

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4879997号
(P4879997)

(45) 発行日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)

(24) 登録日 平成23年12月9日 (2011. 12. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 26 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-542716 (P2008-542716)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月20日 (2006. 11. 20)
 (65) 公表番号 特表2009-517433 (P2009-517433A)
 (43) 公表日 平成21年4月30日 (2009. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/068655
 (87) 国際公開番号 W02007/062999
 (87) 国際公開日 平成19年6月7日 (2007. 6. 7)
 審査請求日 平成20年7月10日 (2008. 7. 10)
 (31) 優先権主張番号 05111478.3
 (32) 優先日 平成17年11月30日 (2005. 11. 30)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

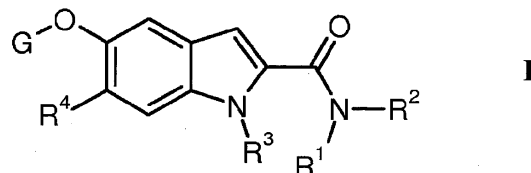
(54) 【発明の名称】 1, 5-置換インドール-2-イルアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



10

〔式中、

R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素もしくは硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含む、4員、5員、6員もしくは7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、

該飽和もしくは部分不飽和複素環が、

非置換であるか、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいは、

フェニル環と縮合しており（該フェニル環は、非置換であるか、または C_1-C_8

20

ーアルキル、 C_1-C_8 ーアルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている)；

R^3 は、

ヒドロキシ C_1-C_8 ーアルキル、

シアノー C_1-C_8 ーアルキル、 C_1-C_8 ーアルコキシカルボニル、

フェニルスルホニル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲン、シアノ、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、 C_1-C_8 ーアルコキシ、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルコキシおよびヒドロキシー C_1-C_8 ーアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）；

非置換であるか、または C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲン、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、シアノ、 C_1-C_8 ーアルコキシ、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルコキシおよびヒドロキシー C_1-C_8 ーアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル；

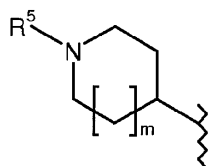
フェニルー C_1-C_8 ーアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲン、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、シアノ、 C_1-C_8 ーアルコキシ、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルコキシおよびヒドロキシー C_1-C_8 ーアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）；ならびに

非置換であるか、または C_1-C_8 ーアルキル、 C_1-C_8 ーアルコキシ、ハロゲン、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルコキシ、モルホリノおよびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリー

R^4 は、水素またはハロゲンであり；

Gは、下記式：

【化2】



G1

(式中、

m は、0、1または2であり；

R^5 は、 C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、シクロアルキルー C_1-C_8 ーアルキルおよびフェニルー C_1-C_8 ーアルキルから選択される)で示される]で示される化合物(ただし、 R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1, 1ージオキソーチオモルホリンー4ーイルを形成する化合物を除く)、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、2, 5ージヒドロピロール、ピロリジン、アゼパン、ピペラジン、アゼチジン、チオモルホリンおよび3, 6ージヒドロー2Hーピリジンからなる群より選択される複素環を形成し、該複素環が、非置換であるか、または C_1-C_8 ーアルキル、ハロゲン、ハロゲノー C_1-C_8 ーアルキル、ヒドロキシ、 C_1-C_8 ーアルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいはフェニル環と縮合している(該フェニル環は、非置換であるか、または C_1-C_8 ーアルキル、 C_1-C_8 ーアルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている)、請求項1記載の式Iで示される化合物。

【請求項 3】

R^1 と R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、4, 4-ジフルオロピペリジンおよびピロリジンからなる群より選択される複素環を形成する、請求項 1 または 2 記載の式 I で示される化合物。

【請求項 4】

R^3 が、

シアノ- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシカルボニル、

フェニルスルホニル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）；

10

非置換であるか、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているフェニル；

フェニル- C_1-C_8 -アルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）；ならびに

20

非置換であるか、または C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシ、モルホリンおよびシアノから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているヘテロアリールからなる群より選択される、

請求項 1～3 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

【請求項 5】

R^3 が、シアノ- C_1-C_8 -アルキルまたは C_1-C_8 -アルコキシカルボニルである、請求項 1～4 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

【請求項 6】

R^3 が、フェニルスルホニルである（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、シアノ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）、請求項 1～4 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

30

【請求項 7】

R^3 が、フェニル- C_1-C_8 -アルキルである（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）、請求項 1～4 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

40

【請求項 8】

R^3 が、非置換であるか、または C_1-C_8 -アルキル、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているフェニルである、請求項 1～4 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

【請求項 9】

R^3 が、非置換であるか、または C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシ、ハロゲン、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルキル、ハロゲノ- C_1-C_8 -アルコキシおよびシアノから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているヘテロアリールであ

50

る、請求項 1～4 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

【請求項 10】

R³ が、ピリジル、ピリミジニル、フラニルおよびチエニルから選択されるヘテロアリール基である、請求項 9 記載の式 I で示される化合物。

【請求項 11】

R⁴ が、水素である、請求項 1～10 のいずれか記載の式 I で示される化合物。

【請求項 12】

R⁵ が、C₁－C₈－アルキルである、請求項 1～11 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物。

【請求項 13】

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[1－(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

[1-ベンジル-5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－モルホリン-4-イル-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[1－(4-フルオロ-ベンジル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

2－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－インドール-1-カルボン酸メチルエステル、

[2－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－インドール-1-イル]－アセトニトリル、

[1－(3, 5-ジフルオロ-フェニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1－(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1－(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

[1－(2-クロロ-ピリジン-4-イル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－メタノン、

[1－(6-クロロ-ピリジン-3-イル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1－(2-メトキシ-フェニル)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[1－(4-フルオロ-フェニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[1－(3-フルオロ-フェニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－メタノン、

[1－(3-クロロ-フェニル)－5－(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)－1H-インドール-2-イル]－(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)－[5－(1-イソプロピル-ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-4-イルオキシ)-1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-フェニル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-p-トリル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

10

[1-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

5-[2-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ピリジン-2-カルボニトリル、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

20

3-[2-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル、

4-[2-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル、

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-フェニル-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

[1-(4-クロロ-フェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

[1-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

30

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-p-トリル-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

4-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(モルホリン-4-カルボニル)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル、

5-[2-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル、

40

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-チオフェン-3-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリ

50

ジン-4-イルオキシ)-1-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-チオフエン-2-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

10

[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

[6-ブromo-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

20

[6-ブromo-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

30

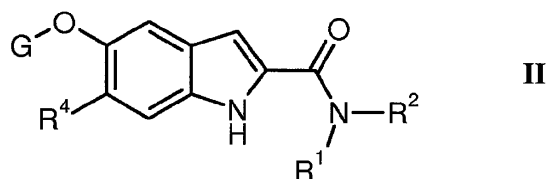
よりなる群から選択される、請求項1記載の式Iで示される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項記載の式Iで示される化合物の製造のための方法であって、以下の工程を含む方法：

a) 式II：

【化3】



40

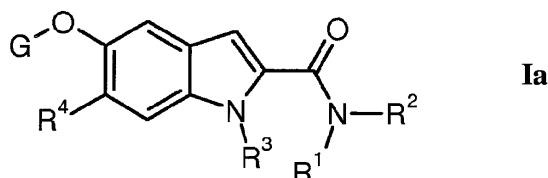
[式中、R¹、R²およびR⁴は、請求項1で定義した通りである]で示される化合物を、無水条件下で好適な溶媒中、好適な塩基で処理する工程、および中間体アニオンと、式III：

【化 4】



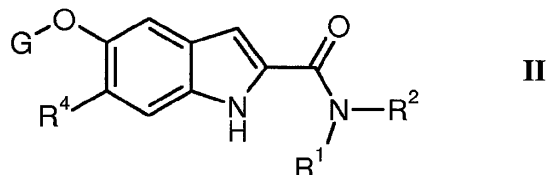
〔式中、Xは、脱離基を意味し、そして R^3 は、ヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ- C_1-C_8 -アルキル、場合により置換されているフェニル- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシカルボニル、および場合により置換されているフェニルスルホニルからなる群より選択される〕で示されるアルキル化剤またはアシル化剤と反応させて、式 Ia :

【化 5】



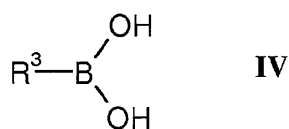
〔式中、 R^3 は、ヒドロキシ- C_1-C_8 -アルキル、シアノ- C_1-C_8 -アルキル、場合により置換されているフェニル- C_1-C_8 -アルキル、 C_1-C_8 -アルコキシカルボニル、および場合により置換されているフェニルスルホニルからなる群より選択される〕で示される化合物を得る工程、所望であれば、
得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換する工程、あるいは、
b) 式 II :

【化 6】



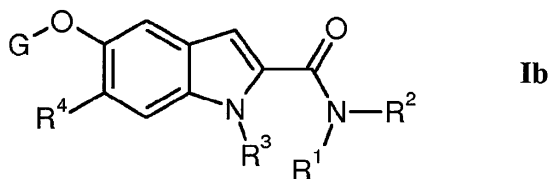
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、請求項 1 で定義した通りである〕で示される化合物を、式 IV :

【化 7】



〔式中、 R^3 は、場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールを意味する〕で示される、場合により置換されているフェニルもしくはヘテロアリールボロン酸と、触媒の存在および塩基性条件下で反応させて、式 Ib :

【化 8】



〔式中、 R^3 は、場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールを意味する〕で示される化合物を得る工程、ならびに、所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換する工程。

【請求項 15】

請求項 14 記載の方法により製造された場合の、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載の

10

20

30

40

50

化合物。

【請求項 16】

請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物、ならびに薬学的に許容しうる担体および／または補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

H3 レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 19】

H3 レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための治療上活性な物質として使用するための、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

H3 レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための医薬の製造のための、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 21】

肥満の治療および／または予防のための、請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

肥満の治療または予防のための医薬組成物であって、請求項 1～13 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物を、リパーゼ阻害剤、食欲低下薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、および体脂肪の代謝を刺激する薬剤からなる群より選択される化合物と組み合わせて含む医薬組成物。

20

【請求項 23】

I I 型糖尿病の治療または予防のための医薬組成物であって、請求項 1～13 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物を、抗糖尿病薬と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 24】

リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者における肥満の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1～13 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物の使用。

【請求項 25】

抗糖尿病薬による治療も受けている患者における I I 型糖尿病の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1～13 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物の使用。

30

【請求項 26】

脂質低下薬による治療も受けている患者における脂質代謝異常の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1～13 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規 1, 5-置換インドール-2-イルアミド誘導体、それらの製造、それらを含む医薬組成物、および医薬としてのそれらの使用に関する。本発明の有効化合物は、肥満および他の障害の治療に有用である。

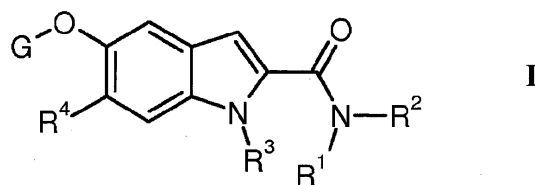
40

【0002】

特に本発明は、一般式 I :

【0003】

【化 1 1】



【0004】

〔式中、

R¹ は、

10

低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、
シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、
低級ヒドロキシアルキル、
低級アルコキシアルキル、
低級アルキルスルファニルアルキル、
低級ジアルキルアミノアルキル、
低級ジアルキルカルバモイルアルキル、

非置換であるか、または低級アルキル、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル、

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、

20

低級ヘテロアリールアルキル（ここで、該ヘテロアリール環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、ならびに

低級ヘテロシクリルアルキル（ここで、該ヘテロシクリル環は、非置換であってもよい、または1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）
からなる群より選択され；

R² は、

30

水素、
低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、
シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、
低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシアルキル、
低級アルキルスルファニルアルキル、
低級ジアルキルアミノアルキル、
低級ジアルキルカルバモイルアルキル、

非置換であるか、または低級アルキル、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル、

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、

40

低級ヘテロアリールアルキル（ここで、該ヘテロアリール環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、ならびに

低級ヘテロシクリルアルキル（ここで、該ヘテロシクリル環は、非置換であってもよい、または1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）
からなる群より選択されるか；あるいは

R¹ と R² は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素もしくは硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含む、4員、5員、6員もしくは7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、

50

該飽和もしくは部分不飽和複素環が、

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいは、

フェニル環と縮合しており（該フェニル環は、非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている）；

R^3 は、

低級ヒドロキシアルキル、

低級シアノアルキル、低級アルコシカルボニル、

フェニルスルホニル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級ハロゲノアルキル、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）；

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル；

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）；ならびに

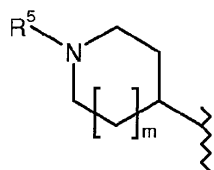
非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ、モルホリノおよびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリールからなる群より選択され；

R^4 は、水素またはハロゲンであり；

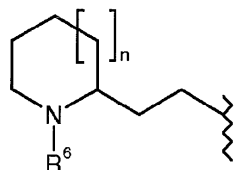
Gは、下記式：

【0005】

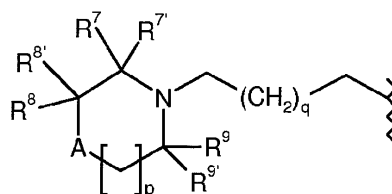
【化12】



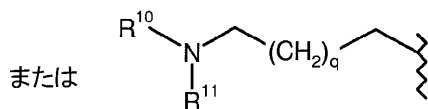
G1



G2



G3



または

G4

【0006】

（式中、

m は、0、1または2であり；

R^5 は、低級アルキル、低級ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、低級シクロアルキルアルキルおよび低級フェニルアルキルから選択され；

n は、0、1または2であり；

R^6 は、低級アルキルであり；

10

20

30

40

50

p は、0、1 または 2 であり；
 q は、0、1 または 2 であり；
 A は、 $\text{C R}^{12} \text{R}^{12'}$ 、O および S から選択され；
 R^7 、 $\text{R}^{7'}$ 、 R^8 、 $\text{R}^{8'}$ 、 R^9 、 $\text{R}^{9'}$ 、 R^{12} および $\text{R}^{12'}$ は、互いに独立して水素、低級アルキル、ヒドキシ、ハロゲンおよびジアルキルアミノからなる群より選択されるか、または R^8 と R^{12} は、一緒になって二重結合を形成し；
 R^{10} は、低級アルキルであり；
 R^{11} は、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ -アルキルである）から選択される基である] で示される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0007】

10

式 I で示される化合物は、ヒスタミン 3 レセプター（H3 レセプター）におけるアンタゴニストおよび／またはインバースアゴニストである。

【0008】

ヒスタミン（2-（4-イミダゾリル）エチルアミン）は、全身、例えば胃腸管（Burks 1994 in Johnson L.R. 編集、Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp.211-242）に広く分布するアミン作動性の神経伝達物質の一種である。ヒスタミンは、胃酸分泌、腸運動（Leursら、Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185）、血管運動反応、腸炎症反応およびアレルギー反応（Raithelら、Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133）のような様々な消化性の病態生理学的現象を調整する。哺乳動物の脳では、ヒスタミンは、基底視床下部後部の結節乳頭核の中心にみられるヒスタミン作動性細胞体中で合成される。そこから、ヒスタミン作動性細胞体は様々な脳領域に突出する（Panulaら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagakiら、J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300）。

20

【0009】

最近の知識によれば、ヒスタミンは、CNS と末梢の両方におけるすべてのその作用を、4つの別個のヒスタミンレセプター、すなわちヒスタミンH1、H2、H3およびH4レセプターを通じて媒介している。

【0010】

H3 レセプターは、中枢神経系（CNS）に主に局在している。自己レセプターとして、H3 レセプターは、ヒスタミン作動性ニューロンからのヒスタミンの合成および分泌を恒常的に阻害する（Arrangら、Nature 1983, 302, 832-837; Arrangら、Neuroscience 1987, 23, 149-157）。異種レセプターとして、H3 レセプターはまた、とりわけ中枢神経系と肺、心臓血管系および胃腸管などの末梢器官の両方で、特にアセチルコリン、ドーパミン、セロトニンおよびノルエピネフリンなどの他の神経伝達物質の放出を調節する（Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandinaら、in The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H 編集、1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)。H3 レセプターは恒常的に活性であり、これは外因性ヒスタミンがなくても、レセプターが持続的に活性化されることを意味する。H3 レセプターなどの阻害性レセプターの場合、この固有の活性は神経伝達物質の放出を持続的に阻害させる。したがって、H3 Rアンタゴニストが、外因性ヒスタミンの作用を遮断し、かつレセプターをその恒常的に活性な（阻害性の）形態から中立状態に変化させるインバースアゴニスト活性も有するであろうことが重要であろう。

30

40

【0011】

哺乳動物のCNS中でのH3 レセプターの広い分布は、このレセプターの生理学的役割を示している。したがって、様々な徴候における新規薬物開発標的としての治療上の可能性が提唱されている。

【0012】

アンタゴニスト、インバースアゴニスト、アゴニストまたはパーシャルアゴニストとしてのH3 Rリガンドの投与は、脳および末梢でのヒスタミン値または神経伝達物質の分泌に影響を与えることができ、したがっていくつかの障害の治療に有用である。そのような

50

障害は、肥満（Masakiら、Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancockら、European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197）、急性心筋梗塞などの心血管障害、認知症ならびに注意欠陥多動性障害（ADHD）およびアルツハイマー病などの認知障害、統合失調症、うつ病、てんかん、パーキンソン病および発作または痙攣などの神経障害、睡眠障害、ナルコレプシー、疼痛、胃腸障害、メニエール症候群などの前庭機能障害、薬物乱用、ならびに乗り物酔い（Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11）を含む。

【0013】

したがって、本発明の目的は、選択的な、直接作用性の、それぞれインバースアゴニストであるH3レセプターアンタゴニストを提供することにある。そのようなアンタゴニスト／インバースアゴニストは、特にH3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防における治療上活性な物質として有用である。

10

【0014】

本明細書では、「アルキル」という用語は、単独で又は組み合わされて、1～20個の炭素原子、好ましくは1～16個の炭素原子、より好ましくは1～10個の炭素原子の、分岐鎖または直鎖の、1価の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。

【0015】

単独または組み合わせでの「低級アルキル」または「C₁～C₈アルキル」という用語は、1～8個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状アルキル基、好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状アルキル基、特に好ましくは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状アルキル基を意味する。直鎖状または分岐鎖状C₁～C₈アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体のペンチル、異性体のヘキシル、異性体のヘプチルおよび異性体のオクチルであり、好ましくはメチルおよびエチルであり、最も好ましくはメチルである。

20

【0016】

「低級アルケニル」または「C₂～₈アルケニル」という用語は、単独で又は組み合わされて、オレフィン結合、および最大8個、好ましくは最大6個、特に好ましくは最大4個の炭素原子を含む、直鎖状または分岐鎖状炭化水素基を意味する。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルおよびイソブテニルである。好ましい例は、2-プロペニルである。

30

【0017】

「低級アルキニル」または「C₂～₈アルキニル」という用語は、単独で又は組み合わされて、三重結合、および最大8個、好ましくは最大6個、特に好ましくは最大4個の炭素原子を含む、直鎖状または分岐鎖状炭化水素残基を意味する。アルキニル基の例は、エチニル、1-プロピニルまたは2-プロピニルである。好ましい例は、2-プロピニルである。

【0018】

「シクロアルキル」または「C₃～₇シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルなどの、3～7個の炭素原子を含む飽和炭素環式基を意味する。シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが特に好ましい。

40

【0019】

「低級シクロアルキルアルキル」または「C₃～₇シクロアルキル-C₁～₈アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個がシクロアルキルで置き換えられている、上記定義の低級アルキル基を意味する。好ましい例は、シクロプロピルメチルである。

【0020】

「アルコキシ」という用語は、R'が低級アルキルであり、「低級アルキル」という用語が既に示した意味を有する、R'-O-基を意味する。低級アルコキシ基の例は、例え

50

ばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシおよび $tert$ -ブトキシであり、好ましくはメトキシおよびエトキシであり、最も好ましくはメトキシである。

【0021】

「低級アルコキシアシル」または「 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ- $C_{1\sim 8}$ -アシル」という用語は、低級アシル基の水素原子のうち少なくとも1個がアルコキシ基、好ましくはメトキシまたはエトキシで置き換えられている、上記定義の低級アシル基を意味する。好ましい低級アルコキシアシル基には、2-メトキシエチルまたは3-メトキシプロピルが含まれる。

【0022】

「アシルスルファニル」または「 $C_{1\sim 8}$ -アシルスルファニル」という用語は、 R' が低級アシルであり、「低級アシル」という用語が既に示した意味を有する、 $R'-S$ -基を意味する。アシルスルファニル基の例は、例えばメチルスルファニルまたはエチルスルファニルである。

【0023】

「低級アシルスルファニルアシル」または「 $C_{1\sim 8}$ -アシルスルファニル- $C_{1\sim 8}$ -アシル」という用語は、低級アシル基の水素原子のうち少なくとも1個がアシルスルファニル基、好ましくはメチルスルファニルで置き換えられている、上記定義の低級アシル基を意味する。好ましい低級アシルスルファニルアシル基の一例は、2-メチルスルファニルエチルである。

【0024】

「アシルスルホニル」または「低級アシルスルホニル」という用語は、 R' が低級アシルであり、「低級アシル」という用語が既に示した意味を有する、 $R'-S(O)_2$ -基を意味する。アシルスルホニル基の例は、例えばメチルスルホニルまたはエチルスルホニルである。

【0025】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0026】

「低級ハロゲノアシル」または「ハロゲン- $C_{1\sim 8}$ -アシル」という用語は、低級アシル基の水素原子のうち少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくはフルオロまたはクロロ、最も好ましくはフルオロで置き換えられている、上記定義の低級アシル基を意味する。好ましいハロゲン化低級アシル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルおよびクロロメチルが含まれ、トリフルオロメチルが特に好ましい。

【0027】

「低級ハロゲノアルコキシ」または「ハロゲン- $C_{1\sim 8}$ -アルコキシ」という用語は、低級アルコキシ基の水素原子のうち少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくはフルオロまたはクロロ、最も好ましくはフルオロで置き換えられている、上記定義の低級アルコキシ基を意味する。好ましいハロゲン化低級アシル基には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシおよびクロロメトキシが含まれ、トリフルオロメトキシが特に好ましい。

【0028】

「低級ヒドロキシアシル」または「ヒドロキシ- $C_{1\sim 8}$ -アシル」という用語は、低級アシル基の水素原子のうち少なくとも1個がヒドロキシ基で置き換えられている、上記定義の低級アシル基を意味する。低級ヒドロキシアシル基の例は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルである。

【0029】

「ジアルキルアミノ」という用語は、 R' および R'' が低級アシルであり、「低級アシル」という用語が既に示した意味を有する、 $-NR'R''$ 基を意味する。好ましいジ

10

20

30

40

50

アルキルアミノ基は、ジメチルアミノである。

【0030】

「低級ジアルキルアミノアルキル」または「 $C_{1\sim 8}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1\sim 8}$ -アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個がジアルキルアミノ基、好ましくはジメチルアミノで置き換えられている、上記定義の低級アルキル基を意味する。好ましい低級ジアルキルアミノアルキル基は、3-ジメチルアミノプロピルである。

【0031】

「低級アルカノイル」という用語は、 R' が低級アルキルであり、「低級アルキル」という用語が既に示した意味を有する、 $-CO-R'$ 基を意味する。 R' がメチルである $-CO-R'$ 基、すなわちアセチル基が好ましい。

10

【0032】

「低級アルコキシカルボニル」または「 $C_{1\sim 8}$ -アルコキシカルボニル」という用語は、 R' が低級アルキルであり、「低級アルキル」という用語が既に示した意味を有する、 $-COOR'$ 基を意味する。 R' がメチルである $-COOR'$ 基が好ましい。

【0033】

「カルバモイル」という用語は、 $-CONH_2$ 基を意味する。

【0034】

「ジアルキルカルバモイル」または「 $C_{1\sim 8}$ -ジアルキルカルバモイル」という用語は、 R' および R'' が低級アルキルであり、「低級アルキル」という用語が既に示した意味を有する、 $-CONR'R''$ 基を意味する。好ましいジアルキルカルバモイル基は、ジメチルカルバモイルである。

20

【0035】

「低級ジアルキルカルバモイルアルキル」または「 $C_{1\sim 8}$ -ジアルキルカルバモイル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個が先に本明細書で定義したジアルキルカルバモイル基で置き換えられている、上記定義の低級アルキル基を意味する。好ましい低級ジアルキルカルバモイルアルキル基は、ジメチルカルバモイルメチルである。

【0036】

「低級フェニルアルキル」または「フェニル- $C_{1\sim 8}$ -アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個がフェニル基で置き換えられている、上記定義の低級アルキル基である。好ましい低級フェニルアルキル基は、ベンジルまたはフェネチルである。

30

【0037】

「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素および／もしくは硫黄から選択される1個、2個もしくは3個の原子を含むことができる、芳香族5員もしくは6員環を意味する。ヘテロアリール基の例は、例えばフリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルまたはピロリルである。フリル、チエニル、ピリミジニルおよびピリジニルが特に好ましい。フリルおよびピリジニルが最も好ましい。

40

【0038】

「低級ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリール- $C_{1\sim 8}$ -アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個が上記定義のヘテロアリール基で置き換えられている、上記定義の低級アルキル基を意味する。

【0039】

「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素および／もしくは硫黄から選択される1個、2個もしくは3個の原子を含むことができる、飽和もしくは部分不飽和の5員もしくは6員環を意味する。ヘテロシクリル環の例は、ペペリジニル、ペペラジニル、アゼピニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、

50

チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルおよびチオモルホリニルを含む。好ましいヘテロシクリル基はピペリジニルである。

【0040】

「低級ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクリル-C₁~₈-アルキル」という用語は、低級アルキル基の水素原子のうち少なくとも1個が上記定義のヘテロシクリル基で置き換えられている、上記定義の低級アルキル基を意味する。

【0041】

「場合により、窒素、酸素もしくは硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含む、4員、5員、6員もしくは7員の飽和複素環」という用語は、場合により、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはアゼパニルなどの、さらなる窒素、酸素もしくは硫黄原子を含むことができる飽和N-複素環を意味する。「4員、5員、6員もしくは7員の部分不飽和複素環」とは、二重結合を含む上記定義の複素環、例えば2,5-ジヒドロピロリルまたは3,6-ジヒドロ-2H-ピリジニルを意味する。複素環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、低級アルコキシおよびオキソから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されていてもよい。複素環は、フェニル環と縮合していてもよく、該フェニル環が、非置換であってもよい、または低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されていてもよい。そのような縮合複素環の例は、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリンである。

【0042】

「オキソ」という用語は、複素環のC-原子が=Oで置換されていてもよいことを意味し、したがって、複素環が1個または複数のカルボニル(-C=O-)基を含んでいてもよいことを意味する。

【0043】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、生物学的にまたはその他の面で望ましくないものではない遊離塩基または遊離酸の生物学的な効果および特性を保持する塩を意味する。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸などの無機酸、ならびに酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシル酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、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、サリチル酸、N-アセチルシステインなどの有機酸により形成される。さらに、これらの塩は、遊離酸に無機塩基または有機塩基を加えることで調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムの塩などを含むが、それらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基イオン交換樹脂の塩、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリミン樹脂等が含まれるが、それらに限定されない。式Iで示される化合物は、双性イオンの形態で存在することもできる。式Iで示される化合物の特に好ましい薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩である。

【0044】

式Iで示される化合物は、溶媒和、例えば水和することもできる。溶媒和は、製造プロセスの途中で行うことができ、あるいは、例えば当初は無水である式Iで示される化合物の吸湿性の結果として起こり得る（水和）。薬学的に許容しうる塩という用語は、生理学的に許容しうる溶媒和物も含む。

【0045】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、またはそれらの原子の空間配置が異なる。それらの原子の空間配置が異なる異性体を「立

10

20

30

40

50

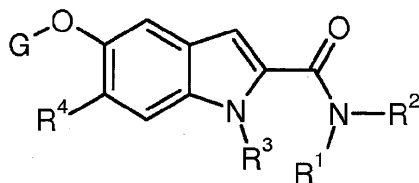
体異性体」と称する。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオ異性体」と称し、重ね合わせられない鏡像である立体異性体を「エナンチオマー」、あるいは時折光学異性体と称する。4個の同一ではない置換基に結合している炭素原子を「キラル中心」と称する。

【0046】

詳しくは、本発明は、一般式 I :

【0047】

【化13】



I

10

【0048】

[式中、

R¹ は、

低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、
シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、
低級ヒドロキシアルキル、
低級アルコキシアルキル、
低級アルキルスルファニルアルキル、
低級ジアルキルアミノアルキル、
低級ジアルキルカルバモイルアルキル、

20

非置換であるか、または低級アルキル、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル、

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、

低級ヘテロアリールアルキル（ここで、該ヘテロアリール環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、ならびに

30

低級ヘテロシクリルアルキル（ここで、該ヘテロシクリル環は、非置換であってもよい、または1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）

からなる群より選択され；

R² は、

水素、
低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、
シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、
低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシアルキル、
低級アルキルスルファニルアルキル、
低級ジアルキルアミノアルキル、
低級ジアルキルカルバモイルアルキル、

40

非置換であるか、または低級アルキル、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル、

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい）、

低級ヘテロアリールアルキル（ここで、該ヘテロアリール環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルか

50

ら独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい)、ならびに

低級ヘテロシクリルアルキル(ここで、該ヘテロシクリル環は、非置換であってもよい、または1個もしくは2個の低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選択されるか;あるいは

R^1 と R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素もしくは硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含む、4員、5員、6員もしくは7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、

該飽和もしくは部分不飽和複素環が、

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいは、

フェニル環と縮合しており(該フェニル環は、非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている);

R^3 は、

低級ヒドロキシアルキル、

低級シアノアルキル、低級アルコキシカルボニル、

フェニルスルホニル(ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級ハロゲノアルキル、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい);

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル;

低級フェニルアルキル(ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい);ならびに

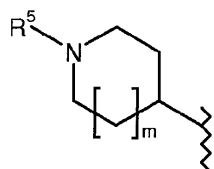
非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ、モルホリノおよびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリールからなる群より選択され;

R^4 は、水素またはハロゲンであり;

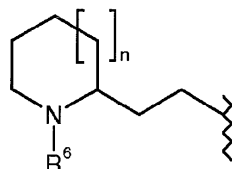
Gは、下記式:

【0049】

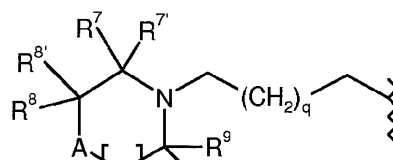
【化14】



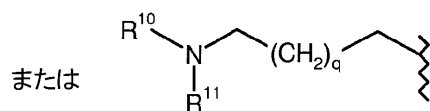
G1



G2



G3



G4

10

20

30

40

50

【0050】

(式中、

mは、0、1または2であり；

R⁵は、低級アルキル、低級ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、低級シクロアルキルアルキルおよび低級フェニルアルキルから選択され；

nは、0、1または2であり；

R⁶は、低級アルキルであり；

pは、0、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

Aは、C R^{1 2} R^{1 2} '、OおよびSから選択され；

R⁷、R⁷ '、R⁸、R⁸ '、R⁹、R⁹ '、R^{1 2} および R^{1 2} ' は、互いに独立して水素、低級アルキル、ヒドキシ、ハロゲンおよびジアルキルアミノからなる群より選択されるか、またはR⁸とR^{1 2}は、一緒になって二重結合を形成し；

R^{1 0}は、低級アルキルであり；

R^{1 1}は、C₃～C₆-アルキルである)から選択される基である]で示される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩に関する。

10

【0051】

R¹とR²が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、窒素、酸素もしくは硫黄から選択されるさらなるヘテロ原子を含む、4員、5員、6員もしくは7員の飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し、該飽和もしくは部分不飽和複素環が、非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいはフェニル環と縮合している（該フェニル環は、非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている）、本発明の式Iで示される化合物が好ましい。

20

【0052】

R¹とR²が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、2, 5-ジヒドロピロール、ピロリジン、アゼパン、ピペラジン、アゼチジン、チオモルホリンおよび3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンからなる群より選択される複素環を形成し、該複素環が、非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジルおよびカルバモイルから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されているか、あるいはフェニル環と縮合している（該フェニル環は、非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される1個、2個もしくは3個の基で置換されている）、本発明の式Iで示される化合物がより好ましい。

30

【0053】

さらに好ましくは、R¹とR²は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、4-ヒドロキシー-4-メチルピペリジン、4, 4-ジフルオロピペリジンおよびピロリジンからなる群より選択される複素環を形成する。

40

【0054】

最も好ましくは、R¹とR²は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環または4, 4-ジフルオロピペリジン環を形成する。

【0055】

本発明の式Iで示される好ましい化合物はまた、

R¹が、

低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、

シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、

低級ヒドロキシアルキル、低級アルコキシアルキル、

低級アルキルスルファニルアルキル、

50

低級ジアルキルアミノアルキル、低級ジアルキルカルバモイルアルキル、
非置換であるか、または低級アルキル、低級ハロゲノアルコキシもしくは低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているフェニル、

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシもしくは低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）、

低級ヘテロアリールアルキル（ここで、該ヘテロアリール環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシもしくは低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）、ならびに

低級ヘテロシクリルアルキル（ここで、該ヘテロシクリル環は、非置換であってもよい、または 1 個もしくは 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよい）
からなる群より選択され、そして

R^2 が、

水素または低級アルキルである、
式 I で示される化合物である。

【0056】

より好ましい化合物は、

R^1 が、

低級アルキル、

シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、

低級アルコキシアルキル、および

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシもしくは低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）、

からなる群より選択され、そして

R^2 が、

水素または低級アルキルである、
式 I で示される化合物である。

【0057】

特に好ましい化合物は、 R^1 が、低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシもしくは低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）であり、そして R^2 が、水素または低級アルキルである、式 I で示される化合物である。

【0058】

また好ましい化合物は、 R^1 および R^2 が、低級アルキルである、式 I で示される化合物である。

【0059】

本発明の化合物は、

R^3 が、

低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、低級アルコキシカルボニル、

フェニルスルホニル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級ハロゲノアルキル、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されていてもよい）；

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換されているフェニル；

低級フェニルアルキル（ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲ

10

20

30

40

50

ノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい) ; および

非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ、およびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリール

からなる群より選択される、

式 I で示されるさらなる化合物である。

【0060】

さらに、本発明の式 I で示される化合物は、

R³ が、

低級シアノアルキル、低級アルコキシカルボニル、

フェニルスルホニル (ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級ハロゲノアルキル、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい) ;

非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニル ;

低級フェニルアルキル (ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい) ; および

非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ、およびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリールからなる群より選択される化合物が好ましい。

【0061】

特に好ましい化合物は、R³ が、低級シアノアルキルまたは低級アルコキシカルボニルである、本発明の式 I で示される化合物である。

【0062】

また好ましい化合物は、R³ が、フェニルスルホニル (該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、シアノ、低級ハロゲノアルキル、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい) である、式 I で示される化合物である。

【0063】

本発明のさらなる好ましい化合物は、R³ が、低級フェニルアルキル (ここで、該フェニル環は、非置換であってもよい、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されていてもよい) である、化合物である。

【0064】

R³ が、非置換であるか、または低級アルキル、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、シアノ、低級アルコキシ、低級ハロゲノアルコキシおよび低級ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているフェニルである、式 I で示される化合物もまた好ましく、フェニルがハロゲン、低級アルコキシもしくはシアノで置換されている化合物が特に好ましい。

【0065】

さらに、R³ が、非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシおよびシアノから独立して選択される1個もしくは2個の基で置換されているヘテロアリールである、本発明の式 I で示される化

10

20

30

40

50

化合物が好ましく、ヘテロアリールがピリジル、ピリミジニル、フラニルおよびチエニルからなる群より選択される、式 I で示される化合物が特に好ましい。

【0066】

R^4 は、水素またはハロゲンである。 R^4 が、水素、クロロおよびブロモからなる群より選択される、式 I で示される化合物が好ましい。

【0067】

本発明の式 I で示される特に好ましい化合物は、 R^4 が水素である化合物である。

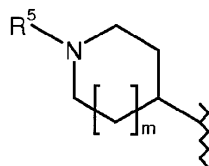
【0068】

さらに、G が、式：

【0069】

【化15】

10



G1

【0070】

(式中、 m は、0、1または2であり、そして R^5 は、低級アルキル、低級ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、低級シクロアルキルアルキルおよび低級フェニルアルキルから選択される) を意味する、本発明の式 I で示される化合物が好ましい。

20

【0071】

この群の中で、 R^5 が、低級アルキルである、式 I で示されるそれらの化合物が好ましい。

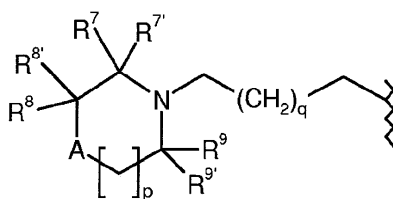
【0072】

本発明の式 I で示されるさらなる好ましい化合物は、G が、式：

【0073】

【化16】

30



G3

【0074】

(式中、 p は、0、1または2であり、 q は、0、1または2であり、A は、 $CR^{12}R^{12'}$ 、O および S から選択され、そして R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{12} および $R^{12'}$ は、互いに独立して水素、低級アルキル、ヒドキシ、ハロゲンおよびジアルキルアミノからなる群より選択されるか、あるいは R^8 と R^{12} は、一緒になって二重結合を形成する) を意味する、それらの化合物である。

40

【0075】

この群の中で、A が、 $CR^{12}R^{12'}$ であり、 p が、0 であり、 q が、1 であり、そして R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{12} および $R^{12'}$ が、互いに独立して水素または低級アルキルから選択される、式 I で示されるそれらの化合物が特に好ましい。

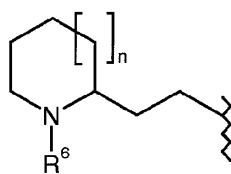
【0076】

G が、式：

50

【0077】

【化17】



G2

【0078】

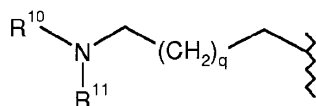
(式中、 n は、0、1または2であり、そして R^6 は、低級アルキルである)を意味する、式Iで示される化合物も好ましい。

【0079】

Gが、式：

【0080】

【化18】



G4

【0081】

(式中、 q は、0、1または2であり、 R^{10} は、低級アルキルであり、そして R^{11} は、低級アルキルである)を意味する、本発明の式Iで示される化合物も好ましい。

【0082】

本発明の式Iで示される特に好ましい化合物は、以下の化合物：

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (4-フルオロ-ベンゼンスルホニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン、

[1 - ベンジル - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル - メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (4-フルオロ-ベンジル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン、

2 - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - インドール-1-カルボン酸メチルエステル、

[2 - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - インドール-1-イル] - アセトニトリル、

[1 - (3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン、

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - (4-トリフルオロメトキシ-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン、

[1 - (2-クロロ-ピリジン-4-イル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

4-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(モルホリン-4-カルボニル)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル、

5-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル、

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

10

4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-チオフエン-2-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

20

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

30

[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

[6-プロモ-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

[6-プロモ-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

40

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン、

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン、

ならびにその薬学的に許容しうる塩である。

50

【0083】

さらに、式 I で示される化合物の薬学的に許容しうる塩、および式 I で示される化合物の薬学的に許容しうるエステルは、個々に本発明の好ましい実施形態を構成する。

【0084】

式 I で示される化合物は、従来の薬学的に許容しうる酸などの酸との酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、サリチル酸塩、硫酸塩、ピルビン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、酒石酸塩 (tartarate) およびメタンスルホン酸塩を形成することができる。塩酸塩が好ましい。また、式 I の化合物の溶媒和物および水和物、ならびにそれらの塩は、本発明の一部を構成する。

【0085】

10

式 I の化合物は、1 個または複数の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、例えばラセミ体などの鏡像異性体の混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体、またはジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。光学的に活性な形態は、例えば、ラセミ体の分割、不斉合成、または不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤 (adsorbents) もしくは溶離液を用いたクロマトグラフィー）により得ることができる。本発明は、これらの形態のすべてを包含する。

【0086】

本発明における一般式 I で示される化合物を、官能基において誘導体化させることで、インビボで親化合物に元通り変換可能な誘導体を与えることができることが認識されるであろう。インビボで一般式 I で示される親化合物を生成可能な、生理学的に許容でき、代謝的に不安定な誘導体も、本発明の範囲内である。

20

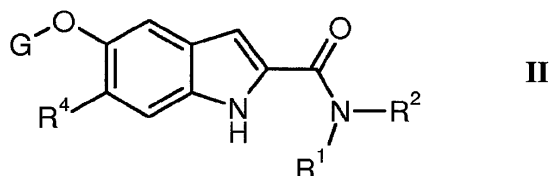
【0087】

本発明のさらなる態様は、上記定義の式 I で示される化合物の製造のための工程であって、以下の工程を含む方法である：

a) 式 I I :

【0088】

【化 19】



II

30

【0089】

[式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、先に本明細書で定義した通りである] で示される化合物を、無水条件下で好適な溶媒中、好適な塩基で処理する工程、および中間体アニオンと、式 I I I :

【0090】

【化 20】

40

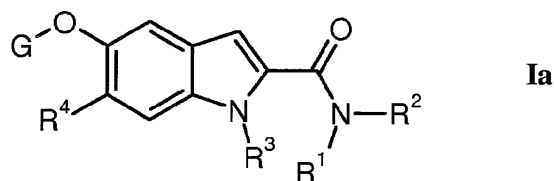


【0091】

[式中、X は、脱離基を意味し、そして R^3 は、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、場合により置換されている低級フェニルアルキル、低級アルコキシカルボニル、および場合により置換されているフェニルスルホニルからなる群より選択される] で示されるアルキル化剤またはアシル化剤と反応させる工程、

【0092】

【化 2 1】



【0093】

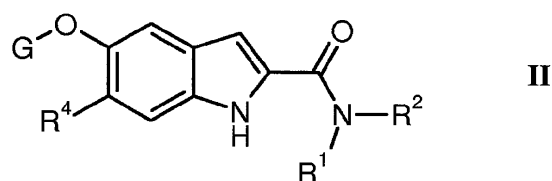
〔式中、 R^3 は、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、場合により置換されている低級フェニルアルキル、低級アルコキシカルボニル、および場合により置換されているフェニルスルホニルからなる群より選択される〕ならびに、所望であれば、

10

b) 式 I I :

【0094】

【化 2 2】



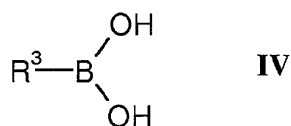
20

【0095】

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、本明細書で上記定義した通りである〕で示される化合物を、式 I V :

【0096】

【化 2 3】



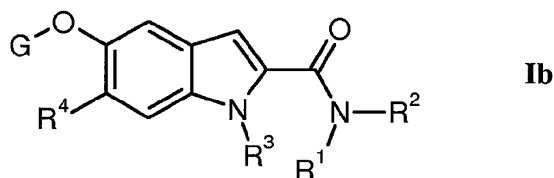
30

【0097】

〔式中、 R^3 は、場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールを意味する〕で示される、場合により置換されているフェニルもしくはヘテロアリールボロン酸と、触媒の存在および塩基性条件下で反応させて、式 I b :

【0098】

【化 2 4】



40

【0099】

〔式中、 R^3 は、場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールを意味する〕で示される化合物を得る工程、ならびに、所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換する工程。

【0100】

式 I I で示される化合物を、無水条件下で好適な溶媒中、好適な塩基で処理することは、例えば、化合物を、ジメチルホルムアミド (DMF) などの溶媒中で水素化ナトリウムで処理して、中間体アニオンを得ることを意味し、次に該中間体アニオンを、アルキル化

50

剤またはアシル化剤 R^3-X (式中、 X は、脱離基、例えばヨウ化物、臭化物、メタンサルホン酸塩または塩化物などを意味する) と反応させて、式 I a (R^3 は、低級ヒドロキシアルキル、低級シアノアルキル、場合により置換されている低級フェニルアルキル、低級アルコキシカルボニル、および場合により置換されているフェニルスルホニルからなる群より選択される) で示される化合物を得る。 R^3 が、場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールを意味する、式 I b で示される化合物は、式 I I で示される化合物と、場合により置換されているフェニルボロン酸を、例えばジクロロメタンのような好適な溶媒中で、適切な触媒 (例えば、酢酸銅 (I I)) および塩基 (例えば、ピリジン) を用いて反応させることにより得られる。

【0101】

より詳しくは、式 I で示される化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、または類似の方法により製造することができる。各反応工程の適切な反応条件は当業者に公知である。出発物質は、市販されているか、あるいは以下に示す方法に類似した方法、明細書で引用した参考文献もしくは実施例に記載の方法、または当技術分野で公知の方法により調製することができる。

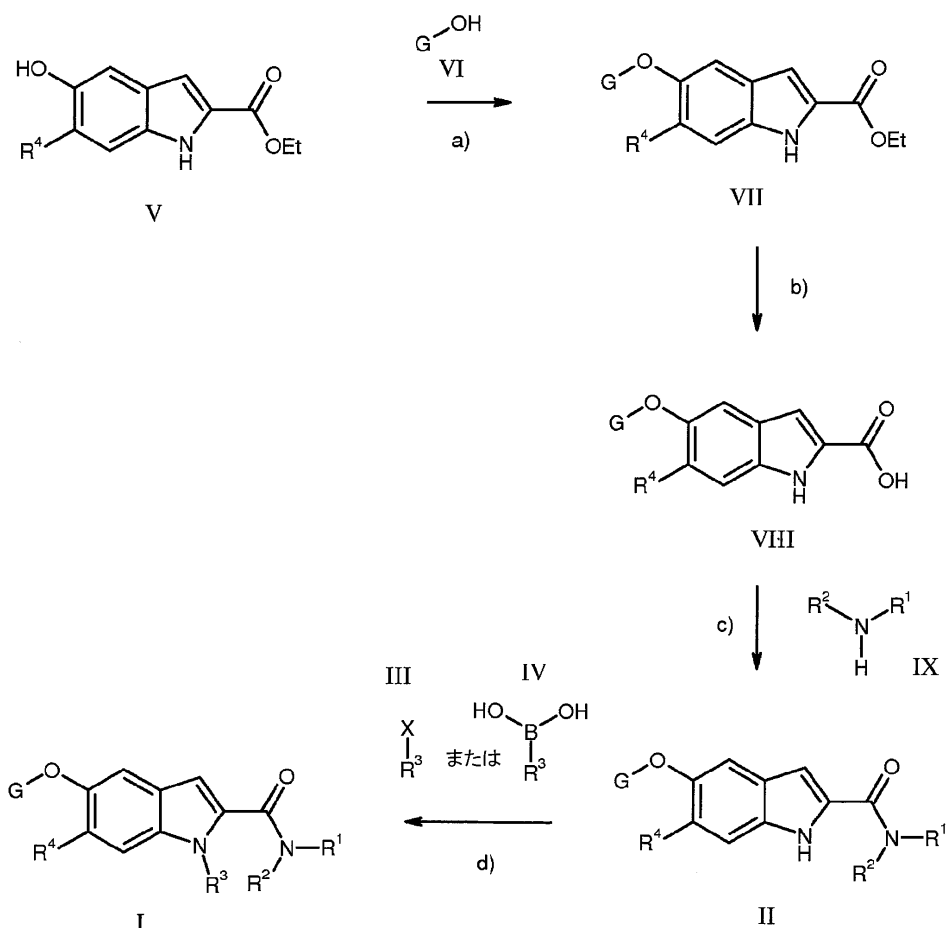
【0102】

本発明の式 I で示される化合物の調製は、連続的または収束的な合成経路中で行うことができる。本発明の合成を以下のスキームに示す。反応および得られた生成物の精製を行うのに必要な技術は、当業者に公知である。以下の工程の記述において使用される置換基および指数は、それに反する指示がない限り、本明細書で上述意味を有する。

【0103】

【化25】

スキーム1



【0104】

一般式 I で示される化合物は、以下のようにスキーム 1 に従って調製することができる。

【0105】

a) 式 V I I で示されるエステルを合成する方法は、広く文献に記載されており、手順は当業者に公知である（そのような反応に影響を与える文献記載の反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999を参照されたい）。変換には、当業者に公知であり、広く記載されている、いわゆる「光延反応」で一般に使用されている反応条件を使用することで影響を与えることができる（Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656）。本発明者らは、ヒドロキシインドール V と、アルコール V I （市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）を、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等のようなホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（場合によりポリマー結合している）、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、アゾジカルボン酸テトラメチル等のようなジアゾ化合物を使用する条件下、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン等のような、そのような変換に通常使用される溶媒中でカップリングさせることが好都合であることを見出している。反応または関係する試薬に悪影響を与えず、かつ少なくともある程度試薬を溶解させることができる限り、使用する溶媒の性質には特に制限はない。反応は広範囲の温度にわたり起こることができ、正確な反応温度は本発明には決定的ではない。本発明者らは、周囲温度から還流まで加熱しながら反応を行うことが好都合であることを見出している。反応に必要な温度は、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に応じて大きく変化することもある。しかし、式 V I I で示される化合物を得るには、0.5 時間～数日の期間があれば通常は十分であろう。

【0106】

b) 式 V I I で示される化合物を、例えば水酸化リチウム一水和物を塩基として使用することにより、塩基性条件下で遊離酸 V I I I に変換する。

【0107】

c) カルボン酸とアミンのカップリングは、広く文献に記載されており、手順は当業者に公知である（そのような反応に影響を与える文献記載の反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999を参照されたい）。カルボン酸 V I I I は、カップリング試薬の使用によるアミン I X （市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）とのカップリングを通じて、各アミド I I に好都合に変換することができる。例えば、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、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リン酸塩、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩等のカップリング試薬を、そのような変換に影響を与える上で同等によく使用することができる。本発明者らは、溶媒中、かつ塩基の存在下で反応を行うことが好都合であることを見出している。反応または関係する試薬に悪影響を与えず、かつ少なくともある程度試薬を溶解させることができる限り、使用する溶媒の性質には特に制限はない。好適な溶媒の例は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等を含む。この段階で使用する塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応に一般的に使用される任意の塩基をここでは同等に使用することができる。そのような塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を含む。反応は広範囲の温度にわたり起こることができ、正確な反応温度は本発明には決定的ではない。

【0108】

本発明者らは、周囲温度から還流まで加熱しながら反応を行うことが好都合であることを見出している。反応に必要な温度は、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に応じて大きく変化することもある。しかし、アミド誘導体 I I を得るには、0.5 時間～数日の期間があれば通常は十分であろう。

【0109】

d) 化合物 I I は、インドール NH が、アルキル化剤またはアシル化剤 I I I (市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である) との反応を通じて、低級アルキル置換基、ベンジル置換基、アルキルおよびアリールスルホニル置換基で置換されるであろう反応に供することができる。そのような種類の変換に通常使用される条件は、文献に広く記載されており、当業者に公知である。脱離基 X は、任意のハロゲン基 (塩素、臭素、ヨウ素) または擬ハロゲン基 (例えば、トリフルオロメチルメタンスルホニル、パラトルエンスルホニル、メタンスルホニルなど) であることができる。反応は、溶媒の存在または非存在下、かつ好ましくは塩基の存在下で行われる可能性がある。N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサソラン、アセトニトリル、ブタノン等のような溶媒が好都合に使用される。反応または関係する試薬に悪影響を与えず、かつ少なくとももある程度試薬を溶解させることができる限り、使用する溶媒の性質には特に制限はない。通常、反応は塩基の存在下で行う。好適な塩基は、水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等を含む。反応は広範囲の温度にわたり起こることができ、正確な反応温度は本発明には決定的ではない。本発明者らは、周囲温度から還流まで加熱しながら反応を行うことが好都合であることを見出している。反応に必要な温度は、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に応じて大きく変化することもある。しかし、所望の式 I で示される化合物を得るには、0.5 時間～数日の期間があれば通常は十分であろう。

【0110】

あるいは、式 I I の化合物を、式 I V で示されるボロン酸またはボロン酸エステル (市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である) によりアリール化することができる。そのような種類の変換に通常使用される条件は、文献に記載されており、当業者に公知である (例えば、Mederski, W. W. K. R.; Lefort, M.; Germann, M. Kux, D. Tetrahedron 1999 55 12757)。R³ は、任意のアリールまたはヘテロアリール化合物であることができる。

【0111】

あるいは、化合物 V I I を、化合物 I I I (市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である) によりアリール化することができる。変換には、当業者に公知であり、広く記載されている反応条件を使用することで影響を与えることができる (例えば、Watanabe, M.; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y, Tetrahedron Letters 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001 123 7727)。脱離基 X は、任意のハロゲン基 (塩素、臭素、ヨウ素) または擬ハロゲン基 (例えば、トリフルオロメチルメタンスルホニル、パラトルエンスルホニル、メタンスルホニル等) であることができ、そして R³ は、任意のアリールまたはヘテロアリール化合物であることができる。

【0112】

G が G 4 を意味する、式 I に示される化合物は、スキーム 2 に記載の方法に従って調製することもできる。

【0113】

e) 化合物 X は、インドール NH が、アシル化剤またはアルキル化剤 I I I (市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である) との反応を通じて、低級アルキル置換基、ベンジル置換基、アルキルおよ

びアリールスルホニル置換基で置換されるであろう反応に供することができる。そのような種類の変換に通常使用される条件は、文献に広く記載されており、当業者に公知である。脱離基Xは、任意のハロゲン基（塩素、臭素、ヨウ素）または擬ハロゲン基（例えば、トリフルオロメチルメタンスルホニル、パラトルエンスルホニル、メタンスルホニルなど）であることができる。反応は、溶媒の存在または非存在下、かつ好ましくは塩基の存在下で行われる可能性がある。N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ブタノン等のような溶媒が好都合に使用される。反応または関係する試薬に悪影響を与えず、かつ少なくともある程度試薬を溶解させることができる限り、使用する溶媒の性質には特に制限はない。通常、反応は塩基の存在下で行う。好適な塩基は、水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等を含む。反応は広範囲の温度にわたり起こることができ、正確な反応温度は本発明には決定的ではない。本発明者らは、周囲温度から還流まで加熱しながら反応を行うことが好都合であることを見出している。反応に必要な温度は、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に応じて大きく変化することもある。しかし、式X Iで示される化合物を得るには、0.5時間～数日の期間があれば通常は十分であろう。

【0114】

あるいは、化合物Xを、ボロン酸または式I Vで示されるボロン酸エステル（市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）によりアルキル化またはアリール化することができる。そのような種類の変換に通常使用される条件は、文献に記載されており、当業者に公知である（例えば、Miederski, W. W. K. R.; Lefort, M.; Germann, M. Kux, D. Tetrahedron 1999 55 12757）。R³は、任意のアリール、シクロアルキルまたはヘテロアリール化合物であることができる。

【0115】

あるいは、化合物Xを、R³が任意の場合により置換されているアリールまたはヘテロアリール基であることができる化合物I I I（市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）によりアリール化することができる。変換には、当業者に公知であり、広く記載されている反応条件を使用することで影響を与えることができる（例えば、Watanabe, M; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y, Tetrahedron Letters 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C; Buchwald, S. L 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001 123 7727）。脱離基Xは、任意のハロゲン基（塩素、臭素、ヨウ素）または擬ハロゲン基（例えば、トリフルオロメチルメタンスルホニル、パラトルエンスルホニル、メタンスルホニル等）であることができる。

【0116】

f) 式X Iで示される化合物を、例えば水酸化リチウム一水和物を塩基として使用することにより、塩基性条件下で遊離酸X I Iに変換する。

【0117】

g) カルボン酸とアミンのカップリングは、広く文献に記載されており、手順は当業者に公知である（そのような反応に影響を与える文献記載の反応条件については、例えばComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999を参照されたい）。カルボン酸X I Iは、カップリング試薬の使用によるアミンI X（市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）とのカップリングを通じて、各アミドX I I Iに好都合に変換することができる。例えば、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、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リン酸塩、1-ヒドロキシー-1, 2, 3-ベン

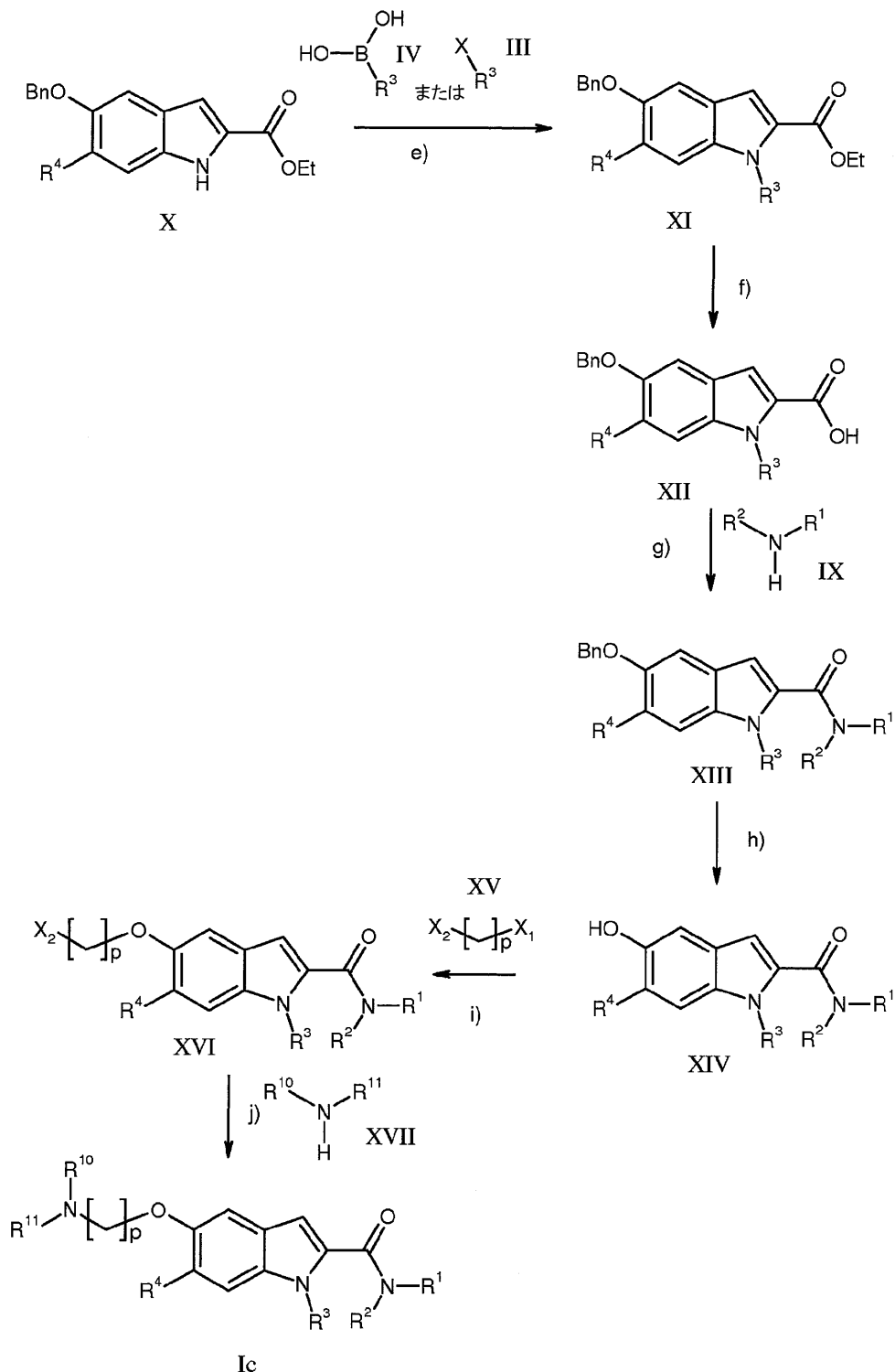
ゾトリアゾール、オーベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸等のカップリング試薬を、そのような変換に影響を与える上で同等によく使用することができる。本発明者らは、N, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中、かつ塩基の存在下で反応を行うことが好都合であることを見出している。反応または関係する試薬に悪影響を与えず、かつ少なくともある程度試薬を溶解させることができる限り、使用する溶媒の性質には特に制限はない。好適な溶媒の例は、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等を含む。この段階で使用する塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応に一般的に使用される任意の塩基をここでは同等に使用することができる。そのような塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を含む。反応は広範囲の温度にわたり起こることができる、正確な反応温度は本発明には決定的ではない。

10

【0118】

【化 2 6】

スキーム2



【0119】

本発明者らは、周囲温度から還流まで加熱しながら反応を行うことが好都合であることを見出している。反応に必要な温度は、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に応じて大きく変化することもある。しかし、アミド誘導体X I I Iを得るには、0.5時間～数日の期間があれば通常は十分であろう。

【0120】

h) ベンジル保護基の除去は、そのような種類の変換に通常使用されている条件下で行い、また文献に広く記載されており、当業者に公知である (そのような反応に影響を与え

10

20

30

40

50

る文献記載の反応条件については、例えばProtective groups in organic synthesis, 3rd Edition, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999を参照されたい)。本発明者らは、活性化木炭（charcoal）上に吸着したパラジウムを触媒として、単独の、または混合物としての、例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール等の好適な溶媒中で使用することが好都合であることを見出している。水素ガスが1気圧～100気圧の分圧下で存在することにより、式XIVで示される化合物が得られる。

【0121】

i) 式XVで示されるエーテルを、5-ヒドロキシーインドールXIV、および好適なビスハロゲノ（塩素、臭素、ヨウ素）または擬ハロゲノアルカン（例えば、トリフルオロメチルメタンスルホニル、パラトルエンスルホニル（paratoluensulfonyl）、メタンスルホニルなど）XVから、ポイントe）に記載の条件下で調製する。

10

【0122】

j) 所望の化合物Ibを、ポイントe）に記載の条件下で、環式または非環式第二級アミンXVII（市販されているか、または適宜、参考文献に記載の方法もしくは当技術分野で公知の方法により入手可能である）を使用して調製する。

【0123】

上に記載したように、本発明の式Iで示される化合物は、H3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための薬剤として使用することができる。

【0124】

この文脈で、「H3レセプターの調節に関連する疾患」という表現は、H3レセプターの調節により治療および／または予防することができる疾患を意味する。そのような疾患は、肥満、メタボリックシンドローム（シンドロームX）、神経疾患、例えばアルツハイマー病、認知症、年齢関連性記憶障害、軽度認知機能障害、認知欠損、注意欠陥多動性障害、てんかん、神経因性疼痛、炎症性疼痛、片頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、眩暈、統合失調症、うつ病、耽溺、乗り物酔い、およびナルコレプシーを含む睡眠障害、ならびに喘息、アレルギー、アレルギー性気道反応、うっ血、慢性閉塞性肺疾患および胃腸障害を含む他の疾患を包含するが、それらに限定されない。

20

【0125】

好ましい一態様では、「H3レセプターの調節に関連する疾患」という表現は、肥満、メタボリックシンドローム（シンドロームX）および他の摂食障害に関し、肥満が特に好ましい。

30

【0126】

したがって、本発明はまた、上記定義の化合物、ならびに薬学的に許容しうる担体および／または補助剤を含む医薬組成物に関する。

【0127】

さらに、本発明は、治療上活性な物質、特にH3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための治療上活性な物質として使用するための、上記定義の化合物に関する。

【0128】

別の実施形態では、本発明は、H3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための方法であって、治療上有効な量の式Iで示される化合物をヒトまたは動物に投与することを含む方法に関する。肥満の治療および／または予防のための方法が好ましい。

40

【0129】

本発明はさらに、H3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための、上記定義の式Iで示される化合物の使用に関する。

【0130】

さらに、本発明は、H3レセプターの調節に関連する疾患の治療および／または予防のための医薬の製造のための、上記定義の式Iで示される化合物の使用に関する。肥満の治療および／または予防のための医薬の製造のための、上記定義の式Iで示される化合物の

50

使用が好ましい。

【0131】

さらに、本発明はリパーゼ阻害剤による治療を受けている患者における肥満の治療および予防のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用に関し、また特にここで、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである。

【0132】

本発明のさらなる好ましい目的は、肥満および肥満関連障害の治療または予防のための方法であって、治療上有効な量の式 I で示される化合物を、治療上有効な量の肥満または摂食障害の治療用の他の薬物との、両者が一緒になって有効な軽減をもたらすように組み合わせるまたは関連付けて投与することを含む方法を提供することにある。好適な他の薬物は、食欲低下薬、リパーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、および体脂肪の代謝を刺激する薬剤を含むが、それらに限定されない。前記薬剤の組み合わせるまたは関連付けは、個別、連続または同時投与を包含することができる。

【0133】

「リパーゼ阻害剤」という用語は、リパーゼ、例えば胃および膵臓のリパーゼの作用を阻害することが可能な化合物を意味する。例えば、米国特許第 4, 598, 089 号に記載のオルリスタットおよびリプスタチンは、リパーゼの強力な阻害剤である。リプスタチンは、微生物起源の天然物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリパーゼ阻害剤は、パンクリシンと一般に呼ばれる化合物類を含む。パンクリシンは、オルリスタットの類似体である (Mutoh ら、1994)。「リパーゼ阻害剤」という用語は、例えば国際特許出願 WO 99/34786 号 (Geltex Pharmaceuticals Inc.) に記載の、ポリマー結合したリパーゼ阻害剤も意味する。これらのポリマーは、リパーゼを阻害する 1 個または複数の基で置換されていることを特徴とする。「リパーゼ阻害剤」という用語は、これらの化合物の薬学的に許容しうる塩も含む。「リパーゼ阻害剤」という用語は、好ましくはテトラヒドロリプスタチンを意味する。治療上有効な量の式 I で示される化合物の、治療上有効な量のテトラヒドロリプスタチンと組み合わせるまたは関連付けて投与することが特に好ましい。

【0134】

テトラヒドロリプスタチン (オルリスタット) は、肥満および高脂血症の制御または予防に有用な公知の化合物である。オルリスタットを製造するための方法も開示している、1986 年 7 月 1 日に発行された米国特許第 4, 598, 089 号、および適切な医薬組成物を開示している米国特許第 6, 004, 996 号も参照されたい。さらなる好適な医薬組成物は、例えば国際特許出願 WO 00/09122 号および WO 00/09123 号に記載されている。オルリスタットの調製のためのさらなる方法は、欧州特許出願公開第 0185359 号、第 0189577 号、第 0443449 号および第 0524495 号に開示されている。

【0135】

本発明の化合物との組み合わせで使用される好適な食欲低下薬は、APD356、アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、アキソカイン、ベンズフェタミン、ブプロピオン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、CP945598、シクルエキセドリン、CYT009-GhrQb、デクスフェンフルアミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルブプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラザート、フェンフルアミン、フェニソレックス、フェンプロポレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバンフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン、メタンフェタミン、メトレプレチン、ノルプロソイドエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス、リモナバン、シブトラミン、SLV319、SNAP7941、SR147778 (スリナバン)、ステロイド性植物抽出物 (例えば P57) および TM30338、ならびにその薬学的に許容しうる塩を

含むが、それらに限定されない。

【0136】

最も好ましい食欲低下薬は、シブトラミン、リモナバンおよびフェンテルミンである。

【0137】

本発明の化合物との組み合わせで使用される好適な選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン、ならびにその薬学的に許容しうる塩を含む。

【0138】

体脂肪の代謝を刺激する好適な薬剤は、成長ホルモンアゴニスト（例えば、AOD-9604）を含むが、それらに限定されない。

10

【0139】

リパーゼ阻害剤、食欲低下薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、および体脂肪の代謝を刺激する薬剤からなる群より選択される化合物による治療も受けている患者における、肥満の治療および予防のための薬剤の製造における、式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0140】

リパーゼ阻害剤、好ましくはテトラヒドロリプスタチンによる治療も受けている患者における、肥満の治療および予防のための医薬の製造における、式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0141】

20

さらなる好ましい目的は、ヒトにおけるII型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病（NIDDM））の治療または予防方法であって、治療上有効な量の式Iで示される化合物を、治療上有効な量の、特にテトラヒドロリプスタチンであるリパーゼ阻害剤と組み合わせてまたは関連付けて投与することを含む方法を提供することにある。また、本発明の目的は、式Iに示される化合物、およびリパーゼ阻害剤、特にテトラヒドロリプスタチンの同時、個別または連続投与のための上に記載した方法である。

【0142】

さらなる好ましい目的は、ヒトにおけるII型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病（NIDDM））の治療または予防方法であって、治療上有効な量の式Iで示される化合物を、治療上有効な量の抗糖尿病薬と組み合わせてまたは関連付けて投与することを含む方法を提供することにある。

30

【0143】

「抗糖尿病薬」という用語は、1) ピオグリタゾン（アクトス）またはロシグリタゾン（アバンディア）などのPPAR γ アゴニスト；2) メトホルミン（グルコファージ）等のビグアナイド；3) グリベンクラミド、グリメピリド（アマリール）、グリピジド（グルコトロール）、グリブリド（ダイアベータ）等のスルホニル尿素薬；4) ナテグリニド（スターリックス）、レパグリミド（プランジン）などの非スルホニル尿素薬；5) GW-2331などのPPAR α/γ アゴニスト；6) LAF-237（ビルダグリプチン）、MK-0431、BMS-477118（サクサグリプチン）またはGSK23A等のDPP-IV阻害剤；7) 例えば国際公開公報第00/58293A1号に開示されている化合物などのグルコキナーゼ活性化剤；8) アカルボース（プレコース）またはミグリトール（グリセツト）等の α -グルコシダーゼ阻害剤からなる群より選択される化合物を意味する。

40

【0144】

本発明の目的はまた、式Iに示される化合物、および治療上有効な量の抗糖尿病薬の同時、個別または連続投与のための上に記載した方法である。

【0145】

抗糖尿病薬による治療も受けている患者における、II型糖尿病の治療および予防のための医薬の製造における、式Iで示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0146】

50

さらなる好ましい目的は、ヒトにおける脂質代謝異常の治療または予防方法であって、治療上有効な量の式 I で示される化合物を、治療上有効な量の脂質低下薬と組み合わせてまたは関連付けて投与することを含む方法を提供することにある。

【0147】

「脂質低下薬」という用語は、1) コレスチラミン (クエストラン)、コレスチポール (コレスチド) 等の胆汁酸捕捉剤; 2) アトルバスタチン (リピトル)、セリバスタチン (バイコール)、フルバスタチン (レスコール)、プラバスタチン (プラバコール)、シンバスタチン (ゾコール) 等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤; 3) エゼチミブ等のコレステロール吸収阻害剤; 4) トルセトラピブ、J T T 7 0 5 等の CETP 阻害剤; 5) ベクロフィブラート、ゲムフィブロジル (ロピッド)、フェノフィブラート (リピディル)、ベザフィブラート (ベザリップ) 等の PPAR α -アゴニスト; 6) ナシアシン等のリポタンパク質合成阻害剤; ならびに 7) ニコチン酸等のナシアシンレセプターアゴニストからなる群より選択される化合物を意味する。

10

【0148】

また、本発明の目的は、式 I に示される化合物、および治療上有効な量の脂質低下薬の同時、個別または連続投与のための上に記載した方法である。

【0149】

脂質低下薬による治療も受けている患者における、脂質代謝異常の治療および予防のための医薬の製造における、式 I で示される化合物の使用も、本発明の目的である。

【0150】

20

さらなる好ましい目的は、ヒトにおける高血圧の治療または予防方法であって、治療上有効な量の式 I で示される化合物を、治療上有効な量の降圧薬と組み合わせてまたは関連付けて投与することを含む方法を提供することにある。

【0151】

「降圧薬」または「血圧降下薬」という用語は、1) ベナゼプリル (ロテンシン)、カプトプリル (カポテン)、エナラプリル (バソテック)、フォシノプリル (モノプリル)、リシノプリル (プリニビル、ゼストリル)、モエキシプリル (ユニバスク)、ペリンドプリル (コベルスム (coversum))、キナプリル (アキュプリル)、ラミプリル (アルテース)、トランドラプリル (マビック (mavic)) 等を含むアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤; 2) カンデサルタン (アタカンド)、エプロサルタン (テベテン)、イルベサルタン (アバプロ)、ロサルタン (コザール)、テルミサルタン (ミカディス (micardis))、バルサルタン (ジオバン) 等を含むアンジオテンシン II レセプターアンタゴニスト; 3) アセブトロール (セクトラル (sectrol))、アテノロール (テノミン)、ベタキソロール (ケルロン)、ビソプロロール (ゼベタ)、カルテオロール (カルトロール)、メトプロロール (ロプレソール; トプロロール-XL)、ナドロール (コルガード)、ペンブトロール (レバトール)、ピンドロール (ビスケン)、プロプラノロール (インデラル)、チモロール (プロカドレン) 等を含む β -アドレナリン遮断薬; カルベジロール (コレグ)、ラベタロール (ノルモダイン) 等を含む α/β アドレナリン遮断薬; プラゾシン (ミニプレス)、ドキサゾシン (カルデュラ)、テラゾシン (ハイトリン)、フェノキシベンザミン (ジベンジリン) 等を含む $\alpha-1$ アドレナリン遮断薬; グアナドレル (ハイロレル (hylarel))、グアナチジン (イスメリン)、レセルピン (セルパシル) 等を含む末梢アドレナリン作動性ニューロン遮断薬; α -メチルドーパ (アルドメット)、クロニジン (カタプレス)、グアナベンズ (ワイテンス (wytensin))、グアンファシン (テネックス (tenex)) 等を含む $\alpha-2$ アドレナリン遮断薬等のアドレナリン遮断薬 (末端または中枢); 4) ヒドララジン (アプレゾリン)、ミノキシジル (ロニトレン (lonitren))、クロニジン (カタプレス) 等を含む血管拡張薬 (Blood Vessel Dilators) (血管拡張薬 (Vasodilators)); 5) アムロジピン (ノルバスク)、フェロジピン (プレンジル)、イスラジピン (ダイナシルク)、ニカルジピン (カルジン (cardine) sr)、ニフェジピン (プロカーディア、アダラート)、ニソルジピン (スラル (sular))、ジルチアゼム (カルジゼム)、ベラパミル (イソプチル (isoptil)) 等を

30

40

50

含むカルシウムチャンネル遮断薬；6) ヒドロクロロチアジド（ヒドロジウリル、ミクロジド（microzide））、クロロチアジド（ジウリル）、クロルタリドン（ハイグロトン）、インダパミド（ロゾール（lozol））、メトラゾン（ミクロクス）等を含むチアジドおよびチアジド様薬剤などの利尿薬；ブメタニド（ブメックス）およびフロセミド（ラシックス）、エタクリン酸（エデクリン（edecrin））、トルセミド（デマデックス）等などのループ利尿薬；アミロライド（ミダモール（midamor））、トリウムテレン（ダイレニウム（dyrenium））、スピロノラクトン（アルダクトン）およびチアメニジン（シムコール（symcor））等を含むカリウム保持性利尿薬等の利尿薬；7) メチロシン（デムセル（demser））等を含むチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤；8) BMS-186716（オマパトリラト）、UK-79300（カンドキサトリル）、エカドトリル（シノルファン）10、BP-1137（ファシドトリル）、UK-79300（サムパトリラト）等を含む中性エンドペプチダーゼ阻害剤；ならびに9) テゾセンタン（RO0610612）、A308165等を含むエンドセリンアンタゴニストからなる群より選択される化合物を意味する。

【0152】

また、本発明の目的は、式 I に示される化合物、および治療上有効な量の降圧薬の同時、個別または連続投与のための上に記載した方法である。

【0153】

降圧薬による治療も受けている患者における、高血圧の治療および予防のための医薬の製造における、式 I で示される化合物の使用も、本発明の目的である。20

【0154】

上に記載したように、式 I で示される化合物、およびその薬学的に許容しうる塩は、価値のある薬学的特性を有する。具体的には、本発明の化合物が、良好なヒスタミン3レセプター（H3R）アンタゴニストおよび／またはインバースアゴニストであることがわかった。

【0155】

式（I）で示される化合物の活性を測定するために、以下の試験を行った。

【0156】

³H-（R）α-メチルヒスタミンを用いた結合アッセイ法

飽和結合実験を、Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218に記載のように調製したHR3-CHO膜を使用して行った。30

【0157】

適量の膜（60～80 μgタンパク質／ウェル）を、増加する濃度の³H（R）α-メチルヒスタミン二塩酸塩（0.10～1.0 nM）でインキュベートした。非特異的結合を、200倍過剰量の冷（R）α-メチルヒスタミン二臭化水素酸塩（500 nM最終濃度）を使用して測定した。インキュベーションは、室温で（ディープウェルプレート中、3時間振盪させて）行った。各ウェルの最終容量は250 μlとした。インキュベーション後に、GF/Bフィルター（トリス50 mM中0.5% PEG 1000 μlで予浸、200 rpmで2時間振盪）上で急速に濾過した。濾過をセルハーベスターを使用して行った後、フィルタープレート、0.5 M NaClを含む氷冷洗浄緩衝液で5回洗浄した。収集後、プレート、55℃で60分間乾燥させた後、シンチレーション液（Microscint 40、各ウェル中40 μl）を加え、プレートを室温、200 rpmで2時間振盪させた後、フィルター上の放射エネルギーを、Packardトップカウンターで測定した。40

【0158】

結合緩衝液：50 mM トリス-HCl pH 7.4 および 5 mM MgCl₂ × 6 H₂O pH 7.4。洗浄緩衝液：50 mM トリス-HCl pH 7.4 および 5 mM MgCl₂ × 6 H₂O および 0.5 M NaCl pH 7.4。

【0159】

H3R インバースアゴニストの親和性の間接的測定：12種の増加する濃度（10 μM 50

～0.3 nMの範囲)の選択された化合物を、ヒトHR3-CHO細胞系の膜を使用する競合結合実験で常に試験した。適量のタンパク質、例えばKdで約500 cpm結合のRAMHを、96ウェルプレート中の250 µl最終容量中、室温で1時間、³H(R)α-メチルヒスタミンの存在下でインキュベートした(1 nM最終濃度=Kd)。非特異的結合を、200倍過剰量の冷(R)α-メチルヒスタミン二臭化水素酸塩を使用して測定した。

【0160】

すべての化合物は、単一濃度で二重に試験した。段階希釈実験では、50%を超える[³H]-RAMHの阻害を示した化合物を再度試験して、IC₅₀を測定した。K_iは、IC₅₀からCheng-Prusoff式に基づいて算出した(Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108)。

【0161】

本発明の化合物は、約0.1 nM～約1000 nM、好ましくは約0.1 nM～約100 nM、より好ましくは約0.1 nM～約30 nMの範囲内のK_i値を示す。以下の表は、本発明のいくつかの選択された化合物に関する測定値を示す。

【0162】

【表1】

	K _i (nM)
実施例 5	3
実施例 9	2

【0163】

本発明の化合物のさらなる生物学的活性の実証は、当技術分野で公知のインビトロ、エクスピボおよびインビボのアッセイ法を通じて行うことができる。例えば、糖尿病、シンドロームXまたはアテローム性動脈硬化症、ならびに高トリグリセリド血症および高コレステロール血症などの関連障害などの肥満関連障害の治療用の薬剤の有効性を実証するために、以下のアッセイ法を使用することができる。

【0164】

血糖値の測定方法

db/dbマウス(Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手)を出血させ(目または尾静脈で)、同じ平均血糖値ごとにグループ分けする。マウスには試験化合物を1日1回、7～14日間、経口投与(薬学的に許容しうる媒体により経管栄養で)する。この時点で、動物を目または尾静脈で再度出血させ、血糖値を測定する。

【0165】

トリグリセリド値の測定方法

hApoA1マウス(Jackson Laboratories, Bar Harbor, MEから入手)を出血させ(目または尾静脈で)、同じ平均血清トリグリセリド値ごとにグループ分けする。マウスには試験化合物を1日1回、7～14日間、経口投与(薬学的に許容しうる媒体により経管栄養で)する。次に、動物を目または尾静脈で再度出血させ、血清トリグリセリド値を測定する。

【0166】

HDLコレステロール値の測定方法

血漿HDLコレステロール値を測定するために、hApoA1マウスを出血させ、同じ平均血漿HDLコレステロール値ごとにグループ分けする。マウスには媒体または試験化合物を1日1回、7～14日間経口投与した後、翌日に出血させる。血漿をHDLコレステロールについて分析する。

【0167】

式(I)で示される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容しうる塩およびエステルは

10

20

30

40

50

、医薬として、例えば経腸、非経口または局所投与用の医薬製剤の形態で 사용할 수 있는。それらは例えば、経口的に、例えば錠剤、糖衣錠剤、糖剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤もしくは懸濁液剤の形態で、経腸的に、例えば坐剤の形態で、非経口的に、例えば注射液剤もしくは輸液剤の形態で、または局所的に、例えば軟膏剤、クリーム剤もしくは油剤の形態で投与することができる。

【0168】

医薬製剤の製造は、任意の当業者に知られているであろう方法で、前記の式(I)で示される化合物、およびその薬学的に許容しうるを、好適な、無毒で、不活性な、治療上適合性のある固体または液体の担体材料、および、所望であれば通常の薬学的補助剤と一緒に、ガレヌス製剤投与形態にすることで行うことができる。

10

【0169】

無機担体材料だけではなく、有機担体材料も、好適な担体材料である。したがって、例えば、乳糖、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を、錠剤、糖衣錠剤、糖剤および硬質ゼラチンカプセル剤用の担体材料として 사용할 수 있는。軟質ゼラチンカプセル剤用の好適な担体材料は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、ならびに半固体および液体ポリオールである(しかし、有効成分の性質によっては、軟質ゼラチンカプセル剤の場合は担体が必要ではない)。液剤およびシロップ剤の製造用の好適な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖などである。注射液剤用の好適な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセリンおよび植物油である。坐剤用の好適な担体材料は、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、および半固体または液体ポリオールである。局所製剤用の好適な担体材料は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、硬化油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール、ならびにセルロース誘導体である。

20

【0170】

通常の安定化剤、防腐剤、湿潤剤および乳化剤、硬度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変動させるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤および隠蔽剤、ならびに抗酸化剤が、薬学的補助剤として考慮される。

【0171】

式(I)の化合物の投与量は、制御される疾患、患者の年齢および個別条件、ならびに投与形態に応じて広い範囲内で変動可能であり、当然、各特定の症例における個別の要求に適合するであろう。成人患者については、約1mg~約1000mg、特に約1mg~約100mgの1日投与量が考慮される。投与量によっては、1日投与量をいくつかの投与単位で投与することが好都合である。

30

【0172】

医薬製剤は、約0.1~500mg、好ましくは0.5~100mgの式(I)で示される化合物を含むことが好都合である。

【0173】

以下の実施例を用いて、本発明をさらに詳細に説明する。しかし、実施例は、いかなる形でも本発明の範囲を限定することを目的としない。

【実施例】

40

【0174】

中間体

中間体1

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

a) 工程1: 1-イソプロピル-ピペリジン-4-オール

エタノール(500mL)中の1-イソプロピルピペリドン(Chemie Brunschwig AGにて購入、100g、1.0等量)の冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(19.3g、0.7等量)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した後、氷水(1kg)、水酸化ナトリウム水溶液(28質量%、0.5L)および

50

ジクロロメタン（1 L）を加えた。混合物を4時間激しく攪拌し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、分画真空蒸留（20 mbar）により精製した。一つの画分（20 mBarで沸点95℃）を単離して、所望の生成物61.3 g（60%）を無色の油状物として得た。MS（m/e）：144.5（MH⁺、100%）。

【0175】

b) 工程2：5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン（500 mL）中の5-ヒドロキシインドール-2-カルボン酸エチルエステル（Biosynthにて購入、ref H-6350、20 g、1.0等量）、1-イソプロピルピペリジン-4-オール（中間体1、工程1、16.75 g、1.2等量）およびトリフェニルホスフィン（30.68 g、1.2等量）の冷溶液（0℃）に、テトラヒドロフラン（100 mL）中のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラート（26.93 g、1.2等量）の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、次に減圧下で蒸発乾固し、ジクロロメタン/酢酸エチル 19：1～ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 95：5：0.25の溶媒勾配で溶離するシリカで精製した。一つの画分を単離し、減圧下で乾燥して、所望の生成物21.53 g（66%）を白色の固体として得た。MS（m/e）：331.1（MH⁺、100%）。

【0176】

c) 工程3：1当量の塩化リチウムを含む5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩

5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（中間体1、工程2、21 g、1.0等量）、水酸化リチウム水和物（3.23 g、1.21等量）、水（80 mL）、メタノール（50 mL）およびテトラヒドロフラン（150 mL）の混合物を4時間加熱還流し、次に50 mLの容量まで濃縮した。塩酸溶液（2N）を使用してpHを1～2に調整した。揮発物を減圧下で除去し、粗固体をエタノール/メタノール 1：1に溶解した。固体を濾別し、母液を減圧下で濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル（100 mL）を加え、得られた固体を濾過し、減圧下で乾燥して、所望の生成物16.69 g（69%）を白色の固体として得た。MS（m/e）：303.0（MH⁺、100%）。

【0177】

d) 工程4：（4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル）-[5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-イル]-メタノン

N,N-ジメチルホルムアミド（75 mL）中の1当量の塩化リチウムを含む5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩（中間体1、工程3、5.0 g、1.0等量）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート（5.26 g、1.2等量）、4,4'-ジフルオロピペリジン塩酸塩（2.48 g、1.2等量）およびN-エチルジイソプロピルアミン（11.46 mL、5等量）の混合物を、室温で17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル（40 mL）を加えた。沈殿物を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、所望の生成物4.96 g（93%）を白色の固体として得た。MS（m/e）：406.3（MH⁺、100%）。

【0178】

中間体2

[5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン

中間体1の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1当量の塩化リチウムを含む5-（1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール

10

20

30

40

50

ー 2-カルボン酸塩酸塩（中間体 1、工程 3）およびモルホリンから合成した。標記化合物を収率 60%でオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) : 372.5 (MH⁺、100%)。

【0179】

実施例 1

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (4-フルオロ-ベンゼンスルホニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

水素化ナトリウム（油中 60%分散体、24mg、1.1 等量）を、N, N-ジメチルホルムアミド（2mL）中の（4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル） - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン（中間体 1、200mg、1.0 等量）の混合物に加え、70℃で 30 分間撹拌した。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド（115mg、1.2 等量）を加え、反応混合物を 70℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノール 49 : 1 を用いて溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物 167mg (60%) を黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 564.4 (MH⁺、100%)。

【0180】

実施例 2

[1-ベンジル-5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

実施例 1 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン（中間体 2）およびベンジルブロミドから合成した。標記化合物を収率 4%で白色の固体として得た。MS (m/e) : 462.2 (MH⁺、100%)。

【0181】

実施例 3

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (4-フルオロ-ベンジル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

実施例 1 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン（中間体 1）および 4-フルオロベンジルブロミドから合成した。標記化合物を収率 5%で黄色の油状物として得た。MS (m/e) : 514.3 (MH⁺、100%)。

【0182】

実施例 4

2 - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - インドール-1-カルボン酸メチルエステル

テトラヒドロフラン（2mL）中の（4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル） - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン（中間体 1、100mg、1.0 等量）、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（テトラヒドロフラン中 1M 溶液、271ul、1.1 等量）およびクロロギ酸メチル（26mg、1.1 等量）の溶液を室温で 48 時間撹拌し、次にブラインに注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノールの 98 : 2 ~ 97 : 3 の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物 18mg (15%) を黄色の油状物として得た。MS (m/e) : 464.2 (MH⁺、100%)。

【0183】

実施例 5

[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-アセトニトリル

実施例 1 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1) およびブromoアセトニトリルから合成した。標記化合物を収率 38% で明緑色の泡状物として得た。MS (m/e): 445.2 (MH⁺, 100%)。

【0184】

実施例 6

[1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

ジクロロメタン (2.5 mL) 中の (4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1, 100 mg, 1.0 等量)、無水酢酸銅 (II) (90 mg, 2.0 等量)、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (123 mg, 3 等量) およびピリジン (80 μ L, 4 等量) の混合物を室温で 2 日間攪拌し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノールの 98:2 ~ 95:5 の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物 79 mg (61%) を明黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 518.4 (MH⁺, 100%)。

【0185】

実施例 7

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1) および 3-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率 73% で明緑色の泡状物として得た。MS (m/e): 566.4 (MH⁺, 100%)。

【0186】

実施例 8

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1) および 4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率 84% で白色の泡状物として得た。MS (m/e): 566.4 (MH⁺, 100%)。

【0187】

実施例 9

[1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1) および 2-クロロピリジン-4-ボロン酸から合成した。標記化合物を収率 10% で明黄色の泡状物として得た。M

10

20

30

40

50

S (m/e) : 517. 2 (MH⁺, 100%)。

【0188】

実施例10

[1-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および2-クロロピリジン-5-ボロン酸から合成した。標記化合物を収率36%で橙色の泡状物として得た。MS (m/e) : 517. 3 (MH⁺, 100%)。

10

【0189】

実施例11

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および2-メトキシフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率7%で黄色の油状物として得た。MS (m/e) : 512. 3 (MH⁺, 100%)。

20

【0190】

実施例12

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[1-(4-フルオロフェニル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および4-フルオロベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率93%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 500. 2 (MH⁺, 100%)。

30

【0191】

実施例13

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[1-(3-フルオロフェニル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および3-フルオロベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率97%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 500. 1 (MH⁺, 100%)。

40

【0192】

実施例14

[1-(3-クロロフェニル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および3-クロロフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率71%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) :

50

e) : 516.2 (MH⁺, 100%)。

【0193】

実施例15

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - (3-メトキシ-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体1) および3-メトキシフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率90%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 516.2 (MH⁺, 100%)。

【0194】

実施例16

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体1) および4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率52%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 550.2 (MH⁺, 100%)。

【0195】

実施例17

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - フェニル - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体1) およびフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率48%で白色の泡状物として得た。MS (m/e) : 482.3 (MH⁺, 100%)。

【0196】

実施例18

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - p-トリル - 1H-インドール-2-イル] - メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体1) および4-メチルフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率59%で明黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 496.1 (MH⁺, 100%)。

【0197】

実施例19

[1 - (4-クロロ-フェニル) - 5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体1) および4-クロロフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率93%で明黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 516.2 (MH⁺, 100%)。

【0198】

実施例 20

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]- (4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1)および 3,4-ジクロロフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率 81%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 550.2 (MH⁺, 100%)。

【0199】

10

実施例 21

5-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ピリジン-2-カルボニトリル

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1)および 2-シアノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルから合成した。標記化合物を収率 51%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 508.4 (MH⁺, 100%)。

【0200】

20

実施例 22

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1)および 4-メトキシフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率 38%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 512.2 (MH⁺, 100%)。

【0201】

30

実施例 23

3-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1)および 3-シアノフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率 46%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 507.3 (MH⁺, 100%)。

【0202】

実施例 24

4-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-ベンゾニトリル

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体 1)および 4-シアノフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率 45%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e): 507.4 (MH⁺, 100%)。

【0203】

実施例 25

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-フェニル-1H-イン

50

ドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) およびフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率77%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 448.2 (MH⁺, 100%)。

【0204】

実施例26

[1-(4-クロロフェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

10

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) および4-クロロフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率90%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 482.3 (MH⁺, 100%)。

【0205】

実施例27

[1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

20

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) および3,4-ジクロロベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率90%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 516.2 (MH⁺, 100%)。

【0206】

実施例28

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-p-トリル-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) および4-メチルベンゼンボロン酸から合成した。標記化合物を収率57%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 462.2 (MH⁺, 100%)。

30

【0207】

実施例29

[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) および4-メトキシフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率56%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 478.2 (MH⁺, 100%)。

40

【0208】

実施例30

4-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-2-(モルホリン-4-カルボニル)-インドール-1-イル] - ベンゾニトリル

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル] - モルホリン-4-イル-メタノン (中間体2) および4-シアノフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率31%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 473.2 (MH⁺

50

、100%)。

【0209】

実施例31

5-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-インドール-1-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および3-シアノ-4-フルオロフェニルボロン酸から合成した。標記化合物を収率22%で橙色の油状物として得た。MS(m/e):525.2(MH⁺,100%)。

10

【0210】

実施例32

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および2-メトキシ-5-ピリミジンボロン酸から合成した。標記化合物を収率9%で黄色の油状物として得た。MS(m/e):514.3(MH⁺,100%)。

20

【0211】

実施例33

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-チオフエン-3-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン

実施例6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1)および3-チオフエンボロン酸から合成した。標記化合物を収率5%で黄色の油状物として得た。MS(m/e):488.5(MH⁺,100%)。

30

【0212】

実施例34

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-メタノン

ジオキサン(2.0mL)中の(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(中間体1、100mg、1.0等量)、5-ブロモピリミジン(44mg、1.1等量)、トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン(18mg、0.65等量)、ヨウ化銅(I)(6mg、0.12等量)および第三リン酸カリウム(110mg、2.1等量)の混合物を、還流下で3日間攪拌した。炭酸カリウム(72mg、2.1等量)を加え、混合物を1日間還流し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウムの49:1:0~95:5:0.25の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物121mg(100%)を橙色の油状物として得た。MS(m/e):484.4(MH⁺,100%)。

40

【0213】

実施例35

(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル]-メタ

50

ノン

実施例 3 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体 1) および 2-ヨードピリジンから合成した。標記化合物を収率 88% で橙色の油状物として得た。MS (m/e) : 483.3 (MH⁺, 100%)。

【0214】

実施例 3 6

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-チオフェン-2-イル-1H-インドール-2-イル] - メ
タノン

10

実施例 3 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体 1) および 2-ヨードチオフェンから合成した。標記化合物を収率 51% で明褐色の泡状物として得た。MS (m/e) : 488.4 (MH⁺, 100%)。

【0215】

実施例 3 7

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1 - (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル) - 1H
-インドール-2-イル] - メタノン

20

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体 1) および 2-モルホリノ-5-ピリジンボロン酸から合成した。標記化合物を収率 7% で黄色の固体として得た。MS (m/e) : 568.4 (MH⁺, 100%)。

【0216】

実施例 3 8

(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリジン-3-イル-1H-インドール-2-イル] - メ
タ
ノン

30

実施例 3 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、(4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル) - [5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン (中間体 1) および 3-ヨードピリジンから合成した。標記化合物を収率 82% で明褐色の泡状物として得た。MS (m/e) : 483.3 (MH⁺, 100%)。

【0217】

実施例 3 9

[6-クロロ-5 - (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジ
ン-5-イル-1H-インドール-2-イル] - (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1
-イル) - メタノン

40

a) 工程 1 : 6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエ
テル

溶液 A : 亜硝酸ナトリウム (4.756 g, 1.12 当量) を、濃塩酸 (15.4 mL, 3.0 当量) 中の 3-クロロ-p-アニシジン (10 g, 1.0 当量)、水 (20 mL) および氷 (10 g) の冷混合物 (0℃) に加えた。酢酸ナトリウム (5.554 g, 1.1 当量) を加えて、pH を 3 に調整した。

【0218】

溶液 B : 水酸化カリウム (4.417 g, 1.1 当量) を水 (5 mL) に溶解し、エタノール (45 mL) 中のエチル-2-メチルアセトアセタート (9.6 mL, 1.1 当量) の溶

50

液に加えた。

【0219】

溶液Aを溶液Bに0℃で加え、混合物を氷浴中で2時間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、10%重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、赤色の油状物15.073gを得た。

【0220】

この赤色の油状物をエタノール中の3N塩酸(223mL、14.0当量)に溶解し、還流下で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機画分を10%重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、暗褐色の液体12.1gを得た。

10

【0221】

この褐色の液体を窒素雰囲気下でクロロホルム(100mL)に溶解し、三フッ化ホウ素エチルエテラート(5.61mL、1.0当量)を加えた。混合物を20時間還流し、次にジクロロメタンと10%重炭酸ナトリウム溶液に分配した。水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機画分を10%重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、シクロヘキサン/ジクロロメタンの2:1~1:2の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物990mg(6%)を橙色の固体として得た。MS(m/e):253.1(M⁺、70%)。

【0222】

b) 工程2: 6-クロロ-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

20

ジクロロメタン(20mL)中の6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例39、工程1、930mg、1.0等量)の冷却溶液(-78℃)に、ジクロロメタン中の1M三臭化ホウ素の溶液(7.33mL、2.0等量)をゆっくりと加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸エチルと氷水に分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を10%重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、シクロヘキサン/酢酸エチルの4:1~3:1の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物655mg(74%)を明褐色の固体として得た。MS(m/e):239.2(M⁺、35%)。

【0223】

30

c) 工程3: 6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

中間体1、工程2の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、6-クロロ-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例39、工程2)から合成した。標記化合物を収率66%で明黄色の泡状物として得た。MS(m/e):365.0(MH⁺、100%)。

【0224】

d) 工程4: 1等量の塩化リチウムを含む6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩

中間体1、工程3の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例39、工程3)から合成した。標記化合物を定量収率で黄色の固体として得た。MS(m/e):337.0(MH⁺、100%)。

40

【0225】

e) 工程5: [6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

中間体1、工程4の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1等量の塩化リチウムを含む6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(実施例39、工程4)から合成した。標

50

記化合物を収率70%で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 440. 3 (MH⁺、100%)。

【0226】

f) 工程6 : [6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例34の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン(実施例39、工程5)から合成した。標記化合物を収率53%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 518. 2 (MH⁺、100%)。

【0227】

実施例40

[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン

a) 工程1 : [6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン

中間体1、工程4の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1等量の塩化リチウムを含む6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(実施例39、工程4)および4-メチル-ピペリジン-4-オール(CAS Nr. 3970-68-1)から合成した。標記化合物を収率72%で黄色の泡状物として得た。MS (m/e) : 434. 3 (MH⁺、100%)。

【0228】

b) 工程2 : [6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例34の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[6-クロロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン(実施例40、工程1)から合成した。標記化合物を収率47%で橙色の泡状物として得た。MS (m/e) : 512. 3 (MH⁺、100%)。

【0229】

実施例41

[6-ブロモ-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン

a) 工程1 : 3-ブロモ-4-メトキシ-フェニルアミン

塩化第一スズ(96. 839 g、5. 0等量)を、エタノール(250 mL)中の2-ブロモ-4-ニトロアニソール(23. 7 g、1. 0等量)の溶液に加え、混合物を70℃で2時間攪拌し、酢酸エチルと10%重炭酸ナトリウム溶液に分配した。1N水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを9に調整し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機画分を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、ヘキサン/酢酸エチル 1:1で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物13. 82 g(67%)を明褐色の固体として得た。MS (m/e) : 204. 1 (MH⁺、100%)。

【0230】

b) 工程2 : 6-ブロモ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

実施例 39、工程 1 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、3-ブロモ-4-メトキシフェニルアミン（実施例 41、工程 1）から合成した。標記化合物を収率 12% で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 299.0 (MH⁺、95%)。

【0231】

c) 工程 3 : 6-ブロモ-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

実施例 39、工程 2 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、6-ブロモ-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（実施例 41、工程 2）から合成した。標記化合物を収率 79% で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 282.2 (M-H、100%)。

【0232】

d) 工程 4 : 6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

中間体 1、工程 2 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、6-ブロモ-5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（実施例 41、工程 3）から合成した。標記化合物を収率 56% で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 409.0 (MH⁺、100%)。

【0233】

e) 工程 5 : 1 等量の塩化リチウムを含む 6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩

中間体 1、工程 3 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（実施例 41、工程 4）から合成した。標記化合物を定量収率で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 381.0 (MH⁺、100%)。

【0234】

f) 工程 6 : [6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン

中間体 1、工程 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1 等量の塩化リチウムを含む 6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩（実施例 41、工程 5）およびモルホリンから合成した。標記化合物を収率 75% で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 450.1 (MH⁺、100%)。

【0235】

g) 工程 7 : [6-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン（実施例 41、工程 6）および 2-クロロピリジン-4-ボロン酸から合成した。標記化合物を収率 12% で明黄色の油状物として得た。MS (m/e) : 561.4 (MH⁺、100%)。

【0236】

実施例 42

[6-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-メタノン

a) 工程 1 : [6-ブロモ-5-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-メタノン

10

20

30

40

50

中間体 1、工程 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1 等量の塩化リチウムを含む 6-ブロモ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩（実施例 41、工程 5）から合成した。標記化合物を収率 77% で明黄色の固体として得た。MS (m/e) : 486.2 (MH⁺、100%)。

【0237】

b) 工程 2 : [6-ブロモ-1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例 6 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[6-ブロモ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン（実施例 42、工程 1）および 2-クロロピリジン-4-ボロン酸から合成した。標記化合物を収率 20% で明黄色の油状物として得た。MS (m/e) : 595.1 (MH⁺、100%)。

【0238】

実施例 43

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

a) 工程 1 : 4-(3-メチル-4-ニトロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (10.56 mL、1.6 等量) を、テトラヒドロフラン (205 mL) 中の 3-メチル-4-ニトロフェノール (5 g、1.0 等量)、1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピペリジン (9.96 g、1.6 等量) およびトリフェニルホスフィン (13.85 g、1.6 等量) の冷混合物 (0℃) に加えた。1 時間攪拌した後、混合物を蒸発乾固し、tert-ブチルメチルエーテルに溶解した。有機相を 0.5M 水酸化ナトリウム溶液および 5% 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。生成物をメタノールから再結晶化して、9.498 g (88%) を白色の結晶として得た。MS (m/e) : 336.2 (M、100%)。

【0239】

b) 工程 2 : 4-[3-(2-エトキシカルボニル-2-オキソ-エチル)-4-ニトロ-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン (241.7 mL) 中の 4-(3-メチル-4-ニトロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（実施例 43、工程 1、41.9 g、1.0 等量）およびシュウ酸ジエチル (18.77 mL、1.1 等量) の溶液を、テトラヒドロフラン (1.022 L) 中のカリウム tert-ブチラート (28.54 g、2.0 等量) およびエタノール (43.64 mL、6.0 等量) の冷溶液 (0~5℃) に滴下した。混合物を 0~5℃ で 3 時間および室温で 18.5 時間攪拌し、1M 塩酸溶液に注いだ。水相を tert-ブチルメチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発乾固し、エタノールから結晶化して、44.09 g (81%) を白色の結晶として得た。MS (m/e) : 436.2 (M、5%)。

【0240】

c) 工程 3 : 5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

エタノール (950 mL) 中の 4-[3-(2-エトキシカルボニル-2-オキソ-エチル)-4-ニトロ-フェノキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（実施例 43、工程 2、42.25 g、1.0 等量）、パラジウム担持活性炭 (10%、2.111 g、0.02 等量) の混合物を、30℃ で 9 時間水素化した。混合物を濾過し、

エタノールで洗浄し、蒸発乾固した。生成物を酢酸エチルおよびヘプタンから再結晶化して、25.998 g (69%) を白色の結晶として得た。MS (m/e) : 388.2 (M、45%)。

【0241】

d) 工程4: 1等量の塩化リチウムを含む5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩

中間体1、工程3の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例43、工程3)から合成した。標記化合物を収率100%で明褐色の固体として得た。MS (m/e) : 359.2 (M-H、100%)。 10

【0242】

e) 工程5: 4-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

中間体1、工程4の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1等量の塩化リチウムを含む5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(実施例43、工程4)から合成した。標記化合物を収率59%で白色の固体として得た。MS (m/e) : 464.3 (MH⁺、75%)。

【0243】

f) 工程6: (4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン 20

トリフルオロ酢酸(4.13 mL、10.0等量)を、ジクロロメタン(20 mL)中の4-[2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例43、工程5、2.5 g、1.0等量)の冷溶液(0℃)に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 95:5:0.25で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物1.7 g (86%) を白色の固体として得た。MS (m/e) : 364.4 (MH⁺、100%)。

【0244】

g) 工程7: [5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン 30

テトラヒドロフラン(6 mL)中の(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(実施例43、工程6、350 mg、1.0等量)、酢酸(0.17 mL、3.0等量)およびシクロブタノン(138 mg、2.0等量)の混合物を、55℃で1時間攪拌した。室温で、水素化アセトキシホウ素ナトリウム(421 mg、2.0等量)を加え、混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機画分を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウムの49:1:0~95:5:0.25の勾配で溶離するシリカゲルで精製して、所望の生成物265 40 mg (65%) をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) : 418.1 (MH⁺、100%)。

【0245】

h) 工程8: [5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン

実施例34の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン(実施例43、工程7)から合成した。標記化合物を収率73%で白色の泡状物として得た。MS (m/e) : 496.4 (M 50

H⁺、100%)。

【0246】

実施例44

(4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル] - メタノン

a) 工程1: 5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

実施例34の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例43、工程3)から合成した。標記化合物を収率63%でオフホワイトの固体として得た。MS (m/e): 467.3 (MH⁺、45%)。

【0247】

b) 工程2: 5-(ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

実施例43、工程6の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例44、工程1)から合成した。標記化合物を定量収率でオフホワイトの固体として得た。MS (m/e): 367.0 (MH⁺、100%)。

【0248】

c) 工程3: 5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

実施例43、工程7の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5-(ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例44、工程2)およびアセトンから合成した。標記化合物を収率46%で明褐色の泡状物として得た。MS (m/e): 409.4 (MH⁺、100%)。

【0249】

d) 工程4: 1等量の塩化リチウムを含む5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩

中間体1、工程3の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(実施例44、工程3)から合成した。標記化合物を収率100%で白色の固体として得た。MS (m/e): 381.1 (MH⁺、100%)。

【0250】

e) 工程5: (4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イル) - [5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル] - メタノン

中間体1、工程4の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1等量の塩化リチウムを含む5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(実施例44、工程4)および4-メチル-ピペリジン-4-オール(CAS Nr. 3970-68-1)から合成した。標記化合物を収率66%で明褐色の泡状物として得た。MS (m/e): 478.2 (MH⁺、100%)。

【0251】

実施例45

[5-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インドール-2-イル] - (4-ヒドロキシ-4-メチル-ピペリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル) -メタノン

a) 工程 1 : 5 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

実施例 4 3、工程 7 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (実施例 4 4、工程 2) およびシクロブタノンから合成した。標記化合物を収率 5 8 % で明黄色の固体として得た。MS (m / e) : 4 2 1 . 1 (M H ⁺、1 0 0 %)。

【 0 2 5 2 】

b) 工程 2 : 1 等量の塩化リチウムを含む 5 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩

中間体 1、工程 3 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、5 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (実施例 4 5、工程 1) から合成した。標記化合物を定量収率で白色の固体として得た。MS (m / e) : 3 9 1 . 2 (M - H、1 0 0 %)。

【 0 2 5 3 】

c) 工程 3 : [5 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - イル] - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン

中間体 1、工程 4 の合成について記載した手順と同様にして、標記化合物を、1 等量の塩化リチウムを含む 5 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸塩酸塩 (実施例 4 5、工程 2) および 4 - メチル - ピペリジン - 4 - オール (CAS Nr. 3970-68-1) から合成した。標記化合物を収率 5 3 % でオフホワイトの泡状物として得た。MS (m / e) : 4 9 0 . 3 (M H ⁺、1 0 0 %)。

【 0 2 5 4 】

実施例 A

下記の成分を含むフィルムコーティング剤は常法により製造することができる：

成分	1錠当たり	
核：		
式（I）の化合物	10．0mg	200．0mg
微晶質セルロース	23．5mg	43．5mg
含水乳糖	60．0mg	70．0mg
ポビドンK30	12．5mg	15．0mg
グリコールデンプンナトリウム	12．5mg	17．0mg
ステアリン酸マグネシウム	1．5mg	4．5mg
（核重量）	120．0mg	350．0mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3．5mg	7．0mg
ポリエチレングリコール6000	0．8mg	1．6mg
タルク	1．3mg	2．6mg
酸化鉄（黄色）	0．8mg	1．6mg
二酸化チタン	0．8mg	1．6mg

【 0 2 5 5 】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物を水中のポリビニルピロリドンの溶液で造粒する。顆粒をグリコールデンプンナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 1 2 0 または 3 5 0 mg の核を得る。上記のフィルムの水溶液 / 懸濁液を核塗布する。

【 0 2 5 6 】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

成分	1 カプセル当たり
式 (I) の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

【0257】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

【0258】

10

実施例 C

注射剤は下記の組成を有することができる：

式 (I) の化合物	3.0 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
炭酸ナトリウム	最終 pH 7 を得るため
注射剤用水	1.0 ml になる量

【0259】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造できる：

20

カプセル剤	
式 (I) の化合物	5.0 mg
黄ろう	8.0 mg
硬化大豆油	8.0 mg
部分的硬化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
カプセル剤の重量	165.0 mg
ゼラチンカプセル剤	
ゼラチン	75.0 mg
グリセロール 85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (乾物)
二酸化チタン	0.4 mg
酸化鉄 (黄)	1.1 mg

【0260】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【0261】

30

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造できる。

40

式 (I) の化合物	50.0 mg
乳糖、微細粉末	1015.0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14.0 mg
ポリビニルピロリドン K 30	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	10.0 mg
風味添加剤	1.0 mg

【0262】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグ

50

ネシウムおよび風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 43/00 1 2 1

- (72)発明者 ネットコフエン, マティアス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、リュッテヴェーク 3
- (72)発明者 プランシャー, ジャンーマルク
フランス国、エフー6 8 2 2 0 アジャンタルルーバ、リュ・デ・ビーニュ 9
- (72)発明者 リヒター, ハンス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン 6
- (72)発明者 ロッシュ, オリヴィエ
フランス国、エフー6 8 2 2 0 フォルガンスブル、リュ・デ・ティユル 6
- (72)発明者 ランツーシュミット, ヴァレリー
フランス国、エフー6 8 1 7 0 リックスハイム、リュ・ドゥ・レタン 3
- (72)発明者 テイラー, スヴェン
フランス国、エフー6 8 4 0 0 リーディスハイム、リュ・デ・ボスケ 6

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特表2 0 0 9-5 1 7 4 3 1 (J P, A)
国際公開第2 0 0 4/0 3 7 8 0 0 (W O, A 1)
国際公開第2 0 0 4/0 3 5 5 5 6 (W O, A 1)
VENABLE JENNIFER D, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2 0 0 5年1 2月, V48 N26, P8289-8
298

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
- C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 409/14
A61K 31/4545
A61K 31/506
A61K 31/5377
CAplus/REGISTRY(STN)