C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、例えばメチルである。

10

【0046】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^1 は水素である。

【0047】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^2 は水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）および C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から選択される。典型的には、 R^2 は水素および C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^2 の1つの実施態様は水素であり； R^2 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルである。

20

【0048】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^3 は水素である。

【0049】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^4 は水素、ハロゲンおよびシアノからなる群から選択される。典型的には、 R^4 は水素およびシアノからなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^4 の1つの実施態様は水素であり； R^4 のもう1つの実施態様はハロゲン、例えばフルオロである。

30

【0050】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 はハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）アミノ、ジ- $(C_{1-6}$ -アルキル（アルケニル／アルキニル））アミノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）アミノカルボニル、ジ- $(C_{1-6}$ -アルキル（アルケニル））アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルファニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルホニル、ハロ- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルファニルおよび C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）スルホニルからなる群から選択され；もう1つの実施態様において、 R^5 は水素、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）および C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から選択される。典型的には、 R^5 は水素および C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^5 の1つの実施態様は水素であり； R^5 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルである

40

50

【0051】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁵はインドール部分の2位に結合する。式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁵はインドール部分の3位に結合する。

【0052】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁶⁻⁹はそれぞれ、アミノ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノ、ジ-(C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₆-アルキル(アルケニル))アミノカルボニル、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニル、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニル、ハロ-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルおよびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルからなる群から独立して選択され；もう1つの実施態様において、R⁶⁻⁹はそれぞれ、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシおよびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から独立して選択される。典型的には、R⁶⁻⁹はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシおよびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から独立して選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、1つの実施態様は、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つが水素である前記化合物に関し；さらなる実施態様において、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つはハロゲン、例えばクロロまたはフルオロであり、さらなる実施態様において、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つはニトロであり；さらなる実施態様において、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つはC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、典型的にはC₁₋₆-アルキル、例えばメチルまたはエチルであり；さらなる実施態様において、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つはC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、典型的にはC₁₋₆-アルキルオキシ、例えばメトキシであり；さらなる実施態様において、R⁶⁻⁹のうちの少なくとも1つはC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-、典型的にはC₁₋₆-アルキル-O-CO-、例えばCH₃-O-CO-である。

【0053】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁶は水素、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)およびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシからなる群から選択される。典型的には、R⁶は水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシからなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、R⁶の1つの実施態様は水素であり、R⁶のもう1つの実施態様はハロゲン、例えばクロロまたはフルオロであり、R⁶のもう1つの実施態様はC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、典型的にはC₁₋₆-アルキル、例えばメチルであり、R⁶のもう1つの実施態様はC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシ、典型的にはC₁₋₆-アルキルオキシ、例えばメトキシである。

【0054】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁷は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)、C₃₋₈-シクロアルキル(シクロアルケニル)-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシおよびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から選択される。典型的には、R⁷は水素、ハロゲン、ニトロ、C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)およびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシおよびC₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)-O-CO-からなる群から選

扱われる。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^7 の1つの実施態様は水素であり、 R^7 のもう1つの実施態様はハロゲン、例えばクロロまたはフルオロであり、 R^7 のもう1つの実施態様はニトロであり、 R^7 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルであり、 R^7 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、典型的には C_{1-6} -アルキルオキシ、例えばメトキシであり、 R^7 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）-O-CO-、典型的には C_{1-6} -アルキル-O-CO-、例えばMe-O-CO-である。

【0055】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^8 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）および C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシからなる群から選択される。典型的には、 R^8 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）および C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシからなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^8 の1つの実施態様は水素であり、 R^8 のもう1つの実施態様はハロゲン、例えばクロロまたはフルオロであり、 R^8 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルであり、 R^8 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、典型的には C_{1-6} -アルキルオキシ、例えばメトキシである。

【0056】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^9 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）、 C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシおよび C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）-O-CO-からなる群から選択される。典型的には、 R^9 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）-O-CO-からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^9 の1つの実施態様は水素であり、 R^9 のもう1つの実施態様はハロゲン、例えばクロロまたはフルオロであり、 R^9 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルまたはエチルであり、 R^9 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）オキシ、典型的には C_{1-6} -アルキルオキシ、例えばメトキシであり、 R^9 のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）-O-CO-、典型的には C_{1-6} -アルキル-O-CO-、例えばMe-O-CO-である。

【0057】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^{10} は水素および C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証すると、 R^{10} の1つの実施態様は水素であり、 R^{10} のもう1つの実施態様は C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）、典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルである。

【0058】

本発明を限定することなくさらに例証すると、独立した実施態様は前記の化合物に関し

- ・ ハロゲンは典型的にはフルオロまたはクロロであり、
- ・ C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）は典型的には C_{1-6} -アルキル、例えばメチルであり、
- ・ C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）は典型的には C_{3-8} -シクロアルキルであり、
- ・ C_{3-8} -シクロアルキル（シクロアルケニル）- C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）は典型的には C_{3-8} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキルであり、
- ・ C_{1-6} -アルキル（アルケニル/アルキニル）アミノは典型的には C_{1-6} -アルキルアミノ

10

20

30

40

50

であり、

- ・ ジ-(C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル))アミノは典型的にはジ-(C₁₋₆-アルキル)アミノであり、
- ・ C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)カルボニルは典型的にはC₁₋₆-アルキルカルボニルであり、
- ・ C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)アミノカルボニルは典型的にはC₁₋₆-アルキルアミノカルボニルであり、
- ・ ジ-(C₁₋₆-アルキル(アルケニル))アミノカルボニルは典型的にはジ-(C₁₋₆-アルキル)アミノカルボニルであり、
- ・ C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)オキシは典型的にはC₁₋₆-アルコキシ、例えばメトキシであり、
- ・ C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルは典型的にはC₁₋₆-アルキルスルファニル、例えばメチルスルファニルであり、
- ・ 八口-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)は典型的には八口-C₁₋₆-アルキル、例えばトリフルオロメチルであり、
- ・ 八口-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルは典型的にはトリフルオロメチルスルホニルであり、
- ・ 八口-C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルファニルは典型的にはトリフルオロメチルスルファニルであり、
- ・ C₁₋₆-アルキル(アルケニル/アルキニル)スルホニルは典型的にはC₁₋₆-アルキルスルホニルである。

10

20

【0059】

さらなる実施態様において、本発明は、R¹⁻¹⁰のうち0、1、2または3個が水素ではなく、典型的にはR¹⁻¹⁰のうち1または2個が水素ではない前記化合物に関する。さらなる実施態様において、R¹⁻⁴のうち0または1個が水素ではなく、R⁶⁻⁹のうち0、1または2個が水素ではない。さらなる実施態様において、R¹⁻¹⁰の全てが水素ではない。さらなる実施態様において、R¹⁻¹⁰のうち1個が水素ではない。さらなる実施態様は、R¹⁻⁴のうち1個が水素ではなく、R⁶⁻¹⁰の全てが水素ではない前記化合物に関し、さらなる実施態様においては、R⁶⁻¹⁰のうち1個が水素ではなく、R¹⁻⁴の全てが水素ではない。さらなる実施態様において、R¹⁻¹⁰のうち2個が水素ではない。本発明を限定することなくさらに例証すると、1つの実施態様は、R¹⁻⁴のうち0個が水素ではなく、R⁶⁻⁹のうち2個が水素ではない前記化合物に関し、もう1つの実施態様においては、R¹⁻⁴のうち1個が水素ではなく、R⁶⁻⁹のうち1個が水素ではない。さらなる実施態様において、R¹⁻¹⁰のうち3個が水素ではない。本発明を限定することなくさらに例証すると、1つの実施態様は、R¹⁻⁴のうち1個が水素ではなく、R⁶⁻⁹のうち2個が水素ではない前記化合物に関する。それぞれの実施態様において、残りの置換基は記載のように水素である。

30

【0060】

本発明を限定することなくさらに例証すると、1つの実施態様は、R¹が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R²が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R³が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁴が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁵が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁶が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁷が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁸が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R⁹が水素ではない前記化合物に関し；もう1つの実施態様は、R¹⁰が水素ではない前記化合物に関する。

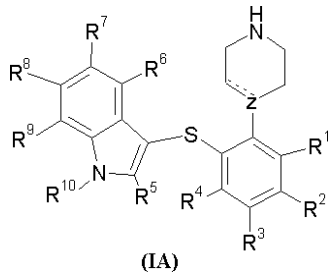
40

【0061】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、R⁵はインドールの2位に結合する。前記化合物は以下の式IA：

【0062】

【化6】



【0063】

に包含され、Z、点線および $R^1 \sim R^{10}$ は式Iにおいて定義されるとおりである。式Iに関する実施態様はいずれも、式IAの実施態様でもある。

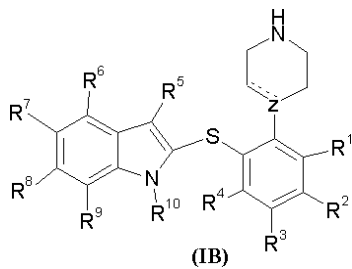
10

【0064】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 はインドールの3位に結合する。前記化合物は以下の式IB：

【0065】

【化7】



20

【0066】

に包含され、Z、点線および $R^1 \sim R^{10}$ は式Iにおいて定義されるとおりである。式Iに関する実施態様はいずれも、式IBの実施態様でもある。

【0067】

式IBの化合物のさらなる実施態様において、 R^{1-4} はそれぞれ、水素および C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)からなる群から独立して選択される。

【0068】

式IBの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 は C_{1-6} -アルキル(アルケニル/アルキニル)である。

30

【0069】

式IBの化合物のさらなる実施態様において、 R^{6-9} はそれぞれ水素である。

【0070】

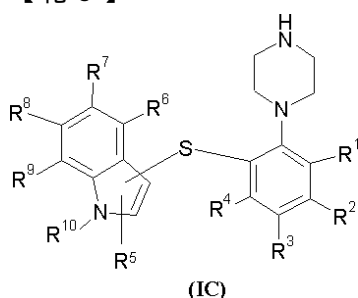
式IBの化合物のさらなる実施態様において、 R^{10} は水素である。

【0071】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線は線を表さず、ZはNである。前記化合物は以下の式IC：

【0072】

【化8】



40

【0073】

50

に包含され、 $R^1 \sim R^{10}$ は式Iにおいて定義されるとおりである。式Iに関する実施態様はいずれも、式ICの実施態様でもある。

【0074】

式ICの化合物のさらなる実施態様において、 R^{1-4} はそれぞれ、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）からなる群から独立して選択される。典型的には、 R^1 は水素であり； R^2 は水素または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）であり； R^3 は水素であり、 R^4 は水素またはハロゲンである。

【0075】

式ICの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 は水素または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）である。

10

【0076】

式ICの化合物のさらなる実施態様において、 R^{6-9} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシ、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）-O-CO-および NO_2 からなる群から独立して選択される。典型的には、 R^6 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシであり； R^7 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシまたは NO_2 であり； R^8 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシであり；そして R^9 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシまたは C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）-O-CO-である。

20

【0077】

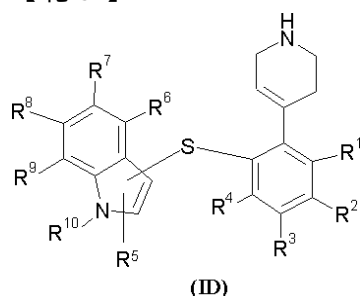
式ICの化合物のさらなる実施態様において、 R^{10} は水素または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）である。

【0078】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線は線を表し、ZはCである。前記化合物は以下の式ID：

【0079】

【化9】



30

【0080】

に包含され、 $R^1 \sim R^{10}$ は式Iにおいて定義されるとおりである。式Iに関する実施態様はいずれも、式IDの実施態様でもある。

40

【0081】

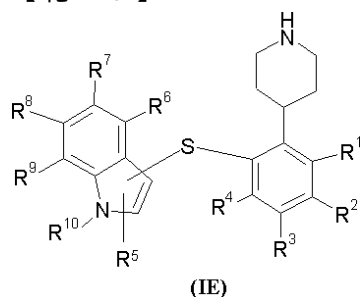
式IDの化合物のさらなる実施態様において、 R^{1-10} はそれぞれ水素原子である。

【0082】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、点線は線を表さず、ZはCHである。前記化合物は以下の式IE：

【0083】

【化10】



【0084】

に包含され、 $R^1 \sim R^{10}$ は式Iにおいて定義されるとおりである。式Iに関する実施態様はいずれも、式IEの実施態様でもある。

10

【0085】

式IEの化合物のさらなる実施態様において、 R^{1-4} はそれぞれ水素である。

【0086】

式IEの化合物のさらなる実施態様において、 R^5 は水素または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）である。

【0087】

式IEの化合物のさらなる実施態様において、 R^{6-9} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシである。典型的には、 R^6 は水素、ハロゲンまたは C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）であり； R^7 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシであり； R^8 は水素またはハロゲンであり； R^9 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）オキシである。

20

【0088】

式IEの化合物のさらなる実施態様において、 R^{10} は水素または C_{1-6} -アルキル（アルケニル／アルキニル）である。

【0089】

式Iの化合物のさらなる実施態様において、前記化合物は、遊離塩基としての化合物の以下のリストまたはその塩から選択される。

30

化合物 番号	名称	
1	3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
2	4-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
3	3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチルエステル	
4	5-ニトロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
5	6-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
6	6-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
7	6-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
8	7-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
9	3-[2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルスルファニル]-1H-インドール	
10	6-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
11	4-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	20
12	5-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
13	4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
14	6-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
15	4-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
16	7-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
17	5-メトキシ-4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	30
18	5-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
19	7-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
20	4-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
21	4-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
22	7-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
23	1-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	40
24	3-メチル-2-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
25	2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
26	5-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

27	4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
28	7-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
29	7-エチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
30	5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
31	5-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
32	7-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
33	5-フルオロ-2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
34	5-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
35	4-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
36	7-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
37	1-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
38	3-メチル-2-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
39	6-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	20
40	2-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
41	5-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
42	7-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
44	3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
45	2-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
46	1-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
47	5-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	30
48	7-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
49	6-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
50	5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
51	4-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
52	7-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
53	4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	40
54	4-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
55	6-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
56	5-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

57	5-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
58	5-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
59	7-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
60	7-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
61	7-エチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
62	3-メチル-2-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	10
63	6-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	
64	5-フルオロ-2-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール	

【0092】

これらの化合物はそれぞれ特定の実施態様であり、個々に特許請求の範囲に含まれ得る。

【0093】

本発明は、本発明化合物の遊離塩基および塩、典型的には薬学的に許容される塩を含む。本発明の塩には、酸付加塩、金属塩、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩が含まれる。

【0094】

本発明の塩は、好ましくは酸付加塩である。本発明の酸付加塩は、好ましくは非毒性の酸で形成する本発明化合物の薬学的に許容される塩である。酸付加塩には無機酸ならびに有機酸の塩が含まれる。適当な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸等が含まれる。適当な有機酸の例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸 (pamoic)、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、テオフィリン酢酸 (theophylline acetic acids) ならびに8-ハロテオフィリン、例えば8-プロモテオフィリン等が含まれる。薬学的に許容される無機または有機酸付加塩のさらなる例には、参照することにより本明細書に組み込まれる「J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2」に記載される薬学的に許容される塩が含まれる。

【0095】

酸付加塩としては、本発明化合物が形成することができる水和物もまた考えられる。

【0096】

金属塩の例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩等が含まれる。

【0097】

アンモニウムおよびアルキルアンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチル-、ジメチル-、トリメチル-、エチル-、ヒドロキシエチル-、ジエチル-、n-ブチル-、sec-ブチル-、tert-ブチル-、テトラメチルアンモニウム塩等が含まれる。

【0098】

さらに、本発明の化合物は、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶剤に溶媒和された状態ならびに非溶媒和の状態が存在し得る。該して、本発明の目的においては溶媒和型は非溶媒型と同等であると考えられる。

【0099】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は1つまたはそれ以上の不斉中心を有していてもよく、分離された、純粋な、または一部精製された光学異性体のような光学異性体（すなわち、エナンチオマーまたはジアステレオマー）およびラセミ混合物、すなわち立体異性体の混合物を含むそれらの混合物はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0100】

ラセミ体は公知の方法、例えば、光学活性な酸でそのジアステレオマー塩を分離し、塩基処理で光学活性なアミン化合物を遊離させることにより光学対掌体に分割できる。ラセミ体を光学対掌体に分割するもう一つの方法は光学活性基質でのクロマトグラフィーに基づくものである。本発明のラセミ化合物は、例えば分別結晶（fractional crystallization）によってもその光学対掌体に分割することができる。本発明の化合物は、ジアステレオマー誘導体の形成によっても分割することができる。当業者に公知である光学異性体を分割する方法をさらに使用することができる。前記方法には「"Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)」でJ. Jaques, A. Collet およびS. Wilenにより論じられたものが含まれる。光学活性化合物は、光学活性な開始物質から、または立体選択的合成により製造することもできる。

10

【0101】

さらに、二重結合または、完全にまたは部分的に飽和した環系が分子内に存在する場合には、幾何異性体が形成され得る。分離された、純粋な、または一部精製された幾何異性体またはそれらの混合物のいずれも本発明の範囲内に含まれる。同様に、回転の制限された結合を有する分子は幾何異性体を形成し得る。これらも本発明の範囲内である。

20

【0102】

さらに、本発明の一部の化合物は異なる互変異性型で存在していてもよく、前記化合物が形成できるいずれの互変異性型も本発明の範囲内に含まれる。

【0103】

本発明はまた、投与において薬理的に活性な物質になる前に代謝過程による化学的変換を受ける、本発明化合物のプロドラッグも包含する。概して、前記プロドラッグは、式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの所望の化合物にインビボで容易に変換できる一般式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物の機能的誘導体である。適当なプロドラッグ誘導体を選択し、製造するための慣用の方法は、例えば、「"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985」に記載されている。

30

【0104】

本発明は本発明化合物の活性代謝産物も包含する。

【0105】

本発明の一部の化合物は、セロトニントランスポーターを阻害し、従ってセロトニン再取り込み阻害剤である。典型的には、前記化合物は、好ましくは実施例3 - 「ラット皮質シナプトソームへの ^3H -5-HT取り込み」の測定に記載される方法により測定された場合に、 $5\ \mu\text{M}$ 以下、典型的には $1\ \mu\text{M}$ 以下、好ましくは500 nM未満、または100 nM未満または50 nM未満のインビトロ取り込み阻害（IC50）を有する。

【0106】

本発明の一部の化合物は、ノルエピネフリントランスポーターを阻害し、従ってノルエピネフリン再取り込み阻害剤である。典型的には、前記化合物は、好ましくは実施例3 - 「ラット皮質シナプトソームへの ^3H ノルアドレナリン取り込み」の測定に記載される方法により測定された場合に、 $5\ \mu\text{M}$ 以下、典型的には $1\ \mu\text{M}$ 以下、好ましくは500 nM未満、または100 nM未満または50 nM未満のインビトロ取り込み阻害（IC50）を有する。

40

【0107】

本発明の一部の化合物は、ドーパミントランスポーターを阻害し、従ってドーパミン再取り込み阻害剤である。典型的には、前記化合物は、好ましくは実施例3 - 「ラット皮質シナプトソームへの ^3H ドーパミン取り込み」の測定に記載される方法により測定された場合に、 $5\ \mu\text{M}$ 以下、典型的には $1\ \mu\text{M}$ 以下、好ましくは500 nM未満、または100 nM未満または50 nM未満のインビトロ取り込み阻害（IC50）を有する。

50

【0108】

上述のように、本発明化合物はセロトニン再取り込み阻害剤であり、従って、1種またはそれ以上の以下の障害：情動障害、疼痛性障害、ADHDおよび腹圧性尿失禁の治療に適当できると考えられる。

【0109】

1つの実施態様は、同時にセロトニン再取り込み阻害剤およびドーパミン再取り込み阻害剤である二重（dual）の作用を有する本発明化合物に関する。典型的には、二重の作用を有する本発明化合物は、実施例3 - 「ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]$ -5-HT取り込みの測定」および「ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]$ ドーパミン取り込みの測定」に記載される方法により測定された場合に、ドーパミントランスポーターのインビトロ取り込み阻害よりも、少なくとも5、好ましくは少なくとも10またはより好ましくは少なくとも20もしくは30倍高いセロトニントランスポーターのインビトロ取り込み阻害を有する。

10

【0110】

1つの実施態様は、同時にセロトニン再取り込み阻害剤およびノルエピネフリン再取り込み阻害剤である二重の作用を有する本発明化合物に関する。典型的には、二重の作用を有する本発明化合物は、実施例3 - 「ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]$ -5-HT取り込みの測定」および「ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]$ ノルアドレナリン取り込みの測定」に記載される方法により測定された場合に、ノルエピネフリントランスポーターのインビトロ取り込み阻害よりも、少なくとも5、好ましくは少なくとも10またはより好ましくは少なくとも20もしくは30倍高いセロトニントランスポーターのインビトロ取り込み阻害を有する。

20

【0111】

さらなる実施態様は、三重の作用を有し、従って、セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤およびドーパミン再取り込み阻害剤である本発明化合物に関する。

【0112】

さらなる態様において、本発明は、薬剤として使用するための、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物、またはそれらの塩を提供する。

【0113】

本発明の1つの実施態様は、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDもしくはIEの化合物またはそれらの塩、および少なくとも1種の薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤を含む医薬調合物を提供する。該調合物は、上述のような式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの実施態様のいずれか1つを含むことができる。

30

【0114】

本発明のさらなる実施態様は、セロトニン再取り込み阻害剤が有益である疾患または障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。このような医薬調合物は、上述の式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの実施態様のいずれか1つを含むことができる。

【0115】

本発明のさらなる実施態様は、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤の組み合わせが有益である疾患または障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。このような医薬調合物は、上述の式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの実施態様のいずれか1つを含むことができる。

40

【0116】

本発明のさらなる実施態様は、セロトニンおよびドーパミン再取り込み阻害剤の組み合わせが有益である疾患または障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。このような医薬調合物は、上述の式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの実施態様のいずれか1つを含むことができる。

50

【0117】

本発明のさらなる実施態様は、セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤の組み合わせが有益である疾患または障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。このような医薬調合物は、上述の式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの実施態様のいずれか1つを含むことができる。

【0118】

本発明のさらなる実施態様は、情動障害、疼痛性障害、ADHDおよび腹圧性尿失禁の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。

10

【0119】

さらなる実施態様において、本発明は、情動障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、治療される情動障害は抑うつ障害および不安障害からなる群から選択される。

【0120】

さらなる実施態様は、抑うつ障害の治療用医薬調合物の製造に、式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物を使用する方法に関する。典型的には、治療される抑うつ障害は、大うつ病性障害、産後うつ病、気分変調、および双極性障害、アルツハイマー病、精神病またはパーキンソン病に伴ううつ病からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、本発明の実施態様は大うつ病性障害の治療に関し；もう1つの実施態様は産後うつ病の治療に関し；もう1つの実施態様は気分変調の治療に関し；もう1つの実施態様は双極性障害、アルツハイマー病、精神病またはパーキンソン病に伴ううつ病の治療に関する。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、本発明の実施態様は双極性障害に伴ううつ病の治療に関し；もう1つの実施態様はアルツハイマー病に伴ううつ病の治療に関し；もう1つの実施態様は精神病に伴ううつ病の治療に関し；もう1つの実施態様はパーキンソン病に伴ううつ病の治療に関する。

20

【0121】

さらなる実施態様はまた、不安障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。典型的には、治療される不安障害は全般性不安障害、社会不安障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、パニック障害、パニック発作、特定恐怖症、対人恐怖症または広場恐怖症からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、本発明の1つの実施態様は、全般性不安障害の治療に関し；もう1つの実施態様は社会不安障害の治療に関し；もう1つの実施態様は心的外傷後ストレス障害の治療に関し；もう1つの実施態様は強迫性障害の治療に関し；もう1つの実施態様はパニック障害の治療に関し；もう1つの実施態様はパニック発作の治療に関し；もう1つの実施態様は特定恐怖症の治療に関し；もう1つの実施態様は対人恐怖症の治療に関し；もう1つの実施態様は広場恐怖症の治療に関する。

30

【0122】

さらなる実施態様において、本発明は、疼痛性障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、治療される疼痛性障害は、線維筋痛症候群(FMS)、全身疼痛、背痛、肩痛、頭痛、ならびに覚醒中および生活活動中の疼痛からなる群から選択される。本発明を限定することなくさらに例証する場合に、本発明の1つの実施態様は、線維筋痛症候群の治療に関し；もう1つの実施態様は全身疼痛の治療に関し；もう1つの実施態様は背痛の治療に関し；もう1つの実施態様は肩痛の治療に関し；もう1つの実施態様は頭痛の治療に関し；もう1つの実施態様は覚醒中および生活活動中の疼痛の治療に関する。

40

【0123】

50

さらなる実施態様において、本発明は、注意欠陥多動性障害の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。

【0124】

さらなる実施態様において、本発明は、腹圧性尿失禁の治療用医薬調合物の製造に、遊離塩基としての式I、IA、IB、IC、IDまたはIEの化合物またはその塩を使用する方法に関する。

【0125】

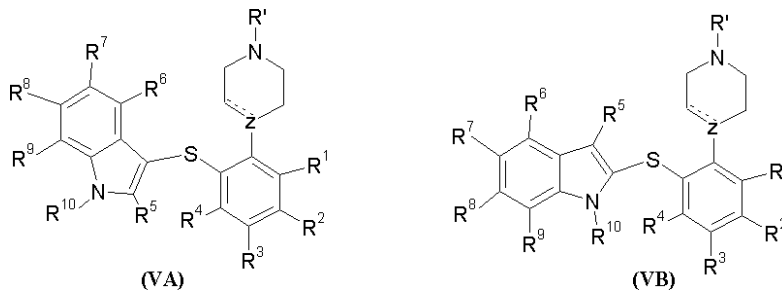
本明細書において疾患または障害と関連させて使用される場合に、「治療」という語句には、場合により予防もまた含まれる。

【0126】

さらなる態様において、本発明は、Z、点線および $R^1 \sim R^{10}$ が上述のとおりであり、 R^1 がカルバメートまたはベンジルから誘導された保護基である式VAまたはVBの化合物のポリマー支持体からの脱保護または切断を含む、式Iの化合物の製造方法に関する。

【0127】

【化11】



【0128】

< 医薬調合物 >

本発明はまた、医薬調合物にも関する。遊離塩基としての本発明化合物またはその塩は、単回または複数回の投与において、単独でまたは薬学的に許容されるキャリアーまたは賦形剤と組み合わせて投与することができる。本発明の医薬調合物は、薬学的に許容されるキャリアーまたは希釈剤、およびその他の公知のアジュバントおよび賦形剤とともに、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995」に開示されているような慣用の技術に従って製剤化することができる。

【0129】

前記医薬調合物は、経口、直腸、経鼻、肺、局所（口腔内および舌下腺（sublingual）を含む）、経皮、嚢内（intracisternal）、腹腔内、腔および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈および皮内を含む）経路、好ましくは経口経路のような適当な経路による投与に特定して製剤化することができる。好ましい経路が、治療される対象の一般的な状態および年齢、治療される状態の性質および選択される有効成分に依存することは認識されるだろう。

【0130】

そして、本発明化合物および薬学的に許容されるキャリアーの組み合わせにより形成される医薬調合物は、開示される投与経路に適した種々の剤形で容易に投与される。調合物は、都合よくは、当業者に公知の方法により単位剤形（unit dosage form）で存在する。

【0131】

本発明化合物は、概して、遊離物質（塩基）としてまたはその薬学的に許容される塩として利用される。1つの例は、遊離塩基が有用性を有する化合物の酸付加塩である。本発明化合物が遊離塩基を含む場合には、前記塩は、遊離塩基の溶液または懸濁液を、化学的に当量の薬学的に許容される酸で処理することにより、慣用の方法で製造される。代表的な例については上述した。

10

20

30

40

50

【0132】

経口投与用の医薬調合物は、固体または液体でよい。経口投与用の固体剤形には、例えばカプセル剤、錠剤、糖衣剤 (dragees)、丸剤 (pills)、ロゼンジ (lozenges)、散剤、顆粒剤、および例えば散剤またはペレット (pellet) の形態で硬ゼラチンカプセルに収納される錠剤、またはトローチ剤もしくはロゼンジの形態である錠剤が含まれる。適当な場合には、当業者に公知の方法により、経口投与用の医薬調合物は腸溶コーティング (enteric coatings) のようなコーティングを施して製造することができ、またはそれらは有効成分を徐放もしくは持続放出のような制御放出 (controlled release) をするように製剤化することもできる。経口投与のための液体の剤形には、例えば液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。

10

【0133】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが所定の量の活性成分を含み、適当な賦形剤を含む、個別の単位、例えばカプセル剤または錠剤として存在することができる。さらに、経口に利用できる製剤は、散剤または顆粒剤、水系または非水系液体における液剤または懸濁剤、または水中油もしくは油中水型の液体乳剤の形態でよい。

【0134】

適当な薬学的なキャリアーには、不活性な固体の希釈剤または増量剤 (fillers)、滅菌水溶液および種々の有機溶剤が含まれる。固体キャリアーの例としては、乳糖、石膏、ショ糖、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア (acacia)、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、セルロースの低級アルキルエーテル、コーンスターチ、ポテトスターチ、増粘剤 (gums) 等が挙げられる。液体のキャリアーの例としては、シロップ剤、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水が挙げられる。

20

【0135】

前記キャリアーまたは希釈剤には、単独のまたはワックスと混合したモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンのような当業者に公知の除放性の物質が含まれる。

【0136】

前記目的のために通常使用される、着色剤 (colourings)、フレーバー (flavourings)、防腐剤等のようなアジュバントまたは添加剤はいずれも、活性成分と適合することを条件として使用することができる。

30

【0137】

固体のキャリアーの量は、通常約25 mgから約1 gまで広く変化する。液体のキャリアーが使用される場合には、前記調合物は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセルまたは水系もしくは非水系液体の懸濁剤もしくは溶剤のような滅菌された注射用液剤の形態でよい。

【0138】

錠剤は、活性成分を通常のアジュバントおよび/または希釈剤と混合して、引き続き慣用の打錠機において該混合物を圧縮することにより製造することができる。

【0139】

非経口投与のための医薬調合物としては、使用する前に滅菌注射用溶液または分散剤で再構成される滅菌散剤と同様に、水系および非水系の滅菌された注射用溶液、分散剤、懸濁剤または乳剤が含まれる。デポ注射 (Depot injectable) 製剤もまた本発明の範囲に含まれる。

40

【0140】

非経口投与においては、滅菌水溶液、プロピレングリコール水溶液、ビタミンE水溶液またはゴマもしくはピーナッツ油における、本発明化合物の溶液を用いることができる。前記水溶液は必要な場合には適当に緩衝すべきであり、そして十分な生理食塩水またはグルコースを用いて液体の希釈剤により、まず等張化される。前記水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与のために特に適している。利用される滅菌水系媒体は、当業者

50

に公知の標準的な技術により、すべて容易に利用することができる。

【0141】

注射用溶液は、活性成分および可能な添加剤を、注射用溶剤、好ましくは滅菌水の一部に溶解し、該溶液を所望の容積に調節し、該溶液を滅菌し、そして適当なアンプルまたはバイアルに充填することにより製造することができる。等張化剤、防腐剤、酸化防止剤等のような、本技術分野において通常使用されるいずれの適当な添加剤も添加することができる。

【0142】

その他の適当な投与形態には、坐剤、スプレー剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚パッチ (dermal patches)、インプラント等が含まれる。

10

【0143】

典型的な経口用量は、1日につき体重1 kgあたり約0.001~約100 mgの範囲内、好ましくは1日につき体重1 kgあたり約0.01~約50 mgの範囲内で、1回またはそれ以上の投薬、例えば1から3回までの投薬によって投与される。正確な用量は、投与の頻度や形態、治療される対象の性別、年齢、体重および一般的な状態、治療される状態の性質および重篤度および治療されるべき付随した疾患および当業者にとって明らかなその他の因子に依存する。

【0144】

製剤は、都合よくは、当業者に公知の方法により単位剤形で存在する。1日あたり1~3回といったような1日あたり1回またはそれ以上の経口投与のための典型的な単位剤形には、0.01~約1000 mg、例えば約0.01~100 mg、好ましくは約0.05~約500 mg、そしてさらに好ましくは、約0.5 mg~約200 mgが含まれる。

20

【0145】

静脈内、髄腔内、筋肉内および類似の投与のような非経口経路のための用量は典型的には、経口投与で必要とされる用量のほぼ約半分である。

【0146】

本発明の製剤のための処方例の典型的な例は以下のとおりである：

本発明の製剤化方法の典型的な例は以下のとおりである：

1) 遊離塩基として計算した場合に5.0mgの本発明化合物を含む錠剤：

本発明化合物	5.0 mg	30
乳糖	60 mg	
メイズスターチ	30 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg	
微晶性セルロース	19.2 mg	
クロスカルメロースナトリウムタイプA	2.4 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.84 mg	

2) 遊離塩基として計算した場合に0.5mgの本発明化合物を含む錠剤：

本発明化合物	0.5 mg	40
メイズスターチ	23.5 mg	
ポビドン	1.8 mg	
微晶性セルロース	14.4 mg	
クロスカルメロースナトリウムタイプA	1.8 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.63 mg	

3) 1ミリリットルあたりに以下を含むシロップ剤：

本発明化合物	25 mg	50
ソルビトール	500 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	15 mg	
グリセロール	50 mg	
メチル-パラベン	1 mg	
プロピル-パラベン	0.1 mg	

エタノール	0.005 mL
フレーバー	0.05 mg
サッカリンナトリウム	0.5 mg
	水で 1 mLに
4) 1ミリリットルあたりに以下を含む注射溶液:	
本発明化合物	0.5 mg
ソルビトール	5.1 mg
酢酸	0.05 mg
サッカリンナトリウム	0.5 mg
	水で1 mLに

10

本発明の化合物は、本明細書において記載されるような式I、IA、IB、IC、IDおよびIEの実施態様のうちのいずれか1つを意味する。

【0147】

さらなる態様において、本発明は、以下に記載されるような本発明化合物の製造方法に関する。

【0148】

< 本発明化合物の製造方法 >

本発明化合物は以下のように製造することができる。

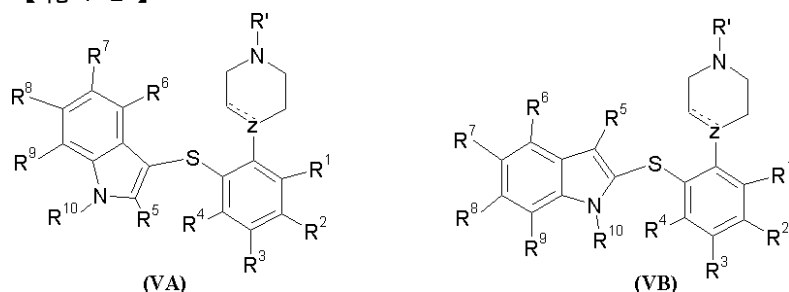
【0149】

式VAまたはVB

20

【0150】

【化12】



30

【0151】

で表される化合物であって、

式中、Z、点線およびR¹~R¹⁰が上記に記載されるとおりであり、R'がカルバメート（例えば、メチル-、エチル-、tert-ブチル-、アリル-、またはベンジル-カルバメート）またはベンジルから誘導された保護基であり、この保護基はワングレジン結合カルバメートリンカー（Wang resin-based carbamate linker）のように固体の支持体に結合していてもよい前記化合物の、ポリマー支持体からの脱保護または切断により、式Iの化合物が遊離塩基としてまたはその酸付加塩として単離される。

【0152】

「本発明化合物の製造方法」における脱保護は、当業者に公知の標準的な技術によって行われ、詳細は、「Protective Groups in Organic Synthesis T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016」に記載されている。ワングレジン結合カルバメートリンカーからのような、ポリマー支持体からの切断は、文献（「Zaragoza Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8677-8678」および「Conti et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2915-2918」）により公知の方法に従って行うことができる。

40

【0153】

式VAおよびVBの中間体は、以下の方法により製造することができる：

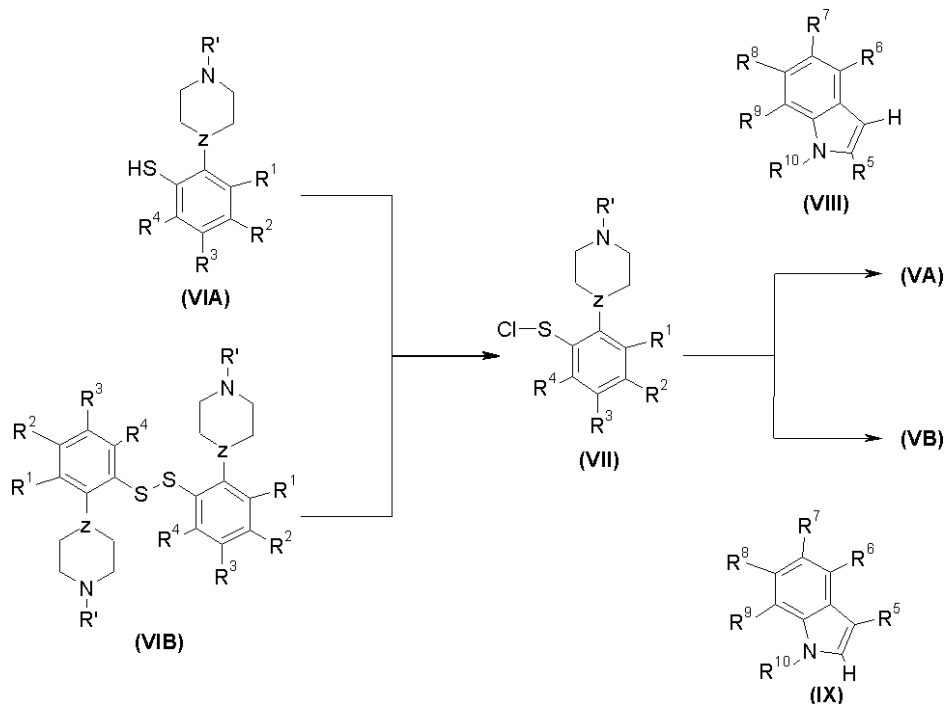
< 方法A > 式VIAの置換されたチオフェノール化合物または式VIBの置換されたジフェニルジスルフィド化合物の、対応するベンゼンスルフェニルクロリド化合物への化学変換、およびそれに続く式VIIIまたはIXのインドールとの反応により、それぞれ、保護された

50

中間体VAまたはVBが得られ、式中、ZはCHまたはNであり、 $R^1 \sim R^{10}$ は上述のとおりであり、そして R' は窒素保護基、例えばカルバメート基（例えば、メチル-、エチル-、tert-ブチル-、アリル-またはベンジル-カルバメート）またはベンジルから誘導される保護基であり、この保護基はワングレジン結合カルバメートリンカーのように固体の支持体に結合していてもよい。

【0154】

【化13】



10

20

【0155】

式VIA (ZがCHである)の化合物は、対応する4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジンの脱メチル反応、ピペリジン環の窒素の保護 (R' は上述のとおり)、フェノール官能基の活性化 (例えばトリフルリル-またはノナフルリル基で)、およびビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルと組み合わせて、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムのような触媒を用いるトリアルキルシランチオール (例えばトリ-イソ-プロピルシランチオール)でのパラジウム触媒を用いる交換により製造することができる。シラン-保護基の除去により式VIAの化合物が得られる。式VIV (ZがNである)の化合物は、モノ保護型 (mono-protected) ピペラジン (R' は上述のとおり)および2-フルオロ-1-ニトロベンゼンの反応、ニトロ官能基の還元、ジアゾニウム塩の形成、それに続くキサントゲン酸塩 (例えばキサントゲン酸カリウム)との反応により製造することができる。新しく形成したキサントゲン酸塩部分の加水分解、それに続く酸化により、式VIBのジスルフィドが得られる。式VIIIおよびIXのインドールは、いずれも市販のものを利用することができ、または「Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York」のような標準的な文献に記載される方法により、すなわち、公知であり前記の反応に適した反応条件のような反応条件下で製造することができる。

30

40

【0156】

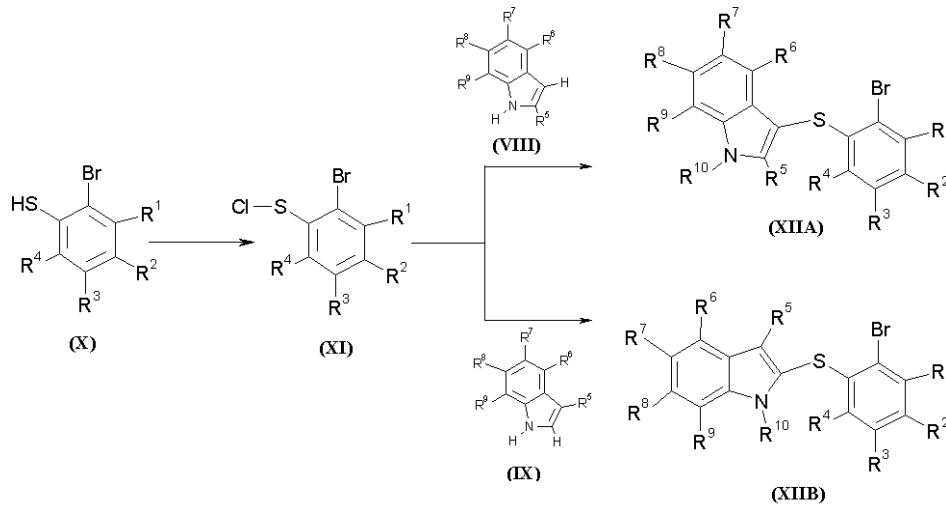
<方法B> 式Xを有するチオフェノール化合物の対応するベンゼンスルフェニルクロリド化合物への化学変換、およびそれに続く式VIIIまたはIXのインドールとの反応により中間体XIIAまたはXII Bが得られ、これらを、例えば2-ホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルと組み合わせたビス-(ジベンジリデンアセトン)パラジウムのようなパラジウム触媒下で、式XIIIの適当な保護されたアミンと結合させることにより、化合物VAまたはVBが得られ、式中、Zは窒素であり、 $R^1 \sim R^{10}$ は上述のとおりであり、そして R' はカルバメート (例えば、メチル-、エチル-、tert-ブチル-、アリル-またはベンジル-カルバメ

50

ート) またはベンジルから誘導される保護基であり、この保護基はワングレジン結合カルバメートリンカーのように固体の支持体に結合していてもよい。

【 0 1 5 7 】

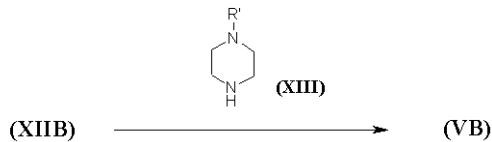
【 化 1 4 】



10



20



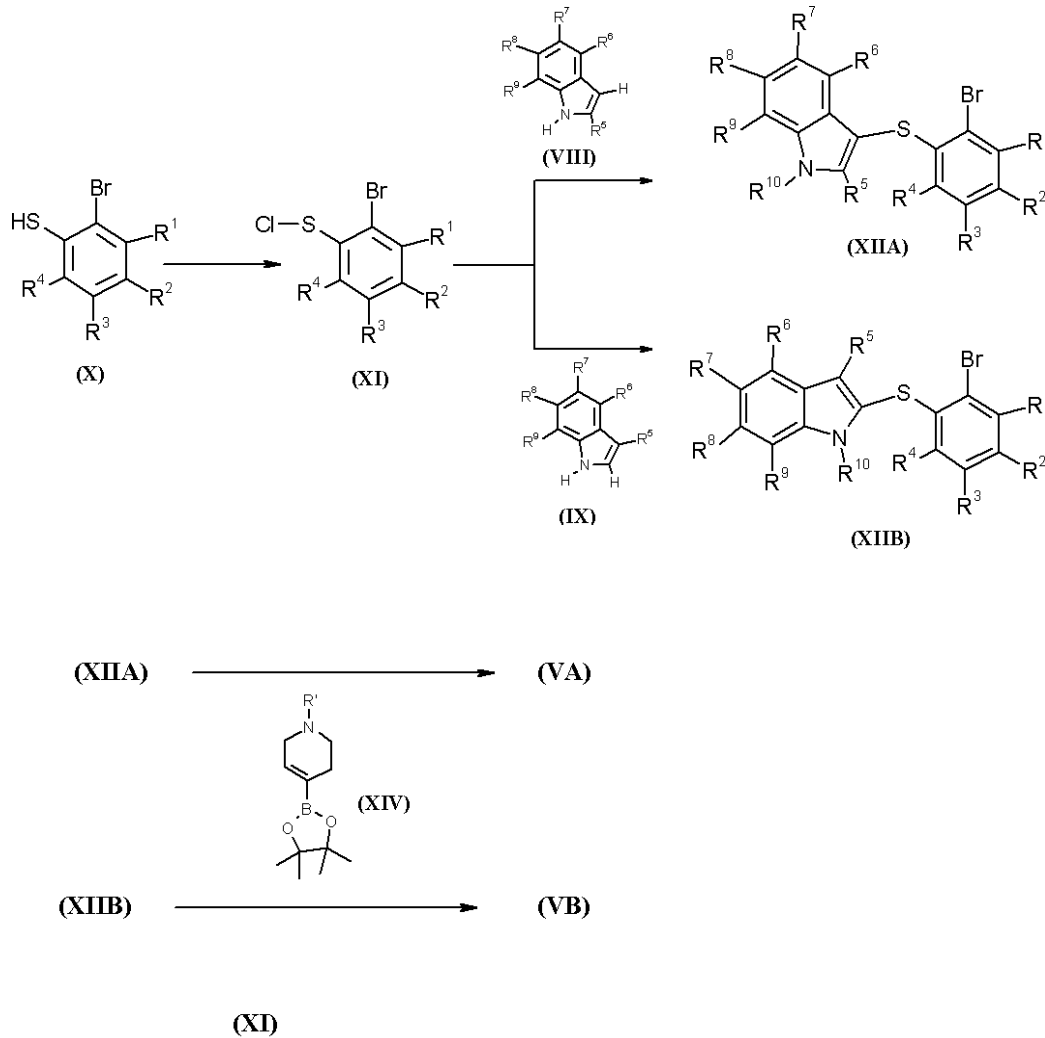
【 0 1 5 8 】

< 方法C > 式Xを有するチオフェノール化合物の対応するベンゼンスルフェニルクロリド化合物への化学変換、およびそれに続く式VIIIまたはIXのインドールとの反応により中間体XIIAまたはXIIBが得られ、これらを、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)のような触媒を用いて、パラジウム触媒下で式XIVの適当な保護されたアミノボロン酸エステルと結合させることにより、化合物VAまたはVBが得られ、式中、ZはCであり、点線は結合を表し、R¹~R¹⁰は上述のとおりであり、そしてR'はカルバメート(例えば、メチル-、エチル-、tert-ブチル-、アリル-またはベンジル-カルバメート)またはベンジルから誘導される保護基であり、この保護基はワングレジン結合カルバメートリンカーのように固体の支持体に結合していてもよい。

30

【 0 1 5 9 】

【化15】



10

20

【0160】

<方法D> 式VAのテトラヒドロピリジン化合物 (ZはCであり、点線は結合を表す) の対応する式VAのピペリジン化合物 (ZはCHである) への還元、および式VBのテトラヒドロピリジン化合物 (ZはCであり、点線は結合を表す) の対応する式VBのピペリジン化合物 (ZはCHである) への還元。その後、式Iの化合物を遊離塩基またはその酸付加塩として単離する。

30

【0161】

本発明を以下の実施例によりさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0162】

<一般的な方法>

40

分析LC-MSデータは、光イオン化 (APPI) イオン源を装備したPE Sciex API 150EX 装置およびShimadzu LC-8A/SLC-10A LCシステムにより得た。LC条件 (粒子サイズ3.5 μmを有する4.6 X 30 mmのSymmetry C18カラム) は溶出液A (0.05% TFAを含む水) およびB (5%の水および0.035%のTFAを含むアセトニトリル) を用いる直線的勾配であった。勾配 (時間 [分] / %B) : 2 mL/分で (0.00/10.0); (4.00/100.0); (4.10/10.0); (5.00/10.0)。純度は、UVトレース (trace) (254 nm) およびELS (Heto CBN 8-30冷却槽を有するSEDERE SEDEX 55)の積分 (integration) により決定した。保持時間 (R_t) は分で表す。

【0163】

マススペクトルを交互走査法 (alternating scan method) により得ることによって、分子量情報を得た。分子イオン、MH⁺は低オリフィス電圧 (5V) で、フラグメンテーショ

50

ンは高オリフィス電圧（100V）で得た。

【0164】

分取LC-MS-分離（Preparative LC-MS-separation）は、同一の装置で行った。LC条件（Symmetry C18カラム 10×50 mm）は、溶出液A（0.05%のTFAを含む水）およびB（5%の水および0.035%のTFAを含むアセトニトリル）による直線的勾配による溶出：（時間[分] / %B）：5.7 mL / 分による（0.00/20.0）；（7.00/100.0）；（7.10/20.0）；（8.00/20.0）。留分の回収は、スプリットフロー型MS 検出（split-flow MS detection）により行った。

【0165】

カラムクロマトグラフィーには、Kieselgel 60（ASTM 230～400メッシュ）のシリカゲルを用いた。イオン交換クロマトグラフィーには、SCX（1 g, Varian Mega Bond Elut^(R), Chrompack社 カタログ番号 220776）を使用した。SCX-カラムは使用に先がけて、10%酢酸のメタノール溶液（3mL）で平衡化（pre-conditioned）を行った。

【0166】

< 中間体の製造 >

4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン（方法A）

Maybridge社から購入した（製品番号BTB 13447）。

【0167】

4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（方法A）

アルゴン下において、0 で、 BBr_3 （7.0 mL；74 mmol）を100 mLのジクロロメタンにおける4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン（6.25 g；32.7 mmol）にゆっくりと添加した。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。該反応混合物を、0 で100 mLの水を慎重に添加することによりクエンチ（quenched）した。さらに300 mLの水を添加し、引き続き50 mLの28%NaOH水溶液を添加した。有機相を廃棄した。ジ-tert-ブチルジカルボネート（9.0 g；41 mmol）を水性相に添加した。該混合物を室温で1時間攪拌し、1 N HClで中和して、酢酸エチルで抽出した（2 x 200 mL）。有機相をブライン（brine）（100 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して、減圧下で濃縮することにより4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。

【0168】

4-[2-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（方法A）

ノナフルオロ-ブタン-1-スルホニルフロリド（2.71 mL；15.1 mmol）を、アルゴン下、0 において、50 mlの1,2-ジクロロエタンにおけるエチル-ジイソプロピル-アミン（2.87 mL；16.5 mmol）、4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピペリジン（25 mg）および4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（3.81 g；13.7 mmol）の混合物に添加した。該反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）およびブライン（100 mL）で抽出した。合わせた水性相を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル/ヘプタン）により精製することによって、4.34 gの4-[2-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（7.76 mmol；57%）を得た。

【0169】

4-(2-トリイソプロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（方法A）

ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)-フェニル] エーテル（0.43 g；0.80 mmol）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）-ジパラジウム（0.37 mg；0.40 mmol）を40 mLのトルエンに溶解した。4-[2-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（4.34 g；7.76 mmol）、トリイソプロピル-シランチオール（1.83 mL；8.53 mmol）およびナトリウムtert-ブトキシド（0.90 g；9.3 mmol）を添加し、反応混合物をアルゴン下、100 で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリカのパッド（pad）を通してろ過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／ヘプタン）により精製することにより、1.58 gの4-(2-トリイソプロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た（3.51 mmol；45 %）。

【0170】

4-(5-メチル-2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（方法A）

ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（8.00 g；36.3 mmol）、2-フルオロ-4-メチル-1-ニトロ-ベンゼン（4.70 g；30.3 mmol）および炭酸カリウム（8.5 g；61.5 mmol）を50 mLのDMSO中において80 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、250 mLの水を添加した。混合物をジエチルエーテル（2 x 250 mL）で抽出した。有機相を水（100 mL）、1 N HCl（2 x 100 mL）、ブライン（2 x 100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、減圧下で濃縮することにより、10.5 gの4-(5-メチル-2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（29.5 mmol；97.6 %）を得た。

【0171】

4-(2-アミノ-5-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（方法A）

4-(5-メチル-2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（5.60 g；15.7 mmol）およびSnCl₂ × H₂O（17.5 g；77.6 mmol）を、100 mLのエタノールにおいて2.5時間還流した。エタノールを減圧下で除去した。残渣を300 mLの飽和NaHCO₃に入れた。該混合物を酢酸エチルで抽出した（2 x 250 mL）。有機相をブライン（2 x 100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、シリカのパッドを通してろ過して、減圧下で濃縮することにより、4.71 g（14.5 mmol；91.6 %）の4-(2-アミノ-5-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た。

【0172】

2-(4-(ベンジルオキシ-カルボニル)-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-ベンゼンジスルフィド（方法A）

20 mLの水における硫酸（2.37 g；24.2 mmol）を、20 mLのTHFにおける4-(2-アミノ-5-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルに添加した。THFを減圧下で除去した。該混合物を0 °Cに冷却し、10 mLの水におけるNaNO₂（0.611 g；8.86 mmol）を滴加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、70 °Cで30 mLの水におけるエチルキサントゲン酸カリウム（3.87 g；24.2 mmol）に滴加した（注意！：ガス発生）。該反応混合物を70 °Cで2時間攪拌した。10 mLの28% NaOHおよび30 mLエタノールを添加し、反応混合物を開放系（open flask）において60 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで抽出した（2 x 250 mL）。有機相をブライン（2 x 100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／ヘプタン）によって精製することにより、1.19gの2-(4-(ベンジルオキシ-カルボニル)-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-ベンゼンジスルフィド（1.74 mmol；43%）を得た。

【0173】

2-(4-(ベンジルオキシ-カルボニル)-ピペラジン-1-イル)-ベンゼンジスルフィド（方法A）を類似の方法により製造した。

【0174】

3-(2-ブロモ-フェニルスルファニル)-1H-インドール（方法B、C）

69.9 mmolのN-クロロスクシンイミドを200 mLの乾燥CH₂Cl₂に懸濁し、氷浴中で0 °Cに冷却した。これを66.6 mmolの2-ブロモチオフェノールでゆっくりと処理した。添加が完了した後、溶液は透明になり、そして橙色となった。攪拌を室温で1時間継続した。

【0175】

前記の溶液を、アルゴン下において0 °Cで、180 mLの乾燥DMFにおける66.6 mmolのインドールの溶液にゆっくりと添加した。添加が完了した後、溶液を0 °Cで2.5時間攪拌した。

【0176】

10

20

30

40

50

反応を200 mLの水でクエンチし、150 mLの飽和NaHCO₃を添加した。250 mLの酢酸エチルを添加し、相を分離した。水性相を酢酸エチルで逆抽出 (back extracted) した。その後、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で蒸発させた。表題化合物をアセトニトリルから再結晶化させた。

【0177】

3-(2-プロモ-フェニルスルファニル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (方法B、C)

乾燥CH₂Cl₂ (120 mL) における26.3 mmolの3-(2-プロモ-フェニルスルファニル)-1H-インドールの溶液に、1.3 mmolの4-ジメチルアミノピリジンおよび28.9 mmolのトリエチルアミンを添加した。28.9 mmolのジ-tert-ブチル-ジカルボネートを添加し、該溶液をアルゴン下における室温で一晩攪拌した。溶液を0.5 MのHCl水溶液で洗浄した。水性相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をK₂CO₃で乾燥し、減圧下で蒸発させた。化合物を1 / 4酢酸エチル / ヘプタンにおけるシリカカラムに付し、1 / 4酢酸エチル / ヘプタンを用いてろ過した。溶出液を減圧下で蒸発させることにより表題化合物を得た。

10

【0178】

3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-フェニルスルファニル]-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (方法B)

0.0086 mmolのPd(dba)₂ (ビス-(ジベンジリデンアセトン)パラジウム)および0.0172 mmolの2-ホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルを乾燥したフラスコに添加し、アルゴン下に置いた。0.043 mmolの3-(2-プロモ-フェニルスルファニル)-インドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび0.052 mmolのN-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジンを2.5 mLの乾燥トルエンに溶解し、トルエンにおける0.061 mmolのナトリウム-tert-ブトキシドを添加した。該溶液を脱気し、ビス(ジベンジリデンアセトン)-パラジウムおよび2-ホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルとともにフラスコに添加した。反応を100 °Cで18時間攪拌した。酢酸エチル (3 mL) を添加し、有機相をNH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して、減圧下で蒸発させることにより表題化合物を得た。

20

【0179】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (方法C)

を「Tetrahedron Letters 41 (2000) 3705-3708」に記載される方法に従って製造した。

30

【0180】

<実施例1 式IAの本発明化合物>

3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドールの合成

乾燥酢酸エチル (3 mL) における3 M HCl-ガスを3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-フェニルスルファニル]-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに添加した。該溶液を0 °Cで1時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を分取LC-MS (preparative LC-MS) により精製した。単離した生成物をDMSO溶液として試験用に使用した。

【0181】

以下の化合物を類似の方法で製造した。解析データを表1に示す。

40

1. 3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
2. 4-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
3. 3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール-7-カルボン酸メチルエステル
4. 5-ニトロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
5. 6-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
6. 6-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
7. 6-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
8. 7-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール
9. 3-[2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルスルファニル]-1H-インドール

50

ル

11. 4-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

12. 5-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

<実施例2 式IAまたはIBの化合物>

3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドールの合成

10 mLのTHFにおける1.58 gの4-(2-トリイソプロピルシラニルスルファニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.51 mmol)を、5 mLのTHFにおける1.21 gのテトラブチルアンモニウムフロリドニ水和物(3.85 mmol)に0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、シリカのプラグ(plug)を通して過して(EtOAc/ヘプタン 1:1で溶出)、減圧下で濃縮した。残渣を14 mLのTHFに再溶解した。この溶液のうちの2 mL(約0.5 mmol)を、2 mLの1,2-ジクロロ-エタンにおける67 mgのN-クロロスクシンイミド(0.50 mmol)に0 で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。得られた溶液を2 mLのTHFにおける90 mgのインドール(0.75 mmol)に0 で添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、20 mLの飽和NaHCO₃に入れ、酢酸エチルで抽出した(2x50 mL)。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エチル/ヘプタン)により精製することによって、89 mgの4-[2-(1H-インドール-3-イルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.22 mmol、約44%)を得た。HClで飽和した2 mLのジエチルエーテルを4-[2-(1H-インドール-3-イルスルファニル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルに添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃で中和し、酢酸エチルで抽出した(2x50 mL)。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドールを分取HPLC後に単離した。

【0182】

以下の化合物を類似の方法で製造した。解析データを表1に示す。

44. 3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

45. 2-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

46. 1-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

47. 5-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

48. 7-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

49. 6-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

50. 5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

51. 4-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

52. 7-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

53. 4-メチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

54. 4-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

55. 6-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

56. 5-フルオロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

57. 5-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

58. 5-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

59. 7-メトキシ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

60. 7-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

61. 7-エチル-3-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

62. 3-メチル-2-(2-ピペリジン-4-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール

3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドールの合成

SO₂Cl₂(120 μL; 1.50 mmol)を28 mLの1,2-ジクロロエタンにおける2-(4-(ベンジルオキシ-カルボニル)-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-ベンゼンジスルフィド(0.956 g; 1.40 mmol)に添加し、室温で15分間攪拌した。この混合物のうちの1 mLを、アルゴン下における0 で、1 mLのTHFにおけるインドール(23 mg; 0.20 mmol)に添加した。反応混合

物を0 で2時間攪拌した。2 mLの飽和NaHCO₃および2 mLの酢酸エチルを添加した。有機相を分離し、減圧下で濃縮した。残渣を1 mLのDMSOに溶解した。0.5 mLの20%KOH水溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波照射下において150 で4分間攪拌した。3 mLの飽和NH₄Cl水溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した(2 x 5 mL)。有機相を減圧下で濃縮した。3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドールを分取HPLC後に単離した。

【 0 1 8 3 】

以下の化合物を類似の方法で製造した。解析データを表1に示す。

- | | | |
|-----|---|----|
| 10. | 6-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 13. | 4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | 10 |
| 14. | 6-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 15. | 4-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 16. | 7-フルオロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 17. | 5-メトキシ-4-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 18. | 5-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | 20 |
| 19. | 7-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 20. | 4-メトキシ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 21. | 4-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 22. | 7-クロロ-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 23. | 1-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 24. | 3-メチル-2-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 25. | 2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 26. | 5-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | 30 |
| 27. | 4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 28. | 7-フルオロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 29. | 7-エチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 30. | 5-メトキシ-4-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 31. | 5-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 32. | 7-メトキシ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 33. | 5-フルオロ-2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 34. | 5-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | 40 |
| 35. | 4-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 36. | 7-クロロ-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 37. | 1-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 38. | 3-メチル-2-(2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 39. | 6-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 40. | 2-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 41. | 5-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |
| 42. | 7-メチル-3-(4-メチル-2-ピペラジン-1-イル-フェニルスルファニル)-1H-インドール | |

表1. 測定した分子量、測定した保持時間(RT、分)およびUV-およびELSD-純度(%)

【 0 1 8 4 】

【表 1】

化合物	RT 分	UV-純度 (%)	ELSD-純度 (%)	M+H ⁺	合成方法
1	2.04	98.3	65.3	310	B
2	1.77	100	91.3	340	B
3	1.93	100	93.42	368	B
4	1.82	90.5	57.96	355	B
5	2.005	98.69	93.33	346	B
6	1.78	98.43	97.6	340	B
7	1.875	99.24	89.92	328	B
8	1.92	95.03	98.24	324	B
9	2	93.16	77.61	307.1	C
10	2.017	73.77	96.96	342.2	A
11	1.86	93.4	99.6	328	B
12	2.04	96.06	97.98	328	B
13	2.335	91.77	95.19	338.3	A
14	2.3	84.45	99.8	341.9	A
15	2.213	74.5	95.49	341.8	A
16	2.302	83.07	98.83	342.0	A
17	2.37	79.23	94.36	398.1	A
18	2.193	72.02	88.95	354.2	A
19	2.282	81.72	94.25	354.0	A
20	2.185	71.34	93.84	354.2	A
21	2.3	82.42	96.53	358.0	A
22	2.442	82.34	98.28	358.0	A
23	2.435	84.72	96.25	338.0	A
24	2.568	87.44	97.55	338.3	A

10

20

30

40

【 0 1 8 5 】

25	1.913	91.99	99.79	324.1	A
26	1.983	74.46	95.27	323.9	A
27	1.967	82.68	100	324.1	A
28	1.928	96.71	99.85	328.1	A
29	2.137	71.62	99.05	338.3	A
30	1.92	75.46	100	354.2	A
31	1.815	70.05	88.36	340.0	A
32	1.907	74.16	93.41	340.1	A
33	1.965	94.37	99.87	342.0	A
34	2.047	93.32	100	344.1	A
35	2.04	95.23	99.88	344.1	A
36	2.078	94.53	100	344.1	A
37	2.07	95.53	100	324.0	A
38	2.213	95.06	99.92	324.1	A
39	2.02	79.43	98.47	338.3	A
40	2.03	80.36	95.66	338.3	A
41	2.09	77.01	98.45	338.1	A
42	2.108	84.83	99.76	338.3	A
44	1.933	93.78	99.68	309.1	A
45	1.995	91.34	99.51	323.1	A
46	2.133	98.98	99.47	323	A
47	2.06	87.52	98.71	323.1	A
48	2.012	91.07	98.64	327.2	A
49	2.008	95.96	98.6	326.9	A
50	1.963	83.51	98.37	354.2	A
51	1.937	88.63	97.5	327.2	A
52	2.072	95.08	97.16	323.1	A

10

20

30

40

53	2.013	89.2	97.12	323.1	A
54	1.987	79.17	96.72	342.9	A
55	2.158	92	95.27	342.9	A
56	1.987	94.53	95.17	327	A
57	1.9	78.75	94.62	339.1	A
58	2.042	88.63	87.81	342.9	A
59	1.985	90.24	80.44	339.3	A
60	2.108	95.87	99.68	342.9	A
61	2.177	73.11	98.96	337.2	A
62	2.242	95.29	98.7	323	A
63	1,987	92.82	99.65	323,1	A
64	1,958	75.72	95.59	341,1	A

10

20

【 0 1 8 7 】

< 実施例3 トランスポーター阻害アッセイ >

(ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]-5\text{-HT}$ 取り込みの測定)

雄ウイスターラット (Wistar rats) (125 ~ 225 g) 由来の全脳を、小脳を除いて、ガラス/テフロン^(R)・ホモジナイザーを用いて、1mM のニアラミドを加えた0.32 Mシヨ糖中で均質化 (homogenized) した。ホモジネート (homogenate) を4 において600 x gで10分間遠心分離した。ペレット (pellet) を廃棄し、上清を20.000 x g で55分間遠心分離した。最終的に得られたペレットを今回のアッセイ緩衝液中で均質化 (20秒) した (元の組織0.5 mg / ウェル)。試験化合物 (または緩衝液) および10 nMの $[^3\text{H}]-5\text{-HT}$ を96ウェルプレートに添加し、短時間振とうした。アッセイ緩衝液の組成: 123 mM NaCl、4.82 mM KCl、0.973 mM CaCl₂、1.12 mM MgSO₄、12.66 mM Na₂HPO₄、2.97 mM NaH₂PO₄、0.162 mM EDTA、10 mMグルコースおよび1 mM アスコルビン酸。緩衝液は、37 において10分間、95% O₂/5% CO₂で処理することにより酸素を包含させ、pHを7.4に調整した。組織を0.2 mLの最終アッセイ容量に添加することによりインキュベーションを開始した。放射性リガンドとともに37 °Cで15分間インキュベーションした後に、サンプルを減圧下、ユニフィルタ-GF/Cガラスファイバーフィルター (0.1%のポリエチレンイミンで1時間浸漬) で直接ろ過し、3 x 0.2 mLのアッセイ緩衝液で直ちに洗浄した。非特異的な取り込みは、シタロプラム (最終濃度10 μM) を用いて測定した。シタロプラムは、用量反応曲線のようなすべての実験において対照基準として含まれる。

30

【 0 1 8 8 】

(ラット皮質シナプトソームへの $[^3\text{H}]-\text{ノルアドレナリン}$ の取り込みの測定)

雄ウイスターラット (125 ~ 225 g) 由来の新鮮な皮質を、ガラス/テフロン^(R)・ホモジナイザーを用いて、0.4 Mシヨ糖中で均質化した。ホモジネートを4 において600 x gで10分間遠心分離した。ペレットを廃棄し、上清を20.000 xg で55分間遠心分離した。最終的に得られたペレットを今回のアッセイ緩衝液中で均質化 (20秒) した (元の組織6 mg/mL = 4 mg / ウェル)。試験化合物 (または緩衝液) および10 nMの $[^3\text{H}]-\text{ノルアドレナリン}$ を96ディープウェルプレートに添加し、短時間振とうした。アッセイ緩衝液の組成: 123 mM NaCl、4.82 mM KCl、0.973 mM CaCl₂、1.12 mM MgSO₄、12.66 mM Na₂HPO₄、2.97 mM NaH₂PO₄、0.162 mM EDTA、10 mMグルコースおよび1 mM アスコルビン酸。緩衝液は、37 において10分間、95% O₂/5% CO₂で処理することにより酸素を包含させ、pHを 7.4に調整

40

50

した。組織を1 mLの最終アッセイ容量に添加することによりインキュベーションを開始した。放射性リガンドとともに37 °Cで15分間インキュベーションした後に、サンプルを減圧下、ユニフィルターGF/Cガラスファイバーフィルター（0.1%のポリエチレンイミンで1時間浸漬）で直接ろ過し、3 x 1 mLのアッセイ緩衝液で直ちに洗浄した。非特異的な取り込みは、タルスプラム（talsupram）（最終濃度10 μM）を用いて測定した。デュロキセチンが、用量反応曲線のようなすべての実験において対照基準として含まれる。

【0189】

（ラットシナプトソームへの³Hドーパミンの取り込みの測定）

組織の調製：雄ウイスターラット（125～250 g）を断頭により屠殺し、解剖により線条体を直ちに採取して、40容量部（w/v）の氷冷0.40 Mショ糖に入れた。該組織を徐々に均質化し（ガラステフロン^(R)ホモジナイザー）、P2フラクションを遠心分離（1000 g、10分および40000 g、20分、4 × ）により得て、560容量部の改変Krebs-Ringerリン酸緩衝液（pH 7.4）に懸濁した。

10

【0190】

組織0.25 mg/ウェル（140 μl）（初めの組織（original tissue））を、試験懸濁液と混合した。プレインキュベーションの5分後に、12.5 nMの³H-ドーパミンを添加して、該混合物につき室温（RT）で5分間インキュベーションを行った。

【0191】

該インキュベーションを、サンプルを減圧下において1 mlの緩衝液洗浄液を用いてWhatman GF/Cフィルターを通してろ過することにより終了させた。該フィルターを乾燥し、適当なシンチレーション液（Optiphase Supermix）を添加した。暗所で2時間置いた後に、放射活性含量を液体シンチレーション計測により測定した。100 μMのベンズトロピンの存在下で測定した非特異的結合および受動輸送を差し引くことにより取り込み量を求めた。取り込み阻害の測定には、6桁の範囲をカバーする10個の濃度の薬物を使用した。

20

【0192】

³H-DA = New England Nuclear社製の3,4-(ring-2,5,6-³H)ドーパミン塩酸塩、比放射能30～50 Ci/mmol。

【0193】

Hyttel, Biochem. Pharmacol. 1978, 27, 1063-1068 ;

Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & bil. Psychiat. 1982, 6, 277-295 ;

Hyttel & Larsen, Acta Pharmacol. Tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	

- (31)優先権主張番号 60/691,736
 (32)優先日 平成17年6月17日(2005.6.17)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 PA200500893
 (32)優先日 平成17年6月17日(2005.6.17)
 (33)優先権主張国 デンマーク(DK)

- (72)発明者 クロル・フリードリヒ
 ドイツ連邦共和国、6 5 8 1 7 エップシュタイン/タウヌス、ヒンターガッセ、1 6
 (72)発明者 ユール・カールステン
 デンマーク国、2 6 7 0 グレーヴェ、ブリデホルム、5 6

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 3 5 0 4 7 (WO, A 1)
 国際公開第2 0 0 2 / 0 9 8 8 5 7 (WO, A 1)
 国際公開第2 0 0 3 / 0 2 9 2 3 2 (WO, A 1)
 国際公開第2 0 0 2 / 0 5 1 8 3 3 (WO, A 1)
 特開平0 8 - 2 3 9 3 6 3 (JP, A)
 特表2 0 0 7 - 5 1 5 4 3 6 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D
 A61K
 CAPLUS/REGISTRY(STN)