(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5053492号
(P5053492)

(45)発行日　平成24年10月17日(2012.10.17)　(24)登録日　平成24年8月3日(2012.8.3)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| C07D 209/86 | (2006.01) | C07D | 209/86 |
| A61K 31/496 | (2006.01) | A61K | 31/496 |
| A61K 31/5377 | (2006.01) | A61K | 31/5377 |
| A61P 1/00 | (2006.01) | A61P | 1/00 |
| A61P 1/16 | (2006.01) | A61P | 1/16 |

請求項の数 16　(全 95 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2001-531827(P2001-531827)
(86)(22)出願日　平成12年10月18日(2000.10.18)
(65)公表番号　特表2003-512371(P2003-512371A)
(43)公表日　平成15年4月2日(2003.4.2)
(86)国際出願番号　PCT/IB2000/001497
(87)国際公開番号　WO2001/029028
(87)国際公開日　平成13年4月26日(2001.4.26)
審査請求日　平成19年8月2日(2007.8.2)
(31)優先権主張番号　99810944.1
(32)優先日　平成11年10月18日(1999.10.18)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

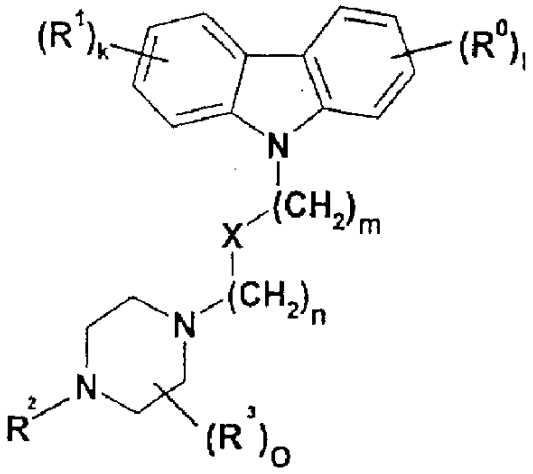
(73)特許権者　309025524
メルク　セローノ　ソシエテ　アノニム
スイス国，ボー，１２６７　クワンサン，
サントル　アンデュストリエル
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100111903
弁理士　永坂　友康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＢＡＸ修飾物質としての９－（ピペラジニルアルキル）カルバゾール

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ラセミ体又は１のエナンチオマーが過剰にある、以下の式（Ｉ）；

【化１】



I

{式中、Ｒ$^{0}$及びＲ$^{1}$は相互に独立して、水素、臭素、アリール及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルからなる群から選択され；
Ｒ$^{2}$は、水素、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換又は非置換のＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、置換又は非置換のＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の３～８員環状アルキル、－ＳＯ$_{2}$－Ｒで表される基（ここでＲは、水素、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアリール又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルヘテロアリールから選ばれる）、－Ｓ（Ｏ）－Ｒで表される基（ここでＲは、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアリール又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルヘテロアリールから選ばれる）、アミノスルホニル、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ヒドラジンアシル、置換又は非置換のアリールカルボニル又はヘテロアリールカルボニル、置換又は非置換のＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$環状アルキルカルボニル、アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$チオアルコキシ及びトリフルオロメトキシからなる群から選ばれ；
Ｒ$^{3}$は、水素、ハロゲン、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換又は非置換のＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、置換又は非置換のＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の３～８員環状アルキル、アルコキシカルボニル、カルボン酸アミド、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、置換又は非置換のアリールオキシ、置換又は非置換のヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルカルボニル、置換又は非置換のアリールカルボニル又はヘテロアリールカルボニル、置換又は非置換のＣ$_{4}$～Ｃ$_{8}$環状アルキルカルボニルからなる群から選ばれ、あるいはＲ$^{3}$はオキソ（＝Ｏ）基であることができ；
ｋ及びｌは、相互に独立して０～４の整数であり；
Ｘは、－ＣＨＦ基、－ＣＦ$_{2}$－基、－Ｃ＝Ｏ基、又は－ＣＨＲ’－を表し、ここでＲ’がＯＲ$^{a}$、ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{b}$又はＳＲ$^{a}$から選ばれ；ここでＲ$^{a}$及びＲ$^{b}$は、同一でも異なっていてもよく、独立して水素及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選ばれ、ここでＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルは、少なくとも一つのハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、一級又は二級アミノ基、又は水酸基により置換されていてもよく；
ｍ及びｎは相互に独立して、１～３の整数であり、及びｏは０～８の整数である。}
で表されるカルバゾールのピペラジン誘導体、又はそれらの医薬として許容される塩。

但し、以下の：
（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（（Ｅ）－３－フェニル－アリル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－（４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－フェニル－メタノン；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロ－チアゾール－２－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロ－チアゾール－２－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－（４－チアゾール－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－（４－チアゾール－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；及び、
（±）－１－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
を除く。

【請求項２】
式（Ｉ）の$R^2$が、水素、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換の３～８員の環状アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OR^a$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^aR^b$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^aR^c$、Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、Ｃ（＝Ｏ）$R^c$、$CR^a$（＝Ｎ－Ｎ－$R^b$）、$CR^a$（＝Ｎ－Ｎ－$R^c$）、$CR^a$（＝Ｎ－Ｏ－$R^b$）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、$SO_2NR^aR^b$、$SO_2NR^aR^c$、$CH_2NR^aR^b$、$CH_2NR^aR^c$、$CH_2NR^aC$（＝Ｏ）$NR^aR^b$、$CH_2NR^aC$（＝Ｏ）$NR^aR^c$、$CH_2NR^aC$（＝Ｏ）$R^b$、$CH_2NR^aC$（＝Ｏ）$R^c$、$CH_2NR^a$（$SO_2R^b$）、及び$CH_2NR^a$（$SO_2R^c$）からなる群から選ばれ；又は、式（Ｉ）の$R^2$は、アリール又は５～６員ヘテロアリール基であって、酸素、窒素、イオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含むものであることができ、当該アリール、ヘテロアリール基は共に、場合により、少な

くとも一つの$C_1$～$C_6$アルキル、C（＝O）$OR^a$、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ORa、OC（＝O）$R^a$、OC（＝O）$R^c$、$NR^aR^b$、$CH_2NR^aR^b$、$NO_2$、シアノ、ハロゲン、$SO_2NR^aR^b$、$SO_2NR^aR^c$、$NR^aSO_2R^a$、$NR^aSO_2R^c$、又は$C_1$～$C_6$アルキレンC（＝O）O$R^a$で置換されており；
ここで$R^a$及び$R^b$は同一又は異なり、独立して水素及び$C_1$～$C_6$アルキルから選ばれ、ここで$C_1$～$C_6$アルキルは場合により少なくとも一つのハロゲン、$C_1$～$C_6$アルコキシ又はアミノ基で置換され；さらに、ここで、$R^c$は非置換又は置換されたフェニル、非置換又は置換されたベンジル、あるいは非置換又は置換された３～８員の環状アルキルを表す、請求項１に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項３】
式（Ｉ）の$R^3$が、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、C（＝O）$OR^a$、C（＝O）$OR^c$、C（＝O）$NR^aR^b$、C（＝O）$NR^aR^c$、C（＝O）$R^a$、C（＝O）$R^c$からなる群から選ばれ；
あるいは、式（Ｉ）の$R^3$は、アリール又は酸素、窒素、イオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含む５～６員ヘテロアリール基であることができ、当該アリール、ヘテロアリール基は共に、場合により、少なくとも一つの$C_1$～$C_6$アルキル、C（＝O）$OR^a$、C（＝O）$OR^c$、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、$OR^a$、OC（＝O）$R^a$、OC（＝O）$R^c$、$NR^aR^b$、$CH_2NR^aR^b$、$NO_2$、シアノ、ハロゲン、$SO_2NR^aR^b$、$SO_2NR^aR^c$、$NR^aSO_2R^a$、$NR^aSO_2R^c$、$C_1$～$C_6$アルキレンC（＝O）O$R^a$で置換されており；
ここで$R^a$及び$R^b$は、同一又は異なり、これらは独立して水素及び$C_1$～$C_6$アルキルから選ばれ、ここで$C_1$～$C_6$アルキルは場合により少なくとも一つのハロゲン、$C_1$～$C_6$アルコキシ又はアミノ基で置換され；さらに、ここでＲｃは、非置換又は置換されたフェニル、非置換又は置換されたベンジル、あるいは非置換又は置換された３～８員の環状アルキルを表す、請求項１又は２に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項４】
式中Ｘが、－ＣＨＯＨである、請求項１～３のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項５】
式中$R^3$が、水素又は$C_1$～$C_6$アルキルである、請求項１～４のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項６】
式中$R^2$が、Ｈ又はベンジルである、請求項１～５のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項７】
式中$R^2$が蛍光残基であって、当該蛍光残基がＮ－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）アミノカルボニルメチル、Ｎ－［（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチル］アミノカルボニルメチル、（４，４－ジフルオロ－１、３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル、３－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）－４－カルボキシル－アニリノカルボニルメチル、（６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オン）－４－メチル，４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－s－インダセン－８－プロピオニル、又は４－ニトロ－（２，１，３－ベンゾオキサジアゾール）－７－イルである、請求項１～６のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項８】
式中、Ｘが－$CF_2$－基、－Ｃ＝Ｏ基、ＣＨ－ＯＨ、ＣＨ－Ｆ、又は－ＣＨＲ’であり、ここでＲ’がアルコキシ又はアミノから選ばれ、ｎ及びｍは両者とも１であり、ｏは０

であり、そしてR$^2$がH又はベンジルである、請求項１～７のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。
【請求項９】
少なくとも５２％ｅｅのエナンチオマー過剰にある、請求項１～８のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。
【請求項１０】
９２～９８％ｅｅのエナンチオマー過剰にある、請求項９に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。
【請求項１１】
以下の群：
（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（２－メチル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（±）－４－［３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（Ｓ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（Ｒ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（Ｓ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（Ｒ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３，６－ジカルボニトリル；
（±）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジフェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３－イル］－アセトアミド；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－フェノキシ－エタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－（４－ヒドロキシ－フェノキシ）－エタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－ヒドロキシ－フェニル）－メタノン；

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－フルオロ－フェニル）－メタノン；
（±）－１－（４－ベンゼンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
（±）－９－［３－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－２－メトキシ－プロピル］－カルバゾール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－３－メチルアミノ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－［（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ニトロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－ブチルピペラジン－１－イル）－（３－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－４－（｛４－［（３－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝メチル）フェノール；
（±）－１－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（メチルスルホニル）ベンジル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－Ｎ－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシアミド；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（ベンジルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－チエン－２－イル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［（３，４－ジエトキシフェニル）スルホニル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－オキソプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２，２－ジフルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）カルバゾール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２，２－ジフルオロプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，５－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）

ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリル－４－ブロモメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（１－ナフチルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－｛４－［（６－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－｛４－［（６－クロロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピペリジン－１－イル－プロピル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）アセトン；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）アセトン；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－アミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－Ｎ－ベンジル－Ｎ－［２－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－１－（ピペラジン－１－イルメチル）エチル］アミン；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛［４－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチルアセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）アセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛４－［３－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）－プロピオニル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
及び（±）－１－［４－（４－ニトロ－２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－７－イル

）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
から選ばれる、請求項１～１０のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。
【請求項１２】
以下の：
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；

（Ｓ）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；及び
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
からなる群から選ばれる、請求項１に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体。

【請求項１３】

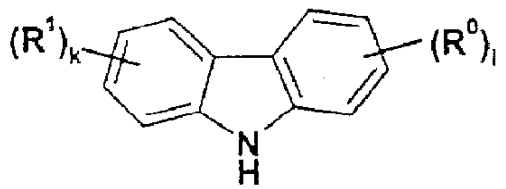
経口投与のための医薬組成物の製造のための、請求項１～１２のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体の使用。

【請求項１４】

請求項１～１２のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体の少なくとも一つと、医薬として許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

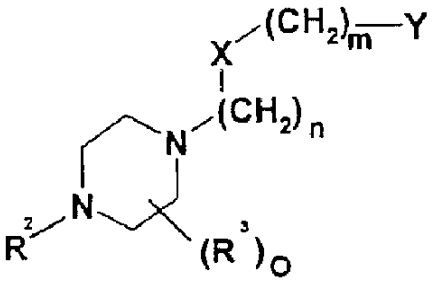
【請求項１５】

請求項１～１２のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体の製造法であって、
ａ）以下の一般式（II）；
【化３】



II

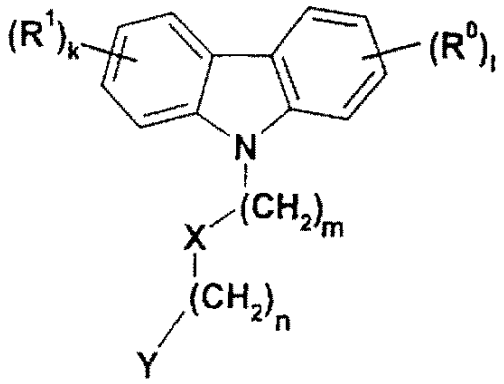
{式中、置換基Ｒ$^{0}$、Ｒ$^{1}$、ｋ及びｌは、前記定義の通りである。}
で表されるカルバゾール化合物を、
ｂ）以下の一般式（III）；
【化４】



III

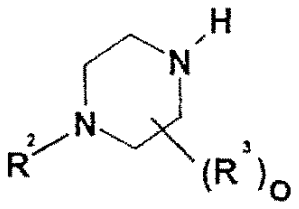
{式中、Ｒ$^{2}$及びＲ$^{3}$、Ｘ、ｍ、ｎ、及びｏは前記定義の通りであり、Ｙは、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲン、脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基からなる群から選ばれる脱離基であり、又はｍ＝１の場合には、Ｘ－（ＣＨ$_{2}$）－Ｙ残基は、エポキシ環を形成していても

よい。}
で表されるピペラジン誘導体と反応させる製造法。
【請求項１６】
請求項１～１２のいずれか一項に記載のカルバゾールのピペラジン誘導体の製造法であって、
ａ）以下の一般式（IX）；
【化４】



IX

{式中、置換基Ｒ$^{0}$、Ｒ$^{1}$、Ｘ、ｋ、ｌ、ｍ及びｎは、前記定義の通りであり、Ｙは適当な脱離基であり、又はｍ＝１の場合には、Ｘ－（ＣＨ$_{2}$）－Ｙ残基は、エポキシ環を形成していてもよい。}
で表されるカルバゾール化合物を、
ｂ）以下の一般式（VI）；
【化５】



VI

{式中Ｒ$^{2}$及びＲ$^{3}$、ｏは、前記定義の通りである。}
で表されるピペラジン誘導体と反応させる製造法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明の分野
本発明は、特に医薬として活性な化合物として使用するためのカルバゾールのピペラジン誘導体、並びに当該カルバゾールのピペラジン誘導体を含む医薬組成物であって、アポトーシスに伴う疾患であって、神経変性の疾患、ポリグルタミントラクトに伴う疾病、てん

かん、虚血、不妊症、循環器病、腎性低酸素症、肝炎及びエイズを含むものの治療のために有用な医薬組成物に関する。当該カルバゾールのピペラジン誘導体は、細胞死作用物質Ｂａｘ及びＢａｘに導く活性化経路に対する調節活性及び最も注目すべきことに阻害活性を示し、従って、チトクロームｃの放出をブロックすることができる。本発明は、その上に新規なカルバゾールのピペラジン誘導体、並びにそれらの製造法に関する。

【０００２】

本発明の背景

アポトーシスは、プログラムされた細胞死のプロセスに従って、細胞の膜及び器官の複雑な捻れを示す。当該プロセスの間、細胞は本来備わっている自殺プログラムを活性化し、コントロールされた方法又は自己管理したプロセスによって自らを系統的に破壊する。以下の一連の出来事が観測されうる：

・　細胞表面が小胞になり始め、前食作用シグナルを示す。細胞死の細胞全体が次に膜結合ベシクルに分解し、それは急速に及び手際よく食作用により消滅し、それにより周囲の組織に対する最小限のダメージですむ。

【０００３】

・　当該細胞は次にその隣接したものから分離する。

【０００４】

・　核もまた、それが遺伝子の自殺に委ねているようにして、特徴的なパターンの形態学的変化を経過する。染色質が凝縮し、特にＤＮＡの断片に切断される。

【０００５】

神経細胞の死は、神経系が普通に発達することを保証することにおいて、重要な役割を演じる。成長している神経細胞の死は、それらが神経支配する標的の大きさに依存するように見える：わずかなシナプスパートナーしか持たない細胞は、多重シナプスを形成した細胞よりも、より死にやすい。これは、神経系を成長させるのにおいて、前及び後のシナプス神経細胞の相対的な数をバランスさせているプロセスを反映しているのであろう。神経細胞の死は、アポトーシスであると推定されるが、齧歯類の脳の発達において神経細胞が、形態学及びＤＮＡの断片化により分類されるアポトーシスを起こすことが明確に示されたのは、つい最近である。

【０００６】

神経細胞の死は、アポトーシス又はネクローシス過程のどちらかにより生じ、外傷性の神経損傷がそれに続くか、当該過程中に神経変性疾患が生じる。多数の要素が神経細胞のプログラムされた細胞死を進行させる中での役割を有するキープレーヤーとして浮かびあがっている。神経細胞のアポトーシスに導く要素の中に、Ｂｃｌ－２ファミリーに属するタンパク質の構成要因がある（以下参照。Jacobson, M. D. 1997. Current Biology 7: R277～R281; Kroemer, G. C. 1997. Nature Medicine: 614～620; Reed, J. C. 1997. Nature 387: 773～776）。

【０００７】

Ｂｃｌ－２は、２６ｋＤａのタンパク質で、ミトコンドリア、小胞体及び核周囲の膜に局在している。当業者には、全Ｂｃｌ－２ファミリーが、抗アポトーシス（anti-apoptotic）（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｂｃｌ－ｗ、Ｍｃｌ－１、Ａ１、ＮＲ－１３、ＢＨＲＦ１、ＬＭＷ５－ＨＬ、ＯＲＦ－１６，ＫＳ－Ｂｃｌ－２、Ｅ１Ｂ－１９Ｋ、ＣＥＤ－９）及び前アポトーシス（pre-apoptotic）（Ｂａｘ、Ｂａｋ、Ｂｏｋ、Ｂｉｋ、Ｂｌｋ、Ｈｒｋ、ＢＮＩＰ３、ＢｉｍＬ、Ｂａｄ、Ｂｉｄ、ＥＧＬ－１）分子の両方を含むことが知られている（以下参照。Kelekar, A., 及びC. B. Thompson 1998. Trends in Cell Biology 8:327～330）。当該タンパク質は、ホモ及びヘテロ二量体を形成でき、これはＢｃｌ－２ホモロジー（ＢＨ）ドメインとして知られるアミノ酸配列を含む。これまでのところ、当該ドメインの４つ（ＢＨ１～４）が同定されており、ＢＨ３は細胞死を進行させる一連の反応の視点で、特に顕著な役割を帰せられている。前アポトーシス構成要因の当該ＢＨ３ドメインは、抗及び前アポトーシス分子の間の相互作用にとって必要とされているよ

うにみえる。いくつかのＢｃｌ－２ファミリーのメンバーの活動の主要な場所は、ミトコンドリアであるようにみえる。ミトコンドリアは、多くのタイプのアポトーシスにおいて、主要な役割を演じていることが示されている。特に、この器官は、アポトーシス誘発因子及びチトクロームｃを放出することが示されており、チトクロームｃ、この血球タンパク質はミトコンドリア内膜の外表面に結合されている。当該チトクロームｃは、Ａｐａｆ－１／カスパーゼ酵素９複合体の形成を通じて、カスパーゼ９活性化の引き金になっていることが示されている。Ｂｃｌ－２ファミリーのメンバーは、チトクロームｃ放出を調節することにキーの役割を演じている。Ｂｃｌ－２及びＢｃｌ－ｘＬは、チトクロームｃ放出を阻害することが示されている一方で、Ｂａｘは分離したミトコンドリアを使用したインビトロ、並びに無処置の細胞の両方において、この事象を刺激することが見出されており、当該細胞にはさらに異種発現が続く（Matrinou ら；1995 The Journal of Cell Biology, 128, 201～208）。これらのタンパク質がそれらの機能を発現するメカニズムは、現在まで知られていない。Ｂｃｌ－ｘＬ及びＢｉｄの三次元構造は、これらのタンパク質と、バクテリア毒素コリシン及びジフテリア毒素のチャネル形成ドメインとの間の構造上の類似点を明らかにした。そのような構造上の類似点に一致して、Ｂａｘを含むこのファミリーのいくつかのメンバーは、合成脂質膜にイオンチャネルを形成できることもまた見出されている。これらのチャネル形成活動は、インビボではまだ示されていない。

【０００８】

Ｂａｘ欠乏性マウスで行われた研究は、Ｂａｘがアポトーシス経路の中、特に神経細胞アポトーシスの中で、主要な役割を演じているという結論を導いている。Ｂａｘは、新生児の交感神経細胞におけるＮＧＦ欠乏によって引き起こされるアポトーシス、又は、培地からのカリウム欠乏による小脳顆粒細胞において引き起こされるアポトーシスにとって不可欠であると見られている。さらに、Ｂａｘ欠乏マウス（ノックアウト）において、顔面神経核からの新生児運動神経が生き残り、軸策切断を起こしうることが見出されている（以下参照。Deckwerth, T. L., Elliott J. L., Knudson C. M.ら、1996. Neuron 17, 401～41）。それゆえＢａｘ活動の阻害は、アポトーシスの間のミトコンドリアからのチトクロームｃ放出の防止を導くものであり、様々な細胞死刺激から、神経細胞並びに他のタイプの細胞を保護するために有用であるとみられる。

【０００９】

WO97/01635（ニューレックス・コープ（Neurex Corp.））において、細胞の生き残りを促進するための努力におけるアポトーシスの阻害は、当該細胞中にキメラ遺伝子を導入することによって達成されることが示唆されているが、当該キメラ遺伝子は、Ｂａｘ－ω－ポリペプチドをエンコードしているポリヌクレオチドを含んでおり、当該ポリペプチドは操作可能にプロモーターにリンクされて、当該プロモーターは当該細胞中でポリヌクレオチドの転写を起こすために効果あるものである。Ｂａｘ－ω－ポリペプチドの発現は、細胞中のアポトーシスを阻害するのに効果的であることが報告されている。

【００１０】

WO96/06863は、特にガン治療のために、アポトーシスを誘起するための薬剤をクレームする。そのような薬剤は、細胞外又は細胞表面膜結合オピオイド様分子又はそれらの受容体と相互作用する。そのような薬剤はペプチドと結合され、ペプチドは細胞膜を通じた薬剤の移動を助け、もしもそこが、当該薬剤がアポトーシスを引き起こす部位であるならば、細胞核中への内在化及び蓄積を促進する。

【００１１】

ペレスら（Perez et al.）は、Nat. Genet. 1999, 21(2), 200～203頁において、アポトーシスは、卵胞閉鎖症において基本の役割を演じていることを示し、さらに卵巣の寿命を延ばすために、Ｂａｘの機能を選択的に中断させることを示唆する。

【００１２】

Ｂａｘの阻害は、アポトーシスに伴う全ての疾患のための興味ある治療を、実際に代表しうるが、当該疾患は例えば、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病を含むポリグルタミン路に伴う疾患、脊髄小脳失調、及び歯状核赤核淡

蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubural-pallidoluysian atrophy)；筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、多発性硬化症、てんかん）、虚血（発作、心筋梗塞及び再灌流障害）、不妊症（例えば、成熟前閉経、卵巣不全、小胞閉鎖症）、循環器病（動脈硬化症、心不全、心臓移植）、腎低酸素症、肝炎、及びエイズである。

【００１３】

それゆえ、特に上述した疾患を含んだ、アポトーシスに関連した疾患の全ての種類の治療を可能にする化合物を提供することが、本発明の目的である。

【００１４】

Ｂａｘの機能を特に調節すること、例えば阻害することにより、又はＢａｘの活性化を阻害することによって、アポトーシスに関連した疾患の治療を提供することが、特に本発明の目的である。顕著には、本発明の目的は、相対的に小さな分子の医薬、とりわけ、大きな生物ペプチド又は生物タンパク質の使用から生じる欠点のすべて（例えば、それらの制限された生物的利用能、並びに、起こりうるインビボでの耐性から生ずる問題）を回避する非タンパク質分子を提供するものであり、それにもかかわらず、当該分子は異常なアポトーシスに伴う疾患の治療に適したものである。本発明の目的は、特に相対的に小さな分子の化学物質を提供することであり、当該化学物質は、適当なＢａｘ修飾物質であり（例えば、Ｂａｘの機能を阻害し、又はＢａｘの活性化を阻害する化合物）、異常なアポトーシスを含む疾患を治療する便利な方法のために入手できるものである。さらに、本発明の目的は、当該小さな分子の化学物質の製造方法を提供することである。そのうえに、本発明の目的は、異常なアポトーシスにより、特にＢａｘにより生じた疾患の治療のために、新規な医薬組成物を提供することである。最後に、本発明の目的は、異常なアポトーシスから生じる疾患の治療方法を提供することである。

【００１５】

本発明の説明

前述の目的は、当該明細書中に提示された独立クレームによって満たされている。好ましい実施態様は従属クレームに提示される。

【００１６】

以下の段落は、本発明による化合物を構成する様々な化学基の定義を提供し、当該定義は、他に特に、定義がより広い定義を提供すること明確に提示しない限り、当該詳細な説明とクレームを通じて、統一して適用することが意図される。

【００１７】

“$C_1$～$C_6$－アルキル”は、１～６の炭素原子を有する一価のアルキル基をいう。この用語は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル及びその他同種類の基によって例示される。

【００１８】

“アリール（Ａｒｙｌ）”は、６～１４の炭素原子を有する不飽和芳香族炭素環状基であって、単一の環（例えば、フェニル）又は多数の縮合した環（例えば、ナフチル）を有するものをいう。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル、フェナントレニル(phenantrenyl)及びその他同種類のものを含む。

【００１９】

“$C_1$～$C_6$－アルキルアリール（alkyl aryl）”は、アリール置換基を有する$C_1$～$C_6$－アルキル基をいい、ベンジル、フェネチル(phenethyl)及びその他同種類のものを含む。

【００２０】

“ヘテロアリール(Heteroaryl)”は、単環式ヘテロ芳香族(monocyclic heteroaromatic)、又は二環式(bicyclic)、又は三環式縮環ヘテロ芳香族基(tricyclic fused-ring heteroaromatic group)をいう。特に、ヘテロ芳香族基の例は、場合により置換されたピリジル、ピローリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５

－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタルアジニル(pthalazinyl)、キノキサリニル、シンノリニル(cinnnolinyl)、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、ピリド［３，４－ｂ］ピリジル、ピリド［３，２－ｂ］ピリジル、ピリド［４，３－ｂ］ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラ－ヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル(pteridinyl)、カルバゾリル、キサンテニル(xanthenyl)、又はベンゾキノリルを含む。

【００２１】

“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”は、ヘテロアリール置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル基をいい、２－フリルメチル、２－チエニルメチル、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル及びその他同種類のものを含む。

【００２２】

“アルケニル”は、アルケニル基をいい、好ましくは２～６の炭素原子を有し、少なくとも１～２のアルケニル不飽和部位を有する。好ましいアルケニル基は、エテニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、n-２-プロペニル（アリル、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$）及びそれらの類似体を含む。

【００２３】

“アルキニル”は、アルキニル基をいい、好ましくは、２～６の炭素原子を有し、少なくとも１又は２のアルキニル不飽和部位を有し、好ましいアルキニル基は、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）及びその他同種類のものを含む。

【００２４】

“アシル”は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ基をいい、ここでＲは、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”を含む。

【００２５】

“アシロキシ”は－ＯＣ（Ｏ）Ｒ基をいい、ここでＲは、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”を含む。

【００２６】

“アルコキシ”は、－Ｏ－Ｒ基をいい、ここでＲは、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”を含む。好ましいアルコキシ基は、例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、及びその他同種類のものを含む。

【００２７】

“アルコキシカルボニル”は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ基をいい、ここでＲは“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”を含む。

【００２８】

“アミノカルボニル”は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’基をいい、ここで、Ｒ、Ｒ’は、独立に、水素、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、又はアリール、又はヘテロアリール、又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”を含む。

【００２９】

“アシルアミノ”は、－ＮＲ（ＣＯ）Ｒ’基をいい、ここでＲ、Ｒ’は、独立に、水素、又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、又は“アリール”、又は“ヘテロアリール”、又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”を含む。

【００３０】

“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素原子をいう。

【００３１】

“スルホニル”は、“－ＳＯ$_2$－Ｒ”基をいい、ここでＲは、水素、“アリール”、“ヘテロアリール”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、ハロゲンで置換された“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、例えば－ＳＯ$_2$－ＣＦ$_3$基、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”から選ばれる。

【００３２】

“スルホキシ”は“－Ｓ（Ｏ）－Ｒ”基をいい、ここでＲは、水素、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、ハロゲンで置換された“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、例えば－ＳＯ－ＣＦ$_3$基、“アリール”、“ヘテロアリール”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”又は“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”から選ばれる。

【００３３】

“チオアルコキシ”は、－Ｓ－Ｒ基をいい、ここでＲは、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”を含む。好ましいチオアルコキシ基は、チオメトキシ、チオエトキシ、及びその他同種類のものを含む。

【００３４】

“置換又は非置換”(substituted or unsubstituted)：個別の置換基の定義によって制約されることがない限り、上記で示された基、例えば、“アルキル”、“アルケニル”、“アルキニル”、“アリール”、及び“ヘテロアリール”等の基は、場合により、１～５の置換基で置換されることができ、当該置換基は以下の、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルアリール”、“Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキルヘテロアリール”、“Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル”、“Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル”、一級、二級又は三級アミノ基、又は四級アンモニウム残基、“アシル”、“アシロキシ”、“アシルアミノ”、“アミノカルボニル”、“アルコキシカルボニル”、“アリール”、“ヘテロアリール”、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロ、スルホキシ、スルホニル、アルコキシ、チオアルコキシ、トリハロメチル及びその他同種類のものからなる群から選ばれる。あるいは、当該置換はまた、次の状況をも含むことができ、すなわち、隣接する置換基が閉環(ring closure)をして、特にビシナルの官能基が含まれるとき、よって例えば、ラクタム、ラクトン、環状無水物を形成すること、さらに例えば保護基を得る試みの中で閉環によって形成されたアセタール、チオアセタール、アミナールである。

【００３５】

“医薬として許容可能な塩又は錯体(pharmaceutically acceptable salts or complexes)”は、以下に定義した式（Ｉ）の化合物の塩又は錯体で、望みの生物活性を保有するものをいう。そのような塩の例は、無機酸と形成した酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びその他同種類のもの）、及び有機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモイック酸(pamoic acid)、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクツロン酸と形成された塩を含むが、これらに限定されない。当該化合物はまた、当業者に知られた医薬として許容される四級塩として投与されることができ、当該四級塩は、特に式－ＮＲ,Ｒ’,Ｒ’’$^+$Ｚ$^-$で表される四級アンモニウム塩を含み、ここで、Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’はそれぞれ独立して、水素、アルキル、又はベンジルであり、及びＺはカウンターイオンであり、塩素、臭素、ヨウ素、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、カルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グルコレート、マレエート、マレート、フマレート、シトレート、タータレート、アスコルベート、シンナメート、マンデロエート、及びジフェニルアセテート）を含む。

【００３６】

“医薬として活性な誘導体”は、受容者への投与において、直接又は間接に提供する可能性があり、受容者の中で活性が現わされるいずれかの化合物をいう。

【００３７】

“エナンチオメリック・エクセス”（ｅｅ）は、それによって１のエナンチオマーの過剰が、概略少なくとも約５２％ｅｅで得られる、本質的にエナンチオメリックな合成又はエ

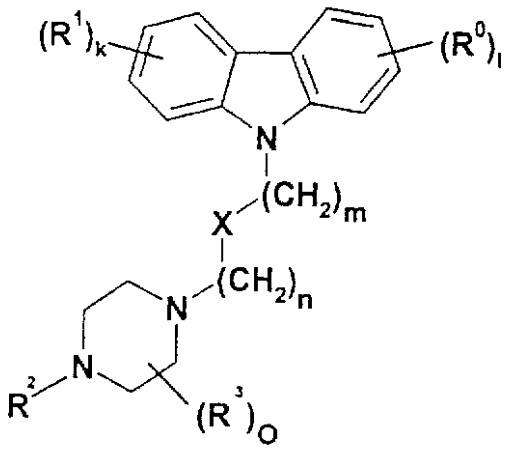
ナンチオ選択的ステップを含む合成によって得られた生成物をいう。エナンチオメリック合成がなければ、ラセミ生成物が通常は得られるが、しかしながらこれもまたＢａｘ阻害剤としての、発明に値することを示す活性を有する。

【００３８】

全く驚くべきことに、以下の式（Ｉ）；

【００３９】

【化８】



Ｉ

【００４０】

で表されたカルバゾールのピペラジン誘導体が、顕著にＢａｘの機能又はＢａｘの活性化を調節することにより、都合のよい医薬として活性な薬物であることを見出した。

【００４１】

本発明の上記式（Ｉ）で表される化合物において、式中$R^0$及び$R^1$は相互に独立して、水素、ハロゲン、シアノ、スルホニル、スルホキシ、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$チオアルコキシ、ニトロ、一級、二級又は三級アミン又はスルホンアミド、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、ヒドロキシ、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボン酸アミド、アルコキシカルボニル、カルボン酸エステル、カルボン酸、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキルカルボニル、置換又は非置換のアリールカルボニル又はヘテロアリールカルボニル、置換又は非置換の飽和又は不飽和の$C_3$～$C_8$シクロアルキルカルボニル、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルケニル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルキニル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の３～８員飽和又は不飽和環状アルキルを含むか又はこれらからなる置換基から選択される。

【００４２】

$R^2$は、水素、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルケニル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルキニル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の３～８員飽和又は不飽和環状アルキル、スルホキシ、スルホニル、スルホンアミド、カルボン酸アミド、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ヒドラジンアシル、置換又は非置換のカルボニル$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換のアリールカルボニル又はヘテロアリールカルボニル、置換又は非置換の飽和又は不飽和$C_3$～$C_8$環状アルキルカルボニル、アルコキシ、$C_1$～$C_6$チオアルコキシからなる群又はこれらを含む群から選ばれる。

【００４３】

$R^3$は、水素、ハロゲン、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルケニル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルキニル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の３～８員飽和又は不飽和環状アルキル、アルコキシカルボニル、カルボン酸アミド、$C_1$～$C_6$アルコキシ、置換又は非置換のアリールオキシ、置換又は非置換のヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキルカルボニル、置換又は非置換のアリールカルボニル又はヘテロアリールカルボニル、置換又は非置換の飽和又は不飽和$C_4$～$C_8$シクロアルキルカルボニルを含む群又はこれらからなる群から選ばれ、あるいは$R^3$はオキソ（＝Ｏ）基であることができる。

【００４４】

ｋ及びｌは、相互に独立して０～４の整数であり、好ましくは、両方とも相互に独立して０～２、最も好ましくは０又は１である。

【００４５】

Ｘは置換されたメチレン基、すなわち、式－（ＣＲ’Ｒ’’）－で表される基であり、ここで少なくとも一つのＲ’及び／又はＲ’’が水素ではなく、少なくとも一つのヘテロ原子を含む置換基である。従って、Ｒ’及び／又はＲ’’は、置換された$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリール、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルコキシ、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルケニル、置換又は非置換の$C_2$～$C_6$アルキニル、一級、二級又は三級アミノ、式－ＮＲ,Ｒ’,Ｒ’’$^+Z^-$で表される四級アンモニウム塩でＲ,Ｒ’,Ｒ’’は独立して水素、アルキル、又はベンジルであり、Ｚはカウンターイオンであり、塩素、臭素、ヨウ素、－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、カルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グルコレート、マレエート、マレート、フマレート、シトレート、タータレート、アスコルベート、シンナメート、マンデロエート、及びジフェニルアセテート）を含むもの、を含む群又はこれらからなる群から選択され、あるいは、Ｒ’及び／又はＲ’’は、アシルアミノ、アミノカルボニル、$C_1$～$C_6$アルコキシカルボニル、カルボン酸エステル又はアミド、ハロゲン、ヒドロキシ、スルホニル、スルホンアミド、$C_1$～$C_6$チオアルキル、$C_1$～$C_6$チオアルコキシ、又はＸはＣ＝Ｏ又はＣ＝Ｓ基であることができる。

【００４６】

ｍ及びｎは相互に独立して、１～３の整数であり、好ましくはｍ及びｎの両方が１である。ｏは０～８の整数である。好ましくは、ｏは０～２の整数であり、最も好ましくはｏ＝０又は２である。

【００４７】

特に、式（Ｉ）の$R^0$及び$R^1$は相互に独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換又は非置換の$C_1$～$C_6$アルキル、置換又は非置換の３～８員の飽和又は不飽和環状アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｎ－Ｒｂ）、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｎ－Ｒｃ）、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｏ－Ｒｂ）、$C_1$～$C_6$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＯＲａ、ＯＲｃ、ＮＲａＲｂ、ＮＲａＲｃ、ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、ＳＲａ、ＳＲｃ、ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＮＲａ（$SO_2$Ｒｂ）、ＮＲａ（$SO_2$Ｒｃ）、$SO_2$ＮＲａＲｂ、$SO_2$ＮＲａＲｃ、$NO_2$、$CH_2$ＮＲａＲｂ、$CH_2$ＮＲａＲｃ、$CH_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、$CH_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、$CH_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、$CH_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、$CH_2$ＮＲａ（$SO_2$Ｒｂ）、$CH_2$ＮＲａ（$SO_2$Ｒｃ）、Ｏ$SO_2$トリフルオロメチルを含む群又はこれらからなる群から選ばれる。

【００４８】

あるいは、式（Ｉ）の$R^0$及び$R^1$は、相互に独立して、アリール、又は酸素、窒素及びイオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含む５～６員環ヘテロ環基であって、場合により少なくとも一つの$C_1$～$C_6$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、$C_1$～$C_6$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＯＲａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（

＝Ｏ）Ｒｃ、ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＲａ、ＳＲｃ、ＮＯ$_2$、シアノ、ハロゲン、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒａ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒｃ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキレンＣ（＝Ｏ）ＯＲａ、ＯＳＯ$_2$トリフルオロメチルにより置換されているものであることができる。

【００４９】

さらに好ましい実施態様に従い、式（Ｉ）中のＲ$^2$は、水素、置換又は非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換又は非置換の３～８員の飽和環状アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｎ－Ｒｂ）、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｎ－Ｒｃ）、ＣＲａ（＝Ｎ－Ｏ－Ｒｂ）、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、ＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、ＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、Ｒａ（ＳＯ$_2$Ｒｂ）、Ｒａ（ＳＯ$_2$Ｒｃ）、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＣＨ$_2$ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＲｃ、ＣＨ$_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、ＣＨ$_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＣＨ$_2$ＮＲａ（ＳＯ$_2$Ｒｂ）、ＣＨ$_2$ＮＲａ（ＳＯ$_2$Ｒｃ）、ＯＳＯ$_2$トリフルオロメチルを含む群又はこれらからなる群から選ばれる。

【００５０】

あるいは、式（Ｉ）中のＲ$^2$は、相互に独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルヘテロアリール、アリール、又は酸素、窒素、イオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含む５～６員ヘテロ環基であることができ、当該アリール、ヘテロ環基は場合により、少なくとも一つのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＯＲａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＲｂ、ＮＯ$_2$、シアノ、ハロゲン、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒａ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒｃ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレンＣ（＝Ｏ）ＯＲａ、ＯＳＯ$_2$トリフルオロメチルにより置換されている。

【００５１】

さらに好ましい実施態様によれば、式（Ｉ）のＲ$^3$は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ＯＲａ、ＯＲｃ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｃ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ、Ｃ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｃ、ＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、ＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、Ｒａ（ＳＯ$_2$Ｒｂ）、Ｒａ（ＳＯ$_2$Ｒｃ）、又は（＝Ｏ）基（オキソ）を含む群又はこれらからなる群から選ばれる。

【００５２】

あるいは、式（Ｉ）のＲ$^3$は、相互に独立して、アリール又は酸素、窒素、イオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含む５～６員ヘテロ環基であることができ、当該アリール、ヘテロ環基は場合により、少なくとも一つのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲｃ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＯＲａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$ＮＲａＲｂ、ＮＯ$_2$、シアノ、ハロゲン、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒａ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒｃ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレンＣ（＝Ｏ）ＯＲａ、ＯＳＯ$_2$トリフルオロメチルにより置換されている。

【００５３】

上記で示した定義において、Ｒａ及びＲｂは、同一か又は異なり、これらは独立して、水素、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであって場合により少なくとも一つのハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ又はアミノ基により置換されているものから選ばれる。

【００５４】

さらに、Ｒｃは、ここで、置換又は非置換のフェニル、置換又は非置換のベンジル、３～８員環の非置換又は置換された飽和の３～８員環状アルキルを表す。

【００５５】

本発明は、また式（Ｉ）で表される化合物の、幾何異性体、光学活性な形態、エナンチオマー、ジアステレオマー、並びにそれらのラセミ体をも含む。本発明はまた、医薬として許容可能な塩、例えば、ハイドレート、それらの酸付加塩、並びに式（Ｉ）で表されるカ

ルバゾール誘導体の、医薬として活性な誘導体を含む。好ましい式（Ｉ）の医薬として許容可能な塩は、医薬として許容可能な酸で形成された酸付加塩であり、例えば、塩酸塩、シュウ酸塩、サルフェート、バイサルフェート、ホスフェート又はハイドロジェンホスフェート、アセテート、ベンゾエート、スクシネート、フマレート、マレエート、ラクテート、シトレート、タータレート、グルコネート、メタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、トリフルオロアセテート、及びパラ－トルエンスルホネート塩である。

【００５６】

Ｂａｘを阻害する目的のための、本発明のカルバゾールのピペラジン誘導体は式（Ｉ）の化合物であり、式中Ｘは、非置換のアルキル基ではなく、少なくとも一つのヘテロ原子、好ましくは１～６、さらに好ましくは１～３、最も好ましくは１又は２のヘテロ原子、を含む残基である。好ましいヘテロ原子は、Ｏ、Ｆ、Ｃｌ、Ｎである。好ましいメチレン基は、－ＣＦ２－基、－Ｃ（＝Ｏ）基又はメチレン基－ＣＨＲ’を含み、ここでＲ’は、ハロゲン、ＯＲａ、ＮＲａＲｂ、ＮＨＳＯ$_2$Ｒａ、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨＲａ、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＲａ、ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＳＲａ、ＳＲｃから選ばれ；又はＲ’はＣＦ$_3$を表す。最も好ましくは、式（Ｉ）で表される化合物で式中、Ｘが－ＣＨＦ又は－ＣＨＯＨの化合物である。

【００５７】

好ましい実施態様に従い、式（Ｉ）の置換基Ｒ$^2$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアリール（例えば、ベンジル）、酸素、窒素、イオウから選ばれた少なくとも一つのヘテロ原子を含むＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルヘテロアリールであり、当該アリール又はヘテロアリール又はヘテロ環基は場合により、少なくとも一つの、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ＯＲａ、ＯＲｃ、ＳＲａ、ＳＲｃ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒａ、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒｃ、ＮＲａＲｂ、ＣＨ$_2$－ＮＲａＲｂ、ＮＯ$_2$、シアノ、ハロゲン、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｂ、ＳＯ$_2$ＮＲａＲｃ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒａ、ＮＲａＳＯ$_2$Ｒｃ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、ＯＳＯ$_2$トリフルオロメチルにより置換されている。

【００５８】

さらに特に好ましい実施態様によれば、Ｒ$^2$は水素、ベンジル又はヘテロ環基である。

【００５９】

式（Ｉ）で示されるカルバゾールのこれらのピペラジン誘導体に存する、なお好ましい実体態様は、薬理学の道具として適している。式（Ｉ）で示されるそのような化合物のために、Ｒ$^2$は蛍光残基(fluorescent moiety)である。好ましい蛍光残基Ｒ$^2$は、（４，４－ジフルオロ－１、３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）アセトアミド、［（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチル］アセトアミド、（４，４－ジフルオロ－１、３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル、２－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）－４－（アミノアセチル）安息香酸、（６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オン）－４－メチル，４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラ－メチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－s－インダセン－８－プロピオニル、４－ニトロ－（２，１，３－ベンゾオキサジアゾール）－７－イルを含む。

【００６０】

当該蛍光ラベルされた化合物は、標的タンパク質との相互作用、細胞の浸透性、及び細胞内での局在化の研究に使用されうる。これは、当該Ｂａｘ阻害化合物の作用形態の理解のために有用である。

【００６１】

Ｂａｘを阻害する目的のための、式（Ｉ）の特に強力なカルバゾール誘導体は、式中、Ｒ$^0$及びＲ$^1$が、水素又は親油性の置換基(lipophilic substituents)を表し、特に臭素、塩素、アリール、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、好ましくはメチルを含む。

【００６２】

式（Ｉ）中のピペラジン残基は、基本的に８残基まで置換されうる（最大８置換基Ｒ$^{3}$）が、しかし、好ましい実施態様によれば、Ｒ$^{3}$は水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、さらに最も好ましくはＲ$^{3}$＝水素であり、従って、当該ピペラジン残基は、その１位の窒素によって中央のアルキル基に結合され、一方、パラ位の窒素（４位）は場合によりさらにＲ$^{2}$基により置換される。

【００６３】

本発明の最も好ましいＢａｘ阻害剤は、式（Ｉ）のこれらカルバゾール誘導体であり、式中Ｘが－ＣＦ２－基、－Ｃ＝Ｏ基、－ＣＨ－ＯＨ、ＣＨ－Ｆ、又はメチレン基－ＣＨＲ’であり、ここでＲ’はアルコキシ、アミノ又はアミドから選ばれ、Ｒ$^{0}$及びＲ$^{1}$は水素又は親油性置換基を表し、特に臭素、塩素、アリール、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルを含み、好ましくはメチルであり、ｎ及びｍは両方１であり、ｏは０であり、Ｒ$^{2}$は水素又はベンジルである。

【００６４】

式（Ｉ）の化合物の特定の例は、以下を含む：

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（２－メチル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；

（±）－４－［３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（２－ヒドロキシ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；

（Ｓ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（Ｒ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（Ｓ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（Ｒ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；

（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（Ｓ）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（Ｒ）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－［（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（２－メチル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－［（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－［（４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５イル－メチル）－ピペラジン－１－イル］－４－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３，６－ジカルボニトリル；
（±）－１－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（２－ヒドロキシカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジフェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２－フルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）－カルバゾール；
（±）－１－（３－アミノ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３－イル］－アセトアミド；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－フェノキシ－エタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－フェニル－メタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－（４－ヒドロキシ－フェノキシ）－エタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－ヒドロキシ－フェニル）－メタノン；
（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－フルオロ－フェニル）－メタノン；
（±）－１－［４－ベンゼンスルホニル－ピペラジン－１－イル］－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
（±）－９－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－２－メトキシ－プロピル］－カルバゾール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－３－メチルアミノ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール

；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－［（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ニトロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－ブチルピペラジン－１－イル）－（３－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－４－（｛４－［３－カルバゾール－９－イル］－２－ヒドロキシプロピル｝ピペラジン－１－イル）メチル）フェノール；
（±）－１－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（メチルスルホニル）ベンジル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－３，６－ジブロモ－９－｛３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－２－フルオロプロピル｝－カルバゾール；

（±）－９－｛３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－２－フルオロプロピル｝－３－フェニル－カルバゾール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－Ｎ－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシアミド；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（ベンジルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－チエン－２－イル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［（３，４－ジエトキシフェニル）スルホニル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－４－［３－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－オキソプロピル］ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２，２－ジフルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）カルバゾール；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２，２－ジフルオロプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，５ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert-ブチルベ

ンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリル－４－ブロモメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（１－ナフチルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－｛４－［（６－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－｛４－［（６－クロロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピペリジン－１－イル－プロピル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－（４－（シクロヘキシルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－４－［３－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）アセトン；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）アセトン；
（±）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）アセトン；
（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－（３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－（２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル

プロパン－２－アミン；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－アミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－Ｎ－ベンジル－Ｎ－［２－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－１－（ピペラジン－１－イルメチル）エチル］アミン；
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ベンジルアミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛［４－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチルアセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）アセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－４－［（｛－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝アセチル）アミノ］－２－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸；
（±）－４－（｛－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝メチル）－６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オン；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛４－［３－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）－プロピオニル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－［４－（４－ニトロ－２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－７－イル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
これらに関し、最も好ましい化合物は、以下の：
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２－フルオロ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）カルバゾール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イ

ルプロパン－２－アミン；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（Ｒ）－３，６－ジブロモ－９－（２－フルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）－カルバゾール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；
（Ｓ）－３，６－ジブロモ－９－（２－フルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）－カルバゾール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール；
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン；
からなる群から選ばれた化合物である。

【００６５】

本発明のさらなる局面は、医薬組成物の製造のための式（Ｉ）に示すカルバゾールのピペラジン誘導体の使用、及び病気の治療のためのそれらの使用に関するものであり、当該病気には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病を含むポリグルタミン・トラクトに伴う病気、脊髄小脳失調、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症；筋萎縮性側索硬化症、クローン病、網膜色素変性症、多発性硬化症、てんかん）、虚血（発作、心筋梗塞、再灌流障害）、不妊症（例えば、成熟前閉経、卵巣不全、小胞閉鎖症）、循環器病（動脈硬化症、心不全、及び心臓移植）、腎低酸素症、肝炎、及びエイズを含む。

【００６６】
好ましい実施態様に従い、上に引用した病気又は病気の状態は、Ｂａｘ機能の調節により、又はＢａｘの活性化又は発現の調節（例えば、阻害）により治療されるが、これらはそれぞれ式（Ｉ）で表された化合物の使用によるものであり、ここでＢａｘ機能の用語は明確に、Ｂａｘの実際の活性な形態をオリゴマーとして含む（以下参照。B.Antonssonら、in 2000 Biochem. J., Vol. 345, 271～278）。当該Ｂａｘ機能の調節を通じて、Ｂａｘによってもたらされる疾患の便利な治療の方法が期待され、特に神経細胞の疾患及び／又は免疫系の疾患においてである。当該調節は、特に活動（活性化）の阻害、及び／又はＢａｘの発現の阻害を含むことができる。同様に、Ｂａｘ機能又は活動の当該調節は、例えばＢａｘとのＢｉｄ相互作用の阻害又は破壊を実際に含むことができ、当該相互作用はチトクロームｃ放出につながるＢａｘの活性化の文脈において、役割を演じることが示されている（以下参照。J. C. Martinouら、in 1999 The Journal of Cell Biology, 144(5), 891～901）。式（Ｉ）に表された化合物を使用することによる、ＢｉｄによるＢａｘの阻害の結果として、チロクロームｃ放出が阻害され又は、本質的にブロックされ、従って、上述したアポトーシスの道筋を調節する便利な手段を提供する。結果として、当該アポトーシスの道筋の調節により、異常なアポトーシスに伴う疾患の全ての種類が治療されることが期待される。

【００６７】
ここでは、式（Ｉ）の化合物が医薬として使用されるのに適しており、すなわち、それらは哺乳動物特にヒトの自己免疫システム及び神経細胞システムの疾患の治療での使用に適していることが報告されている。さらに特に、式（Ｉ）で表される化合物は、単独又は医薬組成物の形態で、Ｂａｘ機能及び／又はＢａｘ活性化の調節、特に阻害のために有用である。さらに特に、式（Ｉ）で表される化合物は、単独又は医薬組成物の形態で、Ｂａｘの異常な発現又は活性化に伴う疾患の治療又は予防のために有用である。式（Ｉ）で表される化合物は、単独又はさらなる薬剤と組み合わせて利用されうる。式（Ｉ）で表される化合物は、単独で、又は適当な担体(carriers)、希釈剤又は賦形剤と共に医薬組成物の形態で、医薬として使用されるのに適している。式（Ｉ）で表される化合物は、経口で投与される医薬組成物の製造に使用されるのに適している。

【００６８】
従って、本発明により、式（Ｉ）に応じた化合物は、免疫の、及び／又は神経細胞に関連した病気又は病理学的状態の治療又は予防のために特に有用であり、その状態においては、むしろ、Ｂａｘ機能及び／又はＢａｘ活性化の調節、特に阻害が決定的な役割を演じ、例えば、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病を含むポリグルタミン・トラクトに伴う病気、脊髄小脳失調、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症；筋萎縮性側索硬化症、クローン病、網膜色素変性症、多発性硬化症、てんかん）、虚血（発作、心筋梗塞、再灌流障害）、不妊症（例えば、成熟前閉経、卵巣不全、小胞閉鎖症）、循環器病（動脈硬化症、心不全、及び心臓移植）、腎低酸素症、肝炎、及びエイズである。

【００６９】
実際のところ、ここで報告した驚くべきことに見出された医薬として活性なピロリジン誘導体で式（Ｉ）で表されるもの以前には、前アポトーシス物質Ｂａｘの活性な阻害剤としての小さな分子の化合物の使用については、何も知られていなかった。例えばＢｉｄ（もう一つのＢｃｌ－２ファミリーのメンバーであり、チトクロームｃの放出に導く道筋に含まれる）を介してのＢａｘの活性化を、小さな分子で中断させ、又はしっかりブロックする可能性に関しては、何も知られていなかった。

【００７０】
本発明のさらなる局面は、異常なＢａｘ機能又は異常な（例えば、増進した）Ｂａｘの活性化、Ｂａｘの異常な発現又は活動に伴う疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のための、カルバゾールのピペラジン誘導体の使用、並びに当該医薬組成物自身に存在する。それゆえ、Ｂａｘ機能の調節又は活性化、特にＢａｘの異常な発現又は活性に伴う疾

患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のために有用なそのようなカルバゾールのピペラジン誘導体は、上で示した一般式（Ｉ）を有する。そしてそのうえ、本発明のカルバゾールのピペラジン誘導体は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン病を含むポリグルタミン・トラクトに伴う病気、脊髄小脳失調、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症；筋萎縮性側索硬化症、クローン病、網膜色素変性症、多発性硬化症、てんかん）、虚血（発作、心筋梗塞、再灌流障害）、不妊症（例えば、成熟前閉経、卵巣不全、小胞閉鎖症）、循環器病（動脈硬化症、心不全、及び心臓移植）、腎低酸素症、肝炎、及びエイズの治療のために有用である。

【００７１】

さらに、本発明のさらなる局面は、本当に新規な式（Ｉ）のカルバゾール誘導体にあり、すなわち、式（Ｉ）で表されるこれらのカルバゾール誘導体は、従来技術によって開示されていない。これに関して、わずかな化合物が３つの異なる会社によって開示されており、すなわち、AsInExカンパニー、バイオスクリーン・カンパニー及びケムブリッジ・カンパニーによってであり、これらの会社のカタログにおいて言及している限りにおいてであり、いかなる応用もなく、さらに顕著には強力な医薬としての使用に関するいかなる示唆もない。

【００７２】

当該化合物は以下のものである：

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（３－クロロ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（（Ｅ）－３－フェニル－アリル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（（Ｅ）－３－フェニル－アリル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－（４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－フェニル－メタノン；

（±）－２－｛４－［３－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－イル｝－エタノール；

（±）－２－［４－（３－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－イル］－エタンスルホン酸；

（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；

（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロ－チアゾール－２－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（５，５－ジメチル－４，５－ジヒドロ－チアゾール－２－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－チアゾール－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－（４－チアゾール－２－イル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－３－（３－クロロ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（３－クロロ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール；
（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール；
さらに、以下の２つの化合物が、ドネツク（Donetsk）の前ソビエト連邦にあるフィジコ－オーガニック・インスティチュート(Physico-Organic Institute)のＳＵ－１５８４３４１に開示されている。

【００７３】

すなわち、（±）－カルバゾール－９－イル－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール、これは既に、AsInEx Companyのカタログ中に開示された化合物として、上で引用したものであり、さらに　（±）－１－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オールである。

【００７４】

ＳＵ－１５８４３４１の当該２つの化合物は、抗不安薬活性を有することが記載されている。

【００７５】

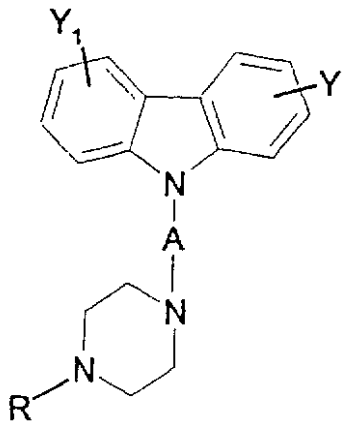
それゆえ、本発明の完全に新規なカルバゾール誘導体は、上で一般式（Ｉ）で示されたものであるが、ここで上に同定した化合物は除かれる。さらに、いかなる医薬としての使用も知られていないという意味で新規であるこれらの化合物は、上に示された一般式（Ｉ）の化合物であり、ここでは、ＳＵ－１５８４３４１の先に同定した２つの化合物が除かれる。

【００７６】

さらなる文献でカルバゾールのピペラジン誘導体を開示しているのは、１９５４年７月のFR-1,167,510である。当該文献では、カルバゾールのピペラジン誘導体は一般式（Ｖ）を有する。

【００７７】

【化９】



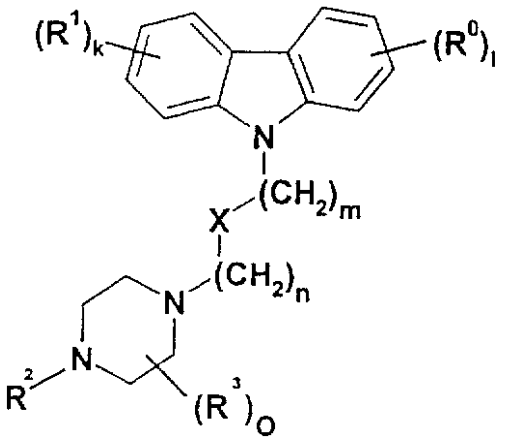
V

【００７８】
{式中Ａは、２～６の炭素原子を含む直鎖又は枝分かれ鎖を有する２価の飽和脂肪族炭化水素基を表す。}
本発明の式（Ｉ）で表される化合物において、Ａは－（ＣＨ$_2$）ｎ－Ｘ－（ＣＨ$_2$）ｍ－残基に相当し、ここでＸは、置換された、メチレン基、さらに特に式－（ＣＲ’Ｒ’’）－の群であり、ここで少なくとも一つのＲ’、Ｒ’’は水素ではなく、少なくとも一つのヘテロ原子を含む残基、すなわち、置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリール又はヘテロアリール、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルコキシ、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$－アルキニル、一級、二級又は三級アミノ基、アシルアミノ、アミノカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルコキシカルボニル、カルボン酸エステル又はアミド、ハロゲン、ヒドロキシ、スルホニル、スルホンアミド、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－チオアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－チオアルコキシ、又はＸはＣ＝Ｏ又はＣ＝Ｓ基を含むか又はこれらからなる群であるから、上で同定された式（Ｖ）の化合物（FR-1,167,510）はそれゆえ、本発明の一般式（Ｉ）には含まれない。
【００７９】
また、南アフリカ特許第78/7352号において、商品名「リムカゾール(Rimcazole)」（抗不安薬）である上記式（Ｖ）で表されるカルバゾール化合物、ここでＡは－（ＣＨ$_2$）$_3$－であり、それにより当該ピペラジン残基はメチル基を有する２置換であるものが、開示されている。式（Ｖ）で表されるさらなる化合物でピペラジンとカルバゾール残基の間に、非置換のアルキル架橋を有するもので、ここでＲはジフェニルメチル又はエチルエステル基又は水素であるものが、Komissarenkoら、in Khim.-Farm. Zh, 24(10), 54～56; 1990、並びにHarfenistら、in Ｊ. Org. Chem., 50(9), 1356; 1985 によって記載されている。そのような化合物は、同様に式（Ｉ）には全く含まれない。
【００８０】
式（Ｉ）の化合物は、１以上の不斉中心を含むこともでき、それゆえ、エナンチオマー又はジアステレオマーとして存在することができる。本発明は、式（Ｉ）の化合物の混合物及び分離した個別の異性体又はエナンチオマーの両方を含むと理解されるべきである。特に好ましい実施態様においては、式（Ｉ）で表された当該カルバゾール誘導体は、少なくとも５２％ｅｅの、好ましくは、少なくとも９２～９８％ｅｅのエナンチオマー過剰（エナンチオメリックエクセス）で得られる。
【００８１】
本発明のさらなる局面は、異常なＢａｘ機能又はＢａｘ活性化、Ｂａｘの異常な発現又は活性に伴う疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のための、カルバゾール誘導体の使用、並びに当該医薬組成物それ自身にある。そのような組成物は、式（Ｉ）で表され

る新規及び公知の化合物の両者を使用することによって製造でき、当該化合物は式（Ｖ）で表されるＦＲ－１，１６７，５１０に記載の化合物、並びにＳＵ－１５８４３４１及び南アフリカ特許第７８／７３５２号に記載の化合物を含む。従って、Ｂａｘ機能の調節又は活性化に伴う疾患、特にＢａｘの異常な発現又は活性に関連する疾患の治療又は予防のための医薬組成物の製造のために有用な、そのようなカルバゾールのピペラジン誘導体は以下の一般式；

【００８２】

【化１０】



I

【００８３】

を有し、又はそれらの医薬として許容できる塩(salts)であり、ラセミ体又は本来的に光学的に純粋な形態(enantiomeric pure form)であり、式中Ｒ$^{0}$，Ｒ$^{1}$，Ｒ$^{2}$，Ｒ$^{3}$，ｋ，ｌ，ｍ，ｎ，及びｏ、並びにＸは、上で定義した通りであり、式（Ｉ）の一般的な定義に従う。

【００８４】

さらに本発明のさらなる目的は、薬理学的な道具としての、式（Ｉ）、式中Ｒ$^{2}$が蛍光残基(fluorescent moiety)であるカルバゾール化合物の使用である。そのために、好ましい蛍光残基Ｒ$^{2}$は、（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）アセトアミド、［（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチル］アセトアミド、（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル、２－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）－４－（アミノアセチル）安息香酸、（６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オン）－４－メチル、４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－プロピオニル、４－ニトロ－（２，１，３－ベンゾオキサジアゾール）－７－イルを含む。当該蛍光ラベルした化合物は、標的タンパク質との相互作用、細胞浸透性、及び細胞内局在の研究のために使用することができる。これは、Ｂａｘ阻害化合物の作用形態を理解するために有用である。

【００８５】

さらに、本発明のさらなる目的は、上で示した式（Ｉ）で表される、新規なカルバゾールのピペラジン誘導体の製造法である。

【００８６】

本発明のカルバゾールのピペラジン誘導体は、以下の一般的な方法及び手順を使用し、容

易に入手できる出発物質から製造しうる。

【００８７】

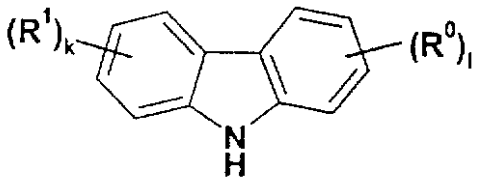
どこに典型的又は好ましい実験条件（例えば、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒、等）が与えられているかが認められるであろうし、その他の実験条件もまた、他に明言されていない限り、使用することができる。最適な反応条件は、個別の反応剤又は使用した溶媒で変化しうるが、そのような条件は、当業者により、通常の最適化手順によって決定することができる。

【００８８】

一般的に、一般式（Ｉ）で表されるカルバゾール化合物のピペラジン誘導体は、プロトコルＡに従って得ることができ、すなわち、以下の式（ＩＩ）；

【００８９】

【化１１】



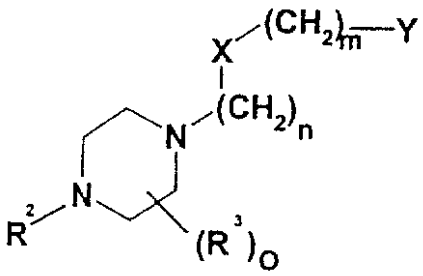
II

【００９０】

{式中、置換基Ｒ$^{0}$，Ｒ$^{1}$，ｋ，及びｌは上で定義した通りである。}で表されるカルバゾール誘導体を、以下の一般式（ＩＩＩ）；

【００９１】

【化１２】



III

【００９２】

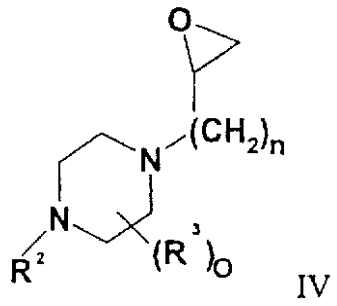
{式中、Ｒ$^{2}$，Ｒ$^{3}$，ｍ，ｎ，及びｏは上で定義した通りであり、一方Ｙは、いずれかの適当な脱離基であることができる。}で表されるピペラジン誘導体と反応させることによる。特に好ましい脱離基は、ハロゲン、脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ、又は４－トルエンスルホニルオキシ、又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を含む群又はこれらからなる群から選ばれた基である。

【００９３】

式（Ｉ）の化合物であって、ｍ＝１及びＸ＝ＣＨ（ＯＨ）である化合物の製造のための特に好ましい方法は、式（ＩＩ）の化合物と以下の式（ＩＶ）；

【００９４】

【化１３】



IV

【００９５】

で表される化合物の縮合(condensation)である。

【００９６】

当該反応は、化合物（ＩＩＩ）又は（ＩＶ）と、化合物（ＩＩ）のアニオンとの間で行われ、当該アニオンは化合物（ＩＩ）と塩基、例えば水素化ナトリウム、n-ブチルリチウムで適当な溶媒中、例えばジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）又はテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）で数時間、例えば室温又は例えば６０℃で、例えば２～１６時間の反応で生成できる。

【００９７】

式（Ｉ）の化合物は、個別のエナンチオマー又は一方の光学異性体が多い形態(enantiomeric enriched form)で、式（ＩＩＩ）の適当なエナンチオマーから製造でき、又は式（ＩＩ）の適当なラセミ化合物からラセミ混合物として製造できる。本発明の個別のエナンチオマーは、ラセミ混合物をそれらを構成するエナンチオマーに分離するために、当業者により公知の方法を使用した分割によって、ラセミ体から合成でき、当該方法は例えばキラルカラム、例えばキラルパックＡＤ(Chiralpak AD)（商標）、キラルセルＯＪ(Chiralcel OJ)（商標）でのＨＰＬＣを使用し、又はジアステレオマーの塩の分離を使用するものである。

【００９８】

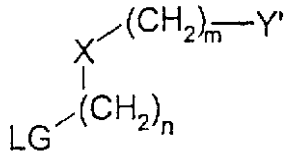
式（ＩＩ）の化合物は、市販入手可能な化合物であるか、又は以下に実施例に記載したように通常の合成技術により合成される。

【００９９】

式（ＩＩＩ）の化合物は、式（ＶＩ）の相当するピペラジン化合物と、以下の式（ＶＩＩＩ）；

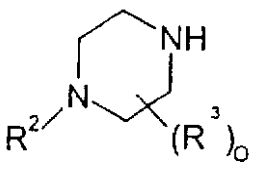
【０１００】

【化１４】

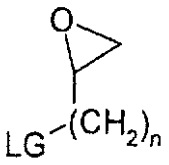


VIII

【０１０１】
で表される化合物との反応で製造できる。
【０１０２】
式（ＶＩＩＩ）中、ＬＧはいずれかの適当な良好な脱離基であり、例えばハロゲン、例えば塩素、臭素又はヨウ素、あるいは、脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ又は４－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基である。Ｘは先に定義した通りか又はいずれかの適当な保護基によって保護することもできる。Ｙ’は、Ｙの前駆体(precursor)であり、例えば、アルコールの保護された形、これは、式（ＶＩ）のピペラジン化合物と縮合した後、Ｙに変換されるであろうが、変換は当業者に公知の手順による。すべての保護及び脱保護の方法は、以下を参照のこと。Philip J. Kocienski, ”Protecting Group”, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 及び、Theodora W. Greene 及び Peter G. M. Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley-Interscience, 1991。
【０１０３】
当該反応は、式（ＩＩＩ）のラセミ化合物を与える。（Ｒ）並びに（Ｓ）エナンチオマーは、出発物質として式（ＶＩＩＩ）で表される（Ｒ）又は（Ｓ）の化合物のいずれを使用したかに応じて、得ることができる。
【０１０４】
式（ＩＶ）の化合物は、以下の式（ＶＩ）、式（ＶＩＩ）；
【０１０５】
【化１５】



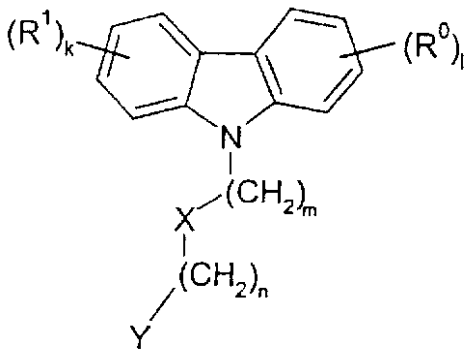
VI



VII

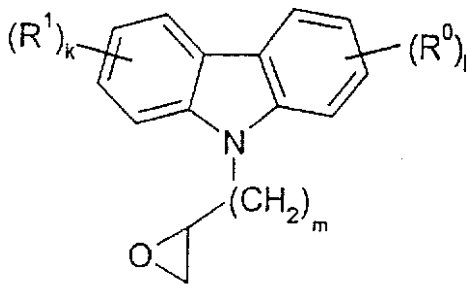
【０１０６】
で表される対応するピペラジン化合物（ＶＩ）を式（ＶＩＩ）の化合物と反応させることで得られるが、当該式（ＶＩＩ）の化合物は、いずれかの適当な良好な脱離基（ＬＧ）、例えばハロゲン、例えば臭素又はヨウ素、又は脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロベンゼンスルホニルオキシ又は４－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を含み、当該反応は、塩基、例えば炭酸カルシウムを適当な溶媒中、例えばアセトニトリルで存在させることにより行われる。

【０１０７】
当該反応は、式（ＩＶ）のラセミ化合物を与える。（Ｒ）並びに（Ｓ）エナンチオマーは、出発物質として式（ＶＩＩ）で表される（Ｒ）又は（Ｓ）の化合物のいずれを使用したかに応じて、得ることができる。
【０１０８】
式（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）の化合物は、市販入手可能又は、以下に実施例で示すように一般的な合成技術によって製造される。
【０１０９】
式（Ｉ）のカルバゾール化合物の合成の一般的な製造のもう一つの方法が、以下のプロトコルＢ(protocol B)にある。これにより、一般式（Ｉ）で表されるカルバゾール化合物のピペラジン誘導体は、以下の式（ＩＸ）；
【０１１０】
【化１６】



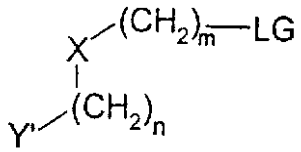
IX

【０１１１】
｛式中、置換基Ｒ$^{0}$，Ｒ$^{1}$，ｋ，ｌ，ｍ及びｎは先に定義した通りであり、Ｙは、いずれかの適当な脱離基でありうる。｝で表されるカルバゾール誘導体と、一般式（ＶＩ）で表されるピペラジン誘導体とを反応することによって得ることができる。
【０１１２】
特に好ましい脱離基は、ハロゲン、脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を含む群又はこれらからなる群から選ばれる基である。
【０１１３】
式（Ｉ）においてｍ＝１及びＸ＝ＣＨ（ＯＨ）の化合物の好ましい製造法は、式（ＶＩ）の化合物及び以下の式（Ｘ）；
【０１１４】
【化１７】



X

【０１１５】
で表される化合物の縮合(condensation)である。
【０１１６】
当該反応は、化合物（ＩＸ）又は（ＸＩＩＩ）と化合物（ＶＩ）の間で、適当な有機溶媒、例えばエタノール（ＥｔＯＨ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、又はＥｔＯＨ／テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）の混合物（１／１）中で、数時間、例えば２～１６時間、室温又は６０℃又は８０℃で行なう。
【０１１７】
式（Ｉ）の化合物は、個別のエナンチオマーとして、又は一方の光学活性体が多い形態で、式（ＸＩＩＩ）の適当なエナンチオマーから合成でき、あるいは式（Ｘ）の適当なラセミ化合物からラセミ混合物として合成できる。本発明の個別のエナンチオマーは、ラセミ混合物をそれらを構成するエナンチオマーに分離するための当業者により公知の方法を使用した分割によって、ラセミ体から合成でき、当該方法は例えばキラルカラム、例えばキラルパックＡＤ(Chiralpak AD)（商標）、キラルセルＯＪ(Chiralcel OJ)（商標）でのＨＰＬＣを使用し、又はジアステレオマーの塩の分離を使用するものである。
【０１１８】
式（ＩＸ）の化合物は、相当する式（ＩＩ）のカルバゾール化合物及び以下の式（ＸＩ）；
【０１１９】
【化１８】



XI

【０１２０】
で表される化合物を反応させることで製造できる。
【０１２１】
式（ＸＩ）中、ＬＧはいずれかの適当な脱離基であり、ハロゲン、例えば、塩素、臭素又はヨウ素、又は脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又

は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ又は４－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を含む。Ｘは、先に定義した通りであるか、又はいずれかの適当な保護基で保護することができる。Ｙ’はＹの前駆体であり、例えば、アルコールの保護された形であり、これは、式（ＩＩ）のカルバゾール化合物との縮合後に、Ｙに変換されるであろうものであって、当該変換は当業者に公知の手順による。全ての保護及び脱保護の方法は、以下を参照のこと。Philip J. Kocienski, “Protecting Group”, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 及び、Theodora W. Green 及び Peter G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley-Interscience, 1991。

【０１２２】

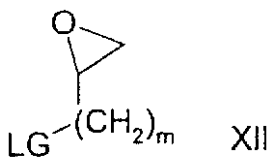
当該反応は、式（ＩＸ）のラセミ化合物を与える。（Ｒ）並びに（Ｓ）エナンチオマーは、出発物質として、式（ＸＩＩ）の（Ｒ）又は（Ｓ）化合物のいずれを使用したかに依存して得ることができる。

【０１２３】

式（Ｘ）の化合物は、対応するカルバゾール化合物（ＩＩ）と以下の式（ＸＩＩ）；

【０１２４】

【化１９】




XII

【０１２５】

の化合物であって適当な脱離基（ＬＧ）を含むものと反応させることによって合成でき、当該脱離基は例えばハロゲン、例えば臭素又はヨウ素、又は脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ又は４－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を含むものであり、当該反応は、例えば水素化ナトリウムのような塩基存在下に、適当な溶媒、例えばＴＨＦ又はアセトニトリル中で行われる。

【０１２６】

当該反応は、式（ＸＩＩＩ）のラセミ化合物を与え、（Ｒ）並びに（Ｓ）エナンチオマーは、出発物質として、式（ＸＩＩ）の（Ｒ）又は（Ｓ）化合物のいずれを使用したかに依存して得ることができる。

【０１２７】

式（ＸＩ）及び（ＸＩＩ）の化合物は、市販入手可能な化合物であるか、又は以下に実施例に記載したように通常の合成技術を使用して合成できる。化合物（ＸＩＩＩ）のより好ましい製造は、ＬＧが水酸基であるときは、相当するカルバゾール化合物（ＩＩ）と式（ＸＩＩ）の化合物との反応である。当該反応は、標準の光延反応条件、すなわち、ジエチル（Ｅ）－１，２－ジアゼンジカルボキシレート（ＤＥＡＤ）、$PPh_3$、無水ＴＨＦ中、又は（Ｅ）－$N^1$，$N^1$，$N^2$，$N^2$－テトラメチル－１，２－ジアゼンジカルボキシアミド（ＴＭＡＤ）及び$PBu_3$，又は、Tetsuto, Tsunoda Tett. Lett. 1996, 37(14), 2459～2462の手続に従って合成される（トリメチルホスホラニリデン）アセトニトリル（ＣＭＭＰ）、又は（トリブチルホスホラニリデン）アセトニトリル（ＣＭＢＰ）を適当な無水溶媒、例えばトルエン又はＴＨＦ中で使用して実施される。

【０１２８】

続いて第三のアプローチ（プロトコルC(Protocol C)）は、一段階の方法であり、一般式（Ｉ）で表されるカルバゾール化合物のピペラジン誘導体は、式（ＩＩ）のカルバゾール誘導体と、式（ＶＩＩ）の化合物であっていずれかの良好な脱離基、例えばハロゲン、例えば臭素又はヨウ素、又は脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又は４－トルエンスルホニルオキシ又は３－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ又は４－ニトロ－ベンゼンスルホニルオキシ基を都合良く含むもの、例えば（±）－３－ニトロベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルと、及び式（ＶＩ）のピペラジン誘導体とを反応させることによって得ることができる。当該反応は、塩基性媒体、例えばエタノール、ＴＨＦ又はＡＣＮ中、適した塩基、例えばＮａＨの存在下に行なう。

【０１２９】

プロトコルＢ及びＣに従った式（Ｉ）のカルバゾール化合物の製造法は、それが少ないステップからなるという意味において、より便利かつ経済的であるという顕著な長所を有する。

【０１３０】

式（ＸＩ）及び（ＸＩＩ）の化合物は、市販入手可能か又は実施例で以下に記載したような合成技術によって製造される。

【０１３１】

式（Ｉ）で表される化合物の製造のための、式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＩＸ）及び（ＸＩＩＩ）で表される特に好ましい中間体化合物は、以下の化合物：

（±）－１－ベンジル－４－オキシラニルメチル－ピペラジン；
（Ｓ）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（Ｒ）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル；
（±）－１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン；
（±）－１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル
－４－オキシラニルメチル－ピペラジン；
（±）－１－（４－フルオロ－ベンジル）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン；
３－フェニル－９Ｈ－カルバゾール；
３，６－ジフェニル－９Ｈ－カルバゾール；
（±）－１－オキシラニルメチル－４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン；
（±）－１－オキシラニルメチル－４－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン；
（±）－１－（シクロヘキシルメチル）－４－（オキシラン－２－イルメチル）ピペラジン；
（±）－１－（４－フルオロフェニル）－４－オキシラン－２－イルメチル）ピペラジン；
３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－９Ｈ－カルバゾール；
３－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－９Ｈ－カルバゾール；
（±）－３，６－ジブロモ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール；
３－チエン－２－イル－９Ｈ－カルバゾール；
（±）－３－クロロ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール；
（±）－１－（オキシラン－２－イルメチル）－４－（３－ピペリジン－１－イルプロピル）ピペラジン；及び
（±）－３－ニトロ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール；
３－ニトロ－９－［（１Ｅ）－３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾール；
からなる群から選ばれる。

【０１３２】

上述した新規な中間体化合物は、本発明のさらなる局面である。

【０１３３】

さらなる通常のプロセスに従い、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ）の別な化合物に変換しう

るが、それは適当な相互変換技術、例えば以下に実施例に記載したような技術を使用することによる。

【０１３４】

もし、上に示した通常の合成方法が、式（Ｉ）で表される化合物及び／又は式（Ｉ）の化合物の合成のために必要な中間体を得るために適用できないならば、適当な合成方法であって、当業者に公知のものが使用されるべきである。一般的に、式（Ｉ）のいずれかの個別の化合物に対する合成経路は、それぞれの分子の固有の置換基に依存するであろうし、必要な中間体の入手容易性に依存するであろう；重ねて、そのような要因は当業者により認められうる。

【０１３５】

本発明の化合物は、適当な溶媒の留去からの結晶化により、溶媒分子と会合して単離されうる。式（Ｉ）の化合物の、医薬として許容可能な酸付加塩、これは塩基性中心を含むものであり、簡便な方法で製造できる。例えば、遊離塩基の溶液を、適当な酸で処理することができ、処理はそのまま又は適当な溶液中ででき、得られる塩は、濾過又は反応溶媒の減圧下での留去により単離することができる。医薬として許容可能な塩基付加塩は、類似の方法において、式（Ｉ）の化合物の溶液を適当な塩基で処理することによって得ることができる。両方のタイプの塩を形成できるか、又は、イオン交換樹脂の手法を使って相互変換することができる。

【０１３６】

本発明の最後の局面は、式（Ｉ）で表される活性化合物を含む組成物に関する。医薬として使用する時、本発明のカルバゾール誘導体は、医薬組成物の形態で、典型的には投与される。それゆえ、式（Ｉ）の化合物及び医薬として許容される担体(carrier)、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物もまたそれゆえに、本発明の範囲内である。当業者は、そのような担体、希釈剤又は賦形剤化合物の全ての種類で医薬組成物を配合するのに適したものを知っている。さらに、本発明は、医薬として使用するための化合物を提供する。特に、当該発明は、式（Ｉ）の化合物を、Ｂａｘ拮抗薬(Bax antagonist)として、妥当でない細胞死に伴う、哺乳動物、特に人間の疾患であって、神経変性疾患、ポリグルタミン・トラクトに関連する病気、てんかん、虚血、不妊症、循環器病、腎低酸素症、肝炎、及びエイズを含むものの治療のため、単独又は他の医薬と組み合わせて使用するために提供する。

【０１３７】

本発明の化合物は、通常使用されるアジュバント、担体、希釈剤、又は賦形剤と一緒に、医薬組成物の形態及びそれらの単位投与量(unit dosage)の中に入れることができ、当該形態中において、固体、例えば錠剤又は充填したカプセル、又は液体、例えば溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル剤、又はこれらと同じもので満たしたカプセルとして、すべての経口使用のために使うことができ、あるいは、非経口投与（皮下使用を含む）のための無菌の注射可能な液体の形態における使用のために使うことができる。そのような医薬組成物及びそれらの単位投与量の形態は、追加の活性化合物又は基本成分を伴うか又は伴わずに、通常の比率で成分を含むことができ、さらにそのような単位投与量の形態は、使用されるべき意図された１日の投与量に対応した、いずれかの適当な効果ある量の活性成分を含むこともできる。

【０１３８】

医薬として使用される時、本発明のカルバゾール誘導体は、典型的には医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬技術で周知の方法で製造することができ、少なくとも一つの活性化合物を含むことができる。一般的に、本発明の化合物は、医薬として効果的な量を投与される。実際に投与される当該化合物の量は、典型的には、関連する状況に照らして医師によって決定されるが、当該状況には、治療されるべき状態、選択された投与経路、投与された実際の化合物、年齢、体重、個別の患者の応答、患者の症状の重度さ、その他同種類のものが含まれる。

【０１３９】

これらの発明の医薬組成物は、様々な経路で投与することができ、当該経路は、経口、腸

、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、及び鼻腔内を含む。デリバリーのために意図したルートに依存して、当該化合物は注入可能か又は経口の組成物のいずれかとして好ましく配合される。経口投与のための組成物は、バルクの液体の溶液又は懸濁液の形態、又はバルクの粉末の形態をとりうる。より普通には、しかしながら、当該組成物は、実際に投与するのを容易にするため、単位投与量の形態で提供される。「単位投与量の形態(unit dosage forms)」の用語は、人間の被験者及び他の哺乳動物に対する一回の投与量として適当な物理的に分割された単位をいい、各単位は、望む治療効果を生み出すために計算された、あらかじめ決めた量の活性化合物を含み、適当な医薬賦形剤を伴う。典型的な単位投与量の形態は、前もって満たされ、前もって計量された、液体組成物のアンプル又はシリンジ、又は固体組成物の場合は、丸薬（pills）、錠剤、カプセル又はその他同様のものを含む。そのような組成物においては、当該カルバゾール化合物は通常マイナーな成分であり（質量で約０．１～約５０％あるいは好ましくは質量で約１～約４０％）、様々な賦形剤又は担体である残りのものを伴い、そして当該化合物は、望ましい投与形態を形成するために役立つように加工される。

【０１４０】

経口投与のために適した液体の形態は、緩衝剤(buffers)、懸濁及び分散剤、着色剤、香味料及びその他同様のものを伴う、適当な水性又は非水性賦形剤を含むことができる。

【０１４１】

固体の形態は、例えば、以下の成分のいずれか、又は類似の性質の化合物を含むことができる：バインダー、例えば微結晶性セルロース(microcrystalline cellulose)、トラガカントゴム(gum tragacanth)又はゼラチン；賦形剤、例えば、でんぷん又はラクトース、崩壊剤(disintegrated agent)、例えばアルギン酸、pプリモゲル(Primogel)、又はコーンスターチ；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；滑剤(glidant)、例えばコロイダルシリカ(colloidal silicon dioxide)；甘味料、例えばスクロース又はサッカリン；又は香味料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジフレーバー。

【０１４２】

注入可能な組成物は、典型的には、注入可能な無菌の食塩水又はリン酸塩で緩衝した食塩水又は他の注入可能な担体で公知のものをベースとする。上述したように、そのような組成物中の当該カルバゾール化合物又は式（Ｉ）のカルバゾール化合物は、典型的には、マイナーな成分であり、しばしば、質量で０．０５～１０％の間に及び、注入可能な担体である残りのもの及びその他同様のものを伴う。

【０１４３】

経口投与又は注入可能な組成物のための上述した成分は、単なる代表である。さらなる材料並びに製造技術及びその他同様のものが、Remington’s Pharmaceutical Science, 第１７版, 1985, Marck Publishing Company, Easton, PensylvaniaのPart 8に示されており、本明細書中に含まれていないものは参照されたい。

【０１４４】

この発明の化合物はまた、持続作用性放出形態（sustained release forms）で、又は持続作用性放出薬デリバリーシステム（sustained release drug delivery systems）から投与されることもできる。代替の持続性放出材料の記載もまた、Remington’s Phamaceutical Scienceに見出すことができる。

【０１４５】

以下に、本発明をいくつかの実施例を使って示すが、これらは本発明の範囲を限定するものとしてみるように解釈されることはない。

【０１４６】

実施例

下記の略号は、以下で、添付した実施例において使用される：ｍｉｎ（分）、ｈｒ（時間）、ｇ（グラム）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｍ．ｐ．（融点）、ｅｑ（当量）、ｍＬ（ミリリットル）、μＬ（マイクロリットル）、ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）、ｒｔ（室温）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＤＭＳＯ－$d_6$（重

水素化ジメチルスルホキシド）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、$MgSO_4$（硫酸マグネシウム）、$CDCl_3$（重水素化クロロホルム）、ＴＥＡ（トリエチルアミン）、ＮａＨ（水素化ナトリウム）、ｎＢｕＬｉ（ｎブチルリチウム）、ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）、ｃＨｅｘ（シクロヘキサン）、$Et_2O$（ジエチルエーテル）、ＡＣＮ（アセトニトリル）、ＰｅｔＥｔｈｅｒ（石油エーテル）、$NaHCO_3$（炭酸水素ナトリウム）、ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、ＥＤＣＩ（１－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－３－エチルカルボジイミド）、ジメチルホルミアミド（ＤＭＦ）、$K_2CO_3$（炭酸カリウム）、ＴＭＯＦ（トリメチルオルソフォーメート(trimethyl ortho formiate)）、ＤＡＳＴ（［（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド］）、ＤＥＡＤ（ジエチル（Ｅ）－１，２－ジアゼンジカルボキシレート）、ＣＭＭＰ（トリメチルホスホラニリデン）アセトニトリル。

【０１４７】

以下に記載した中間体１～１９は新規である。それらは、特に式（Ｉ）で表される化合物、注目すべきは以下に例示した化合物１～１２４の製造に特に好都合である。

【０１４８】

中間体１

（±）－１－ベンジル－４－オキシラニルメチル－ピペラジン

４０ｍＬのＡＣＮ中の２－ブロモメチル－オキシラン（２．３ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、$K_2CO_3$（３．８ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）及び６０ｍＬのＡＣＮ中の１－ベンジル－ピペラジン（５．８１ｇ、２５ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。室温で２４時間後、薄層クロマトグラフィー（ｔｌｃ）（$SiO_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　２０：１）の観察によって、反応が終了したことを判断した。当該反応混合物を濾過し、さらに濾液を減圧下(in vacuo)で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２０：１）を溶離溶媒として使用した７ｘ１５ｃｍ$^2$の$SiO_2$でのフラッシュクロマトグラフィー及び、当該溶媒を除去して、表題化合物（４．８７ｇ、８４％）を無色オイルとして得た。

【０１４９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34-7.24 (m, 5H), 3.55 (system AB, 2H, Δα= 14.9 Hz, J = 13.3 Hz), 3.11 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, J = 9.1, 5.1 Hz), 2.70 (dd, 1H, J = 13.2, 6.6 Hz), 2.53-2.47 (m, 8H), 2.48 (dd, 1H, J = 5.1, 2.7 Hz), 2.31 (dd, 1H, J = 13.2, 6.6 Hz)。

【０１５０】

中間体２

（Ｓ）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル及び（Ｒ）－（－）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとして、７０％の収率で得た。

【０１５１】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.42 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 6H), 2.25 (dd, 1H, J = 13.3, 6.9 Hz), 1.44 (s, 9H)。

96% ee (キラルセルＯＪカラム（商標）, rt, hexanes:iPrOH (95:5), 210 nM, 0.5 mL/min).

中間体３

（Ｒ）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル及び（Ｓ）－（＋）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとして、６８％の収率で得た。

【０１５２】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.42 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.57-2.45 (

m, 6H), 2.25 (dd, 1H, J = 13.3, 6.9 Hz), 1.44 (s, 9H)。
96%ee（キラルセルＯＪカラム（商標）, rt, hexanes:iPrOH (95:5), 210 nM, 0.5 mL/min)。
【０１５３】
中間体４
（±）－１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン
中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピペラジン及び３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)の後、表題化合物を黄色オイルとして、９７％の収率で得た。
【０１５４】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.25 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 3.17 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J = 13.3, 3.2 Hz), 2.78-2.62 (m, 5H), 2.48 (dd, 1H, J = 5.0, 2.7 Hz), 2.26 (dd, 1H, J = 13.3, 7.0 Hz)。
【０１５５】
中間体５
（±）－１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン
中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－ベンゾ［１，３］ジオキソ－５－イルメチルピペラジンから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を橙色オイルとして、１００％の収率で得た。
【０１５６】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 6.82 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.97 (s, 2H), 4.07 (dd, 1H, J = 5.4, 5.4 Hz), 3.32 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H, J = 3.6, 1.3 Hz), 2.57 (dd, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.41 (dd, 1H, J = 5.1, 2.7 Hz), 2.34 (br s, 8H), 2.17 (dd, 1H, J = 13.2, 6.6 Hz)。
【０１５７】
中間体６
（±）－１－（４－フルオロ－ベンジル）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン
中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－（３－フルオロ－ベンジル）ピペラジンから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を無色オイルとして、８３％の収率で得た。
【０１５８】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.25 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.45 (system AB, 2H, Δα = 14.9, J = 13.3 Hz), 3.07 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz), 2.60-2.44 (m, 10H), 2.26 (dd, 1H, J = 13.2, 6.7 Hz)。
【０１５９】
中間体７
３－フェニル－９Ｈ－カルバゾール
ＤＭＦ：水（１５ｍＬ：２ｍＬ）中の３－ブロモ－９Ｈ－カルバゾール（０．４ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０．１８４ｇ、０．１ｅｑ）、炭酸カリウム（０．６６ｇ、３ｅｑ）及びフェニルボロニック酸（phenyl boronic acid）（０．５８ｇ、３ｅｑ）を加えた。得られた溶液を８０℃で４時間撹拌した。室温に冷却後、ＤＭＣ（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を食塩水で失活(quench)させた。抽出後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物を石油エーテル：酢酸エチル（１０：１）を溶離溶媒として使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物（０．３５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を白色粉末として、９０％の収率で得た。融点：２２１℃。
【０１６０】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.97 (br s, 1H), 7.81-7.37 (m, 3H), 7.60-7.30 (m, 7H)。

【０１６１】

中間体８

３，６－ジフェニル－９Ｈ－カルバゾール

中間体７の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾールから出発し、フラッシュクロマトグラフィー後、表題化合物を白色固体として、３３％の収率で得た。融点：１４５～１４７℃。

【０１６２】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 6H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 2H)。

【０１６３】

中間体９

（±）－１－オキシラニルメチル－４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－（３－フェニルプロピル）－ピペラジン及び３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)の後、表題化合物を黄色オイルとして、８０％の収率で得た。

【０１６４】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.23-7.09 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 2.72-2.32 (m, 15H), 2.26 (dd, 1H, J = 13.2, 6.8 Hz), 1.82 (m, 2H)。

【０１６５】

中間体１０

（±）－１－オキシラニルメチル－４－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン及び３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)の後、表題化合物を白色粉末として、６０％の収率で得た。

【０１６６】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.07 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 3.53 (br s, 3H), 3.14-2.20 (m, 10H)。

【０１６７】

中間体１１

（±）－１－（シクロヘキシルメチル）－４－（オキシラン－２－イルメチル）ピペラジン

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－シクロヘキシルメチルピペラジン及び（±）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとして、９２％の収率で得た。

【０１６８】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.02 (m, 1H), 2.72-2.32 (m, 10H), 2.26 (dd, 1H, J = 13.2, 6.8 Hz), 2.06 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 1.82 (m, 6H), 1.4 (m, 1H), 1.4 (m, 4H), 0.8 (m, 2H)。

【０１６９】

中間体１２

（±）－１－（４－フルオロフェニル）－４－オキシラン－２－イルメチル）ピペラジン

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－フルオロフェニルピペラジン，ジハイドロクロライド及び（±）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとし

て、２５％の収率で得た。

【０１７０】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.97-6.83 (2 d, J = 8.3 Hz, 4H), 3.2 (m, 5H), 2.80-2.60 (m, 8H), 2.50 (dd, 1H, J = 5.0, 2.7 Hz), 2.3 (dd, 1H, J = 13.2, 6.9 Hz)。

【０１７１】

中間体１３

３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－９Ｈ－カルバゾール

中間体７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－トリフルオロメチルフェニルボロニックアシッド(boronic acid)から出発し、バイオテージクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色粉末として、６０％の収率で得た。

【０１７２】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：３１０。

【０１７３】

中間体１４

３－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－９Ｈ－カルバゾール

中間体７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド(boronic acid)から出発し、バイオテージクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色粉末として、９７％の収率で得た。

【０１７４】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：３２５．８。

【０１７５】

中間体１５

（±）－３，６－ジブロモ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール

以下プロトコルＡ：

室温で、無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール（５．２３ｇ、１６．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（０．７０３ｇ、１６．１０ｍｍｏｌ、ミネラルオイル中に５５％）及び、無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（±）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステル（４．１７ｇ、１６．１０ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。室温で１６時間撹拌後、当該反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２００ｍＬ）で失活させた。ジエチルエーテル（５００ｍＬ＋２ｘ２５０ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒留去して、黄色固体を得た。ＤＣＭ／石油エーテル（１／１）を使用した$SiO_2$の７ｘ２７ｃｍ$^2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物（３．６５ｇ、９．５８ｍｍｏｌ）を白色固体として、５９％の収率で得た。

【０１７６】

以下プロトコルＢ：

室温で、不活性雰囲気下、（±）－グリシドール（０．１２９ｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１２０μＬ）を、無水トルエン（１０ｍＬ）中の３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール（０．５６５ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。次に、ＣＭＭＰ（Tetsuto, Tsunoda Tett. Lett. 1996, 37(14), 2459～2462の手順に従い合成したもの）（０．２０ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を、室温で１６時間撹拌した。溶媒を留去し、粗化合物をバイオテージ・デバイス(Biotage device)及び、石油エーテル／ＤＣＭ（３／１）を溶離液として使用したフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を６０％の収率で白色固体として、及び５％の（±）－３，６－ジブロモ－９Ｈ－［（１Ｅ）－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾールを灰色粉末として得た。

【０１７７】

（±）－３，６－ジブロモ－９－（オキシラン－３－イルメチル）カルバゾール：

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.55 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.62 (dd, J = 16.0, 2.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 16

.0, 5.1 Hz, 1H,), 3.29 (dddd, J = 5.1, 4.0, 2.7, 2.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 4.7, 4.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, 1H, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H)。

【０１７８】

（±）－３，６－ジブロモ－９－［（１Ｅ）－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾール：

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.6-8.4 (4H, m), 8.07-7.41 (9H, m), 6.34-6.1 (1H, m), 5.5-5.2 (2H, d, J= 6.0 Hz).

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：６８７．２

中間体１６

３－チエン－２－イル－９Ｈ－カルバゾール

不活性雰囲気下、脱ガスしたＮＭＰ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－イル－９Ｈ－カルバゾール（０．１００ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）の溶液を、トリフェニルアルシン(arsine)（０．０２５ｇ、０．０８１６ｍｍｏｌ、０．２当量）、$Pd_2dba_3$（０．０１８７ｇ、０．０２０４ｍｍｏｌ、５モル％）及びトリブチル（チエン－２－イル）スタンナン(stannane)（０．１６７ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ、１．１当量）で処理した。得られた混合物を８０℃で２０時間撹拌した。反応混合物をＫＦの溶液（１Ｍ）で１時間失活させた。ＤＣＭでの抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、さらに減圧下で溶媒留去し、残留物を得た。ＨＰＬＣ精製及びジエチルエーテルからの再結晶で、表題化合物を黄色固体として２０％の収率で得た。

【０１７９】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：２４８．０。

【０１８０】

中間体１７

（±）－３－クロロ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール

中間体１５の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－クロロ－９Ｈ－カルバゾールから出発し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)の後、表題化合物を黄色オイルとして、７８％の収率で得た。

【０１８１】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.03 (m, 1H), 7.49-7.25 (m, 6H), 4.62 (dd, 1H, J = 16.0, 2.7 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 16.0, 5.1 Hz), 3.29 (dddd, 1H, J = 5.1, 4.0, 2.7, 2.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 4.7, 4.0 Hz), 2.47 (d, 1H, J = 4.7, 2.6 Hz)。

【０１８２】

中間体１８

（±）－１－（オキシラン－２－イルメチル）－４－（３－ピペリジン－１－イルプロピル）ピペラジン

中間体１の製造で使用したものと同じ方法であるが、１－（３－ピペリジン－１－イルプロピル）ピペラジン及び（±）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルとから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を橙色オイルとして、６４％の収率で得た。

【０１８３】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.9 (m, 1H), 2.6-2.1 (m, 20H), 1.61 (m, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.2 (m, 2H)。

【０１８４】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：２６８．２。

【０１８５】

中間体１９

（±）－３－ニトロ－９－（オキシラン－２－イルメチル）カルバゾール

プロトコルＢ（ＤＥＡＤ、$PPh_3$を使用）：

室温で、不活性雰囲気下、（±）－グリシドール（０．０１８ｇ、２０μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－ニトロ－９Ｈ－カルバゾール（０．０５０ｇ

、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液中に加えた。続いて、ＰＰｈ$_3$（０．１２６ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）をニート(neat)で加えた。得られた混合物を０℃（氷浴）に冷却し、さらにＤＥＡＤ（０．０８４ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。得られた反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。溶媒を留去し、粗化合物を、バイオテージデバイス及びＥｔＯＡｃ／シクロヘキサン（１／３）を溶離液として使用したフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を９５％の収率で、黄色固体として得た。

【０１８６】

$^1$H NMR (DMSO d-$_6$, 300 MHz) δ 9.20 (d, 1H, J= 2.26 Hz), 8.47-8.40 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H, J = 9.04, 2.26 Hz), 7.93-7.74 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 4.96 (dd, 1H, $J_{AB}$= 15.64 Hz, $J_{AX}$= 2.83 Hz), 4.54 (dd, 1H, $J_{AB}$= 15.64 Hz, $J_{AX}$= 5.84 Hz), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.79 (t, 1H, J= 4.52 Hz), 2.58 (dd, 1H, J= 4.9, 2.64 Hz)。

【０１８７】

プロトコルＢ（ＣＭＭＰを使用）：

中間体１５の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ニトロ－９Ｈ－カルバゾールから出発し、表題化合物を５０％の収率で、黄色粉末として得た。

【０１８８】

ＴＨＦ中、反応混合物を８０℃まで加熱することにより、３－ニトロ－９－［（１Ｅ）－３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾールの１０％の収率での生成を生じさせる。

【０１８９】

グリシドール（１当量）、ＣＭＭＰ（２当量）及び３－ニトロ－９Ｈ－カルバゾール（２当量）をトルエン中、１１０℃で使用し、３－ニトロ－９－［（１Ｅ）－３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾールを９０％の収率で得た。

【０１９０】

３－ニトロ－９－［（１Ｅ）－３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）プロペン－１－エンイル］カルバゾール：

$^1$H NMR (DMSO d-$_6$, 300 MHz) δ 9.26 (d, 1H, J= 2.26 Hz), 9.15 (d, 1H, J= 2.07 Hz), 8.5-8.24 (m, 4H), 8.09 (d, 1H, J= 9.03Hz), 8.04 (d, 1H, J= 8.28 Hz), 7.99-7.74 (m, 3H), 7.70-7.45 (m, 2H), 7.44-7.2 (m, 2H), 6.5-6.35 (dt, 1H, J= 13.94 Hz, 6.92 Hz), 5.47 (d, 2H, J= 6.6 Hz)。

【０１９１】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：４６１．０。

【０１９２】

実施例１

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（２－メチル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

２－メチル－９Ｈ－カルバゾール（０．５ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の１０ｍＬのＴＨＦ中の溶液に、不活性雰囲気下で、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中に１．６Ｍ、１．８ｍＬ、１．１当量）を加えた。室温で１５分間撹拌後、４ｍＬのＴＨＦ中の中間体１の溶液を加えた。室温で１６時間後、ｔｌｃ観察（ＳｉＯ$_2$、ｃＨｅｘ：ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により反応が完了したことを確認し、１０ｍＬの炭酸カリウムの飽和水溶液で失活させた。反応混合物をＤＣＭで抽出し、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。２ｘ２０ｃｍ$^2$のカラムで、ｃＨｅｘ：ＥｔＯＡｃ（８０：２０）を溶離溶媒として使用したフラッシュクロマトグラフィー、及び溶媒の減圧下での留去により、表題化合物を泡状物(form)として得た。エタノール（３ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、塩化水素（１０ｍＬ、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加し、表題化合物の塩酸塩を、ベージュ色の粉末として３５％の収率で得た。

【０１９３】

Ｍｐ：２３９℃（分解）。

【０１９４】
$C_{27}H_{31}N_3O$．２ＨＣｌに対する元素分析：
計算値： C, 66.66; H, 6.84; N, 8.64;
分析値： C, 66.45; H, 6.92; N, 8.51%:
実施例２
（±）－４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール及び（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（Toldy, Lら、ＷＯ９７／１４６８５の手順に従って合成したもの）から出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を淡黄色の泡状物(form)として８２％の収率で得た。
【０１９５】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.07 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.45 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 4.37 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 4.20 (m, 1H), 3.38 (br s, 5H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。
【０１９６】
実施例３
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
室温で、ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の実施例２（３．４ｇ、８．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を、室温で３０分撹拌した。減圧下で濃縮し、オイル状残留物を得た。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：ＴＥＡ（４０：５：３）を溶離液として使用した$SiO_2$の７ｘ１８ｃｍ$^2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィー、及び溶媒を留去して、表題化合物（３．１２ｇ、９２％）を白色泡状物(form)として得た。エタノール（４０ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、塩化水素（３０ｍＬ、４当量、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加し、表題化合物の塩酸塩を、ベージュ色の結晶として定量的に得た。
【０１９７】
融点：２４５～２５０℃（分解）。
【０１９８】
$C_{19}H_{23}N_3O$．２ＨＣｌ．０．６５$H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 57.91; H, 6.73; N, 10.60; Cl, 17.99;
分析値： C, 57.93; H, 6.67; N, 10.61; Cl, 18.03%。
【０１９９】
実施例４
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル、及び水素化ナトリウムから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色泡状物(form)として、７２％の収率で得た。融点：９０～９５℃。
【０２００】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.08 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.51 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.3-4.1 (m, 3H), 3.36 (br s, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。
【０２０１】
実施例５
（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブ

ロモカルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を白色固体として、６３％の収率で得た。

【０２０２】

融点：１３３℃。

【０２０３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 8.84 (br s, 2H), 8.46 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.67-7.58 (m, 4H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.18 (br s, 4H), 2.93 (br s, 6H)。

【０２０４】

$C_{19}H_{21}Br_2N_3O.2CF_3CO_2H.0.13Et_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 40.05; H, 3.46; N, 5.97;
分析値： C, 40.43; H, 3.85; N, 6.33%.

実施例６

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール及び水素化ナトリウムから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色泡状物(foam)として、６６％の収率で得た。融点：７０～７５℃。

【０２０５】

$C_{26}H_{27}Br_2N_3O$対する元素分析：
計算値： C, 56.03; H, 4.88; N, 7.54;
分析値： C, 55.81; H; 4.97; N, 7.36%。

【０２０６】

実施例７

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾールから出発し、表題化合物を白色結晶として、６６％の収率で得た。

【０２０７】

融点：２０５～２１０℃（分解）。

【０２０８】

$C_{26}H_{29}N_3O.2HCl.0.4H_2O.0.13EtOAc$対する元素分析：
計算値： C, 64.86; H, 6.74; N, 8.56; Cl, 14.44;
分析値： C, 64.74; H; 6.83; N, 8.42; Cl, 14.54%。

【０２０９】

実施例８

（±）－４－［３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ブロモ－９Ｈ－カルバゾール（Smith, Kら、Tetrahedron 1992, 48(36), 7474～7488頁に記載の手順に従って合成したもの）、（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル及び水素化ナトリウムから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を淡黄色泡状物(form)として、６２％の収率で得た。融点：６５～７５℃。

【０２１０】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.25 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.38 (br s, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.46 (d, 2H, J = 6.7 Hz), 2.32 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【０２１１】

実施例９

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、６３％の収率で得た。融点：２３０～２３５℃（分解）。

【０２１２】

$^1$H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 4.40 (br s, 3H), 3.38 (br s, 10H)。

【０２１３】

実施例１０

（±）－１－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－３－（２－ヒドロキシ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール－２－オール及び２当量のｎ－ＢｕＬｉ（Albanese, Dら、Tetrahedron 1995, 51(19), 5681～5688頁の手順に従った。）から出発し、フラッシュクロマトグラフィー及びＥｔＯＨからの再結晶の後、表題化合物をベージュ色固体として、３０％の収率で得た。

【０２１４】

融点：２０２℃。

【０２１５】

$^1$H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34-7.20 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 6.65 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 14.4, 3.6 Hz), 4.15-4.0 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.02-2.34 (m, 10H)。

【０２１６】

実施例１１

（Ｓ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体２及び水素化ナトリウムから出発し、表題化合物を白色泡状物(foam)として、６１％の収率で得た。融点９０～１００℃。

【０２１７】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.41 (br s, 4H,), 2.54 (br s, 2H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

96%ee（キラルパックAD（商標）カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1), 240 nM, 1 mL/min)。

【０２１８】

実施例１２

（Ｒ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体３及び水素化ナトリウムから出発して、表題化合物を白色泡状物(foam)として、６２％の収率で得た。融点：９０～１００℃。

【０２１９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.11 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.41 (br s, 4H), 2.54 (br s, 2

H), 2.43-2.33 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。
98% ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1), 240 nM, 1 mL/min)。
【０２２０】
実施例１３
（Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体２及び水素化ナトリウムから出発して、表題化合物を白色泡状物(foam)として、６１％の収率で得た。融点：７５～８５℃。
【０２２１】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.3 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.41 (br s, 4H), 2.54 (br s, 2H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).
96%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1), 240 nM, 1 mL/min)。
【０２２２】
実施例１４
（Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体３及び水素化ナトリウムから出発して、表題化合物を白色泡状物(foam)として、６４％の収率で得た。融点：７５～８５℃。
【０２２３】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.3 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.41 (br s, 4H), 2.54 (br s, 2H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。
【０２２４】
99%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1), 240 nM, 1 mL/min)。
【０２２５】
実施例１５
（Ｓ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（Ｓ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、９８％の収率で得た。融点：３０４～３０５℃。
【０２２６】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 11.0 (br s, 1H), 9.56 (br s, 2H), 8.46 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 8.8, 1.9 Hz), 5.92 (br s, 1H), 4.40 (br s, 3H), 3.56-3.37 (m, 10H)。
【０２２７】
96%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1), 240 nM, 1 mL/min)。
【０２２８】
実施例１６
（Ｒ）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル

－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（Ｒ）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、９９％の収率で得た。融点：３０３～３０４℃。
【０２２９】
$^1$H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11.0 (br s, 1H), 9.56 (br s, 2H), 8.46 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 8.8, 1.9 Hz), 5.92 (br s, 1H), 4.40 (br s, 3H), 3.56-3.37 (m, 10H)。
【０２３０】
98%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (90:10:0.1)，240 nM，1 mL/min)。
【０２３１】
実施例１７
（Ｓ）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（Ｓ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、９７％の収率で得た。融点：７７℃（分解）。
【０２３２】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 10.96 (br s, 1H), 9.59 (br s, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 5.91 (br s, 1H), 4.41 (br s, 3H), 3.54-3.36 (m, 10H)。
【０２３３】
96%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (80:20:0.1)，266 nM，1 mL/min）。
【０２３４】
実施例１８
（Ｒ）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（Ｒ）－４－［３－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、９７％の収率で得た。融点：７０～７４℃（分解）。
【０２３５】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 10.96 (br s, 1H), 9.59 (br s, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.47 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 5.91 (br s, 1H), 4.41 (br s, 3H), 3.54-3.36 (m, 10H)。
【０２３６】
98%ee（キラルパックAD（商標） カラム，室温，イソヘキサン:EtOH:TEA (80:20:0.1)，266 nM，1 mL/min)。
【０２３７】
実施例１９
（±）－１－［（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（２－メチル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体４から出発し、表題化合物を淡桃色粉末として、２０％の収率で得た。

【０２３８】
融点：１４０℃。
【０２３９】
$C_{26}H_{27}N_3OCl_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$対する元素分析：
計算値： C, 56.01; H, 5.57; N, 7.54;
分析値： C, 56.02; H; 5.35; N, 7.67%。
【０２４０】
実施例２０
（±）－１－［（３，４－ジクロロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール及び中間体４から出発し、表題化合物を白色結晶として、２６％の収率で得た。融点：２４４℃（分解）。
【０２４１】
$C_{25}H_{25}N_3OCl_2 \cdot HCl \cdot 1.45H_2O \cdot 0.16DCM$に対する元素分析：
計算値： C, 56.96; H, 5.55; N, 7.92;
分析値： C, 56.60; H; 5.12; N, 7.89%。
【０２４２】
実施例２１
（±）－１－（４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イルメチル－ピペラジン－１－イル）－４－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール及び中間体５から出発し、表題化合物をベージュ色固体として、２７％の収率で得た。融点：１７０℃（分解）。
【０２４３】
$C_{27}H_{29}N_3O_3 \cdot 1.9HCl \cdot 0.7H_2O$．に対する元素分析：
計算値： C, 61.51; H, 6.21; N, 7.97;
分析値： C, 61.38; H; 6.50; N, 7.88%。
【０２４４】
実施例２２
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール及び中間体６から出発し、表題化合物をベージュ色固体として、３５％の収率で得た。融点：２５１℃（分解）。
【０２４５】
$C_{26}H_{28}FN_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$．に対する元素分析：
計算値： C, 61.42; H, 6.34; N, 8.26;
分析値： C, 61.21; H, 6.42; N, 8.18%。
【０２４６】
実施例２３
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体６及び水素化ナトリウムから出発して、表題化合物を白色結晶として、６０％の収率で得た。融点：２９７℃（分解）。
【０２４７】
$C_{26}H_{26}Br_2FN_3O \cdot 2HCl$に対する元素分析：
計算値： C, 48.17; H, 4.35; N, 6.48;

分析値： C, 47.91; H, 4.55; N, 6.21%。

【０２４８】

実施例２４

（±）－１－［４－（４－フルオロ－ベンジル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール、中間体７及び中間体６から出発して、表題化合物を白色結晶として、４０％の収率で得た。融点：１８８℃。

【０２４９】

$C_{32}H_{32}FN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 63.78; H, 6.36; N, 6.97;

分析値： C, 63.76; H, 6.23; N, 7.02%。

【０２５０】

実施例２５

（±）－９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３，６－ジカルボニトリル

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジシアノカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発して、表題化合物を白色固体として、６３％の収率で得た。融点：２９５℃（分解）。

【０２５１】

$C_{21}H_{21}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.8H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 54.27; H, 5.77; N, 15.07;

分析値： C, 54.25; H; 6.08; N, 14.98%。

【０２５２】

４－［３－（３，６－ジシアノカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．３８ｇ、５２％）は、黄色固体として、実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．２０ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、９Ｈ－カルバゾール－３，６－ジカルボニトリル（０．２０ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）（Patrick, D. A.ら、Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 781～793頁の手順に従って合成したもの）、及び水素化ナトリウム（４０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）から出発した方法を使用して得られた。

【０２５３】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.33 (d, 2H, J = 1.3 Hz), 7.71 (dd, 2H, J = 8.6, 1.3Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 15.1, 3.1Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 15.1, 6.3 Hz), 4.18 (br s, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.56-2.36 (m, 6H), 1.44 (s, 9H)。

【０２５４】

実施例２６

（±）－１－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を黄色固体として、９５％の収率で得た。融点：１１２℃（分解）。

【０２５５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$:$D_2O$ (700:40), 300 MHz) δ 9.17 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 9.1, 2.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.50 (m, 2

H), 4.36 (br s, 1H), 3.47-3.08 (m, 10H)。

【０２５６】

（±）－４－［３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１３５ｇ、４３％）は、黄色泡状物(foam)として、実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ニトロ－９Ｈ－カルバゾール（０．２１８ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）（Kyziol, J. B.ら、Tetrahedron 1984, 40(10), 1857～1861頁の手順に従い合成したもの）、（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１６６ｇ、０．６８５ｍｍｏｌ）、及び水素化ナトリウム（０．０４５ｇ、１．０２７ｍｍｏｌ）から出発する方法を使用して得られた。

【０２５７】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.93 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 9.1, 2.7 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 7.9), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.30 (ddd, 1H, J = 7.8, 6.6, 1.6 Hz), 4.43 (dd, 1H, J = 15.1, 4.3 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 15.1, 5.8 Hz), 4.20 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【０２５８】

代わりに、実施例７３の製造で使用したものと同じ方法が使用できるが、中間体１９及びＥｔＯＨ中のピペラジンから出発し、表題化合物の塩酸塩(hydrochloride)が、黄色の化合物として、一段階の手順で９８％の収率で得られた。融点：１１２℃。

【０２５９】

1H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) d 9.17 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 9.1, 2.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.50 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.47-3.08 (m, 10H)。

【０２６０】

実施例２７

（±）－１－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、７８％の収率で得た。融点：１２０℃。

【０２６１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$:$D_2O$ (700:40), 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.78-7.76 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.48 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.40 (m, 3H), 3.42-3.31 (m, 10H)。

【０２６２】

（±）－４－［３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１３５ｇ、３５％）は、白色泡状物(foam)として、実施例１の製造で使用されたものと同じ方法であるが、中間体７（０．１８２ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及び（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１６５ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）から出発した方法を使用して得られた。

【０２６３】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.30 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.71 (m, 3H), 7.53-7.26 (m, 7H), 4.38 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.52 (br s, 4H), 2.54-2.42 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【０２６４】

実施例２８

（±）－１－（２－ヒドロキシカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－

プロパン－２－オール
実施例３の製造に使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（２－ヒドロキシカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物をベージュ色固体として、１０％の収率で得た。
【０２６５】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 9.50 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.12 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H, J = 8.3, 1.6 Hz), 4.27 (br s, 3H), 2.49 (m, 10H)。
【０２６６】
（±）－４－［３－（２－ヒドロキシカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルは、オイルとして得られ、これを精製することなく使用するが、実施例１の製造に使用したものと同じ方法であるが、２－ヒドロキシ－９Ｈ－カルバゾール（０．１８２ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、２当量のｎ－ＢｕＬｉ（２．２ｍＬ、ヘキサン中に１．６Ｍ）（Albanese, D.ら、Tetrahedron 1995, 51(19), 5681～5688頁の手順に従った。）、及び４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．２１０ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）から出発する方法を使用した。
【０２６７】
実施例２９
（±）－１－（３，６－ジフェニルカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－［３－（３，６－ジフェニルカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、８８％の収率で得た。
【０２６８】
融点：２７０～２８８℃。
【０２６９】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 8.39 (s, 2H), 7.56 (m, 8H), 7.27 (m, 4H), 7.11 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 4.25 (m, 3H), 3.30 (m, 10H)。
【０２７０】
４－［３－（３，６－ジフェニルカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１１０ｇ、６０％）は、白色固体として、実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体８（０．１１４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．０７９ｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）、及び水素化ナトリウム（０．０１７ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）から出発して得た。
【０２７１】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 7.73-7.69 (m, 6H), 7.54-7.27 (m, 8H), 4.43 (br s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.34 (br s, 4H), 2.45 (br s, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.44 (s, 9H)。
【０２７２】
実施例３０
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体９、及び水素化ナトリウムから出発し、表題化合物を白色固体として、３５％の収率で得た。融点：２５５℃。
【０２７３】

$C_{28}H_{31}BrN_3O.2HCl.0.7H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 50.13; H, 5.17; N, 6.26;
分析値： C, 50.09; H, 5.54; N, 5.92%。
【０２７４】
実施例３１
（±）－１－カルバゾール－９－イル－３－［４－（３－フェニル－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、９Ｈ－カルバゾール、中間体９、及び水素化ナトリウムから出発して、表題化合物を白色固体として、３５％の収率で得た。融点：２６５℃。
【０２７５】
$C_{28}H_{33}N_3O.2HCl.0.5H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 66.01; H, 7.12; N, 8.25;
分析値： C, 66.11; H, 7.26; N, 8.27%。
【０２７６】
実施例３２
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２－フルオロ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－フルオロ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発して、表題化合物を白色固体として、６１％の収率で得た。融点：２７０℃。
【０２７７】
$C_{19}H_{20}Br_2FN_3.2HCl.0.5H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 41.41; H, 4.21; N, 7.62;
分析値： C, 41.29; H, 4.17; N, 7.51%。
【０２７８】
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－フルオロ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．０５ｇ、８０％）は、無色オイルとして、実施例４（０．１００ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）及びＤＡＳＴ（１００μＬ、０．７６３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）中、０℃で反応させて得られた。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液での失活、ＤＣＭによる抽出、硫酸マグネシウム上での乾燥、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１００：１．５）を溶離液として使用した$SiO_2$の２ｘ１５ｃｍ$^2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィー、及び減圧下で濃縮して、上記化合物を得た。
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.05 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.50 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.93 (dm, 1H, J = 47.3 Hz), 4.85 (m, 0.5H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.41 (br s, 4H), 1.44 (s, 9H)。
【０２７９】
実施例３３
（±）－１－（３－アミノ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３－アミノ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物をベージュ色固体として、６１％の収率で得た。融点：２２０℃。
【０２８０】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 10.49 (br s, 2H), 9.79 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.44 (br s, 3

H), 3.49-3.15 (m, 10H)。

【０２８１】

（±）－４－［３－（３－アミノ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルは、$SnCl_2.H_2O$（０．２４８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中で７０℃で２時間、（±）－４－［３－（３－ニトロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１００ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を還元して得た。ｐＨ＝７～８まで、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を添加し、ＥｔＯＡｃで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、茶色のオイルを得た。２ｘ１５ｃｍ$^2$のカラム（$SiO_2$，ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９７：３））でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、上記化合物を橙色オイルとして、５８％の収率で得た。

【０２８２】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.97 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.15 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H, J = 8.5, 2.2 Hz), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【０２８３】

実施例３４

（±）－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシ－３－ピペラジン－１－イル－プロピル）－カルバゾール－３－イル］－アセトアミド

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３－アセチルアミノ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を淡灰色粉末として、６３％の収率で得た。融点＞１８０℃（分解）。

【０２８４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$:$D_2O$ (700:40), 300 MHz) δ 8.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.39 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.17 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.49 (m, 1H), 4.37 ( m, 2H), 3.64-3.28 (m, 10H), 2.06 (s, 3H)。

【０２８５】

（±）－４－［３－（３－アセチルアミノ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルは、（±）－４－［３－（３－アミノ－カルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１３９ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及び酢酸（２１μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＨＯＢｔ（０．０５６ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．０６９ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５０μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）の存在下で、ＤＣＭ中で反応させて得た。通常の失活及び処理により、上記化合物を茶色の泡状物(foam)として得た。

【０２８６】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.90 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.13 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【０２８７】

実施例３５

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－フェノキシ－エタノン

２５ｍＬのＤＣＭ中の実施例３（０．２００ｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（９０μＬ、１当量）、ＥＤＣＩ（０．１２４ｇ、１当量）、ＨＯＢＴ（０．０８７ｇ、１当量）及びフェノキシ酢酸（０．０９９ｇ、１当量）を加えた。室温で１２時間撹拌後、ｔｌｃ観察（$SiO_2$，ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９５：５））により、反応が終了したことを判

断し、１０ｍＬの水で失活させた。反応混合物をＤＣＭで抽出し、食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９５：５）を溶離溶媒として使用したシリカゲルの２．５ｘ１２ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィー、及び減圧下で溶媒留去して、表題化合物を白色泡状物(foam)として得た。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（５ｍＬ、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．３９ｇ）をベージュ色粉末として、６６％の収率で得た。

【０２８８】

融点：１３０℃。

【０２８９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.46 (tr, 2H, J = 7.2 Hz), 7.42-7.18 (m, 4H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.00 (br s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.4-3.9 (m, 5H), 3.7-3.1 (m, 8H)。

【０２９０】

実施例３６

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－フェニル－メタノン

実施例３５の製造で使用したものと同じ方法であるが、安息香酸から出発し、表題化合物を白色粉末として、５６％の収率で得た。融点：１５３℃。

【０２９１】

$C_{26}H_{27}N_3O_2$．ＨＣｌ．１．３$H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 65.97; H, 6.51; N, 8.88;

分析値： C, 65.96; H, 6.35; N, 8.86%。

【０２９２】

実施例３７

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－２－（４－ヒドロキシ－フェノキシ）－エタノン

実施例３５の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－ヒドロキシフェノキシ酢酸から出発し、表題化合物を白色粉末として、２７％の収率で得た。融点：１５５℃。

【０２９３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 10.25 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 4H), 6.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.01 (br s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.11 (br s, 2H), 3.52-3.10 (m, 10H)。

【０２９４】

実施例３８

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－ヒドロキシ－フェニル）－メタノン

実施例３５の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－ヒドロキシ安息香酸から出発して、表題化合物を白色粉末として、６８％の収率で得た。

【０２９５】

融点：１８４℃。

【０２９６】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 9.96 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.69-6.57 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.30 (br m, 3H), 3.47-3.04 (m, 10H)。

【０２９７】

実施例３９

（±）－１－［４－（３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－１－（４－フルオロフェニル）－メタノン

実施例３５の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－フルオロ安息香酸から出発して、表題化合物を白色粉末として、８６％の収率で得た。

【０２９８】

融点：７０～８０℃。

【０２９９】

$C_{26}H_{26}N_3O_2$．ＨＣｌ．０．５$H_2O$．０．１７$Et_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 65.46; H, 6.11; N, 8.58;
分析値： C, 65.27; H, 6.38; N, 8.41%。

【０３００】

実施例４０

（±）－１－（４－ベンゼンスルホニル－ピペラジン－１－イル）－３－カルバゾール－９－イル－プロパン－２－オール

２０ｍＬのＤＭＦ中の実施例３（０．２００ｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１００μＬ、１当量）及びベンゼンスルホニルクロライド（０．１１４ｇ、１当量）を加えた。室温で１２時間撹拌後、ｔｌｃ観察（$SiO_2$，ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９５：５））により反応が終了したことを判断し、減圧下で濃縮した。残留物をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、抽出した。一緒にした有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９５：５）を溶離溶媒として使用したシリカゲルの２．５ｘ１２ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィー、及び溶媒を減圧下で留去して、表題化合物を白色粉末として得た。
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（４当量、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．３９ｇ）を白色結晶として９２％の収率で得た。融点：１３０℃。

【０３０１】

$C_{25}H_{27}N_3O_3S$．ＨＣｌ．０．５$H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 60.66; H, 5.90; N, 8.49;
分析値： C, 60.53; H, 5.94; N, 8.34%。

【０３０２】

実施例４１

（±）－９－［３－（４－ベンジル－ピペラジン－１－イル）－２－メトキシ－プロピル］－カルバゾール

５ｍＬのＴＨＦ中の実施例７（０．２００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（０．０６８ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（１２５μＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２時間撹拌後、ｔｌｃ観察（$SiO_2$，ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１００：３））により、反応が終了したことを判断し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液（５ｍＬ）で失活させた。ＤＣＭで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９５：５）を溶離溶媒として使用したシリカゲルの２．５ｘ１２ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィー、及び減圧下で溶媒を留去して、表題化合物をオイルとして得た。ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（４当量、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．３９ｇ）を白色結晶として、６０％の収率で得た。融点：２７２℃。

【０３０３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 8.14 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.60 (br s, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.20 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 4.40 (br s, 2H), 4.32 (br s, 3H), 3.75-3.10 (br m, 8H), 3.04 (s, 3H)。

【０３０４】

実施例４２

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オン

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブ

ロモ－カルバゾール－９－イル）－２－オキソ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を白色固体として、８３％の収率で得た。融点：１７５℃。

【０３０５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (br s, 2H), 8.48 (d, 2H, J = 1.6 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.52 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 8H)。

【０３０６】

（±）－４－［３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－２－オキソ－プロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．３８ｇ、３８％）は、塩化オギザリル(oxalyl chloride)（２０μＬ、０．２１１ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（３１μＬ、０．４４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１２５μＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を使用し、ＤＣＭ（１ｍＬ）中、－７８℃での、実施例４（０．１００ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）のスワーン酸化(Swern oxidation)により、無色のオイルとして得られた。

【０３０７】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.09 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.51 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.99 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

【０３０８】

実施例４３

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ヒドロキシ－３－メチルアミノ－プロピル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール（０．１１０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）に、メチルアミン（３ｍＬ、ＭｅＯＨ中に２Ｍ）を加えた。得られた混合物を、室温で１６時間撹拌した。減圧下で濃縮し、（ＡＣＮ：（$NH_4OH$水溶液－２５％））（５：１）を溶離溶媒として使用した$SiO_2$の２ｘ１４ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィーで、表題化合物を白色泡状物(foam)として、９０％の収率で得た。融点：６５～７５℃。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（１ｍＬ、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．３９ｇ）を白色固体として、３５％の収率で得た。融点＞２００℃。

【０３０９】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 8.78 (br s, 2H), 8.41 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (dd, 2H, J = 8.8, 1.8 Hz), 4.36-2.83 (m, 18H), 2.43 (s, 3H)。

【０３１０】

ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９７：３）を溶離溶媒として使用した、$SiO_2$の２ｘ２０ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィー後、（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－（４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－イル）－プロパン－２－オール（０．１１８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を白色固体として得たが、これは実施例１の製造で使用したものと同じ方法を使用し、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール（０．３０ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、（±）－１，４－ビス－オキシラニルメチル－ピペラジン（Gerzon ら、J. Med. Pharm. Chem. 1959, 1, 223頁の手順に従って合成したもの）（０．２０ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）及び水素化ナトリウムから出発して行った。

【０３１１】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.02 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.50 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 14.9, 3.9 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 14.9, 5.9 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.70 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.00 (m, 1H), 2.71 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.65 (ddd, 1H, J = 13.3, 7.4, 3.1 Hz), 2.61-2.26 (m, 11H), 2.14 (ddd, 1H, J = 13.3, 8.6, 7.0 Hz)。

【０３１２】
実施例４４
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フェニル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）－ピペラジン－１－イル］－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体１０、及び水素化ナトリウムから出発し、表題化合物を白色結晶として、２８％の収率で得た。融点：１９６℃（分解）。
【０３１３】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.22 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.85 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 4.17 (br s, 3H); 3.7 (br s, 2H), 3.38 (br s, 8H)。
【０３１４】
実施例４５
（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体１１、及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃で１６時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色泡状物(foam)として得た。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色の固体として、３５％の収率で得た。
【０３１５】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.45 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 4.4-4.3 (m, 3H), 3.6-3.0 (m, 11H), 2.9 (br s, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.2-0.9 (m, 5H)。
【０３１６】
融点：２８０℃（分解）。
【０３１７】
$C_{26}H_{33}Br_2N_3O.2HCl.0.3H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 48.67; H, 5.69; N, 6.55;
分析値： C, 48.46; H, 5.98; N, 6.42%。
【０３１８】
実施例４６
（±）－１－［（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体１２、及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃で１６時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとして得た。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をラクダ色(camel-colored)の固体として、５４％の収率で得た。
【０３１９】
$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.44 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.67-7.58 (m, 4H), 7.10-6.95 (m, 4H), 4.6-4.2 (m, 5H), 3.8-3.5 (m, 5H), 3.4-3.0 (m, 4H)。
【０３２０】
融点：２３０℃（分解）。
【０３２１】
$C_{25}H_{24}Br_2FN_3O.2HCl.0.5H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 46.68; H, 4.23; N, 6.53;
分析値： C, 47.08; H, 4.67; N, 6.50%。
【０３２２】
実施例４７

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

アルゴン雰囲気下で、２５ｍＬのＴＭＯＦ中の実施例３（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロベンズアルデヒド（０．０６ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）で４時間処理した。次にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（０．１０３ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をニート(neat)で加えた。室温で２時間撹拌後、得られた反応混合物を水（１０ｍＬ）で失活させた。３ｘＥｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、オイル状残留物を得た。ＤＣＭ：ＭｅＯＨを溶離溶媒（９５／５）として使用した、ＳｉＯ$_2$の２ｘ２０ｃｍ$^2$のカラムによるフラッシュクロマトグラフィーで、表題化合物（０．０８ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を無色オイルとして、６０％の収率で得た。ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（４ｍＬ、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を得た。

【０３２３】

融点：２５２℃（分解）。

【０３２４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.30-8.27 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.81-7.78 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 4H), 4.53 (br s, 3H), 4.03 (br s, 2H), 3.7-3.0 (m, 10H)。

【０３２５】

実施例４８

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ニトロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－ニトロベンズアルデヒドから出発し、バイオテージ精製(Biotage purification)して、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０３ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を黄色固体として、２０％の収率で得た。

【０３２６】

融点：２１３℃（分解）。

【０３２７】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.00 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.40 (tr, 4H, J = 8.15, 7.0 Hz), 7.22 (doublet of tr, 2H, J = 7.80, 1.0 Hz), 6.99 (tr, 2H, J = 7.67, 7.38 Hz), 4.53 (br s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.4-2.9 (m, 10H)。

【０３２８】

実施例４９

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－メトキシベンズアルデヒドから出発し、バイオテージ精製(Biotage purification)して、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を灰青色固体として、２０％の収率で得た。

【０３２９】

融点：２２０℃（分解）。

【０３３０】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 7.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.25 Hz), 7.24-7.12 (m, 4H), 7.22 (tr, 2H, J = 7.40 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.13 Hz), 4.20 (br s, 3H), 3.90 (br s, 2H), 3.4-2.9 (m, 10H)。

【０３３１】

実施例５０

（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体６、中間体１３及び水素化ナトリウムから出発し、１６時間６０℃に加熱し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)後、表題化合物を黄色オイルとして得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をラクダ色の固体として、５２％の収率で得た。

【０３３２】

融点：２３７℃（分解）。

【０３３３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.54 (d, 1H, J = 1.45 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 7.65 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.22 Hz), 7.82-7.71 (m, 4H), 7.64 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.46-7.42 (tr, 3H, J = 7.2 Hz), 7.23-7.18 (tr, 4H, J = 7.8 Hz), 4.4-4.2 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.4-3.0 (m, 11H)。

【０３３４】

実施例５１

（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－｛３－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－カルバゾール－９－イル｝プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体６、中間体１４及び水素化ナトリウムから出発し、１６時間６０℃に加熱し、バイオテージクロマトグラフィー(Biotage chromatography)後、表題化合物を黄色オイルとして得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をラクダ色の固体として、１２％の収率で得た。

【０３３５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.40 (d, 1H, J = 1.28 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.76 Hz), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.20-7.03 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.4-4.2 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.4-3.0 (m, 11H)。

【０３３６】

実施例５２

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－フルオロ－ベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．１２８ｇ）をベージュ色の固体として、９５％の収率で得た。

【０３３７】

融点：１５４℃（分解）。

【０３３８】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.13 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.65 (m, 2H), 7.46-7.18 (m, 8H), 4.63 (br s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.42-3.12 (m, 12H)。

【０３３９】

実施例５３

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、チオフェン－２－カルボキシアル

デヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０８０ｇ）をベージュ色の固体として、６１％の収率で得た。

【０３４０】

融点：２４８℃（分解）。

【０３４１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.63 (m, 3H), 7.43 (tr, 2H, J = 7.4, 7.9 Hz), 7.19 (tr, 3H, J = 7.3 Hz), 7.05 (m, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３４２】

実施例５４

（±）－１－（４－ブチルピペラジン－１－イル）－（３－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、ブタナールから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０１７ｇ）を白色固体として、１５％の収率で得た。

【０３４３】

融点：２４２℃（分解）。

【０３４４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.42 (tr, 2H, J = 7.21, 8.1 Hz), 7.19 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 4.39 (br s, 2H), 4.31 (br s , 1H), 3.52-3.01 (m, 12H), 1.6 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.87 (tr, 3H, J = 7.25 Hz)。

【０３４５】

実施例５５

（±）－４－（｛４－［３－カルバゾール－９－イル－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝メチル）フェノール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－ヒドロキシベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０８５ｇ）を白色固体として、６３％の収率で得た。

【０３４６】

融点：２０７℃（分解）。

【０３４７】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43 (tr, 2H, J = 7.23, 8.1 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.12,), 7.19 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.45 Hz), 4.39 (br s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.28 (br m, 12H)。

【０３４８】

実施例５６

（±）－１－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－tert-ブチルベンズアルデヒ

ドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０８５ｇ）を白色固体として、５７％の収率で得た。

【０３４９】

融点：２４６℃（分解）。

【０３５０】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43 (m, 6H), 7.19 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 4.39 (br s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.28 (br m, 12H), 1.27 (s, 9H)。

【０３５１】

実施例５７

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，４－ジクロロベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０８４ｇ）を灰色固体として、５６％の収率で得た。

【０３５２】

融点：１１０℃（分解）。

【０３５３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.67 (m, 3 H), 7.54 (m, 3H), 7.19 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 4.39 (br s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.20 (br m, 12H)。

【０３５４】

実施例５８

（±）－１－（カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（メチルスルホニル）ベンジル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－（メチルスルホニル）ベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．３２ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０９１ｇ）を白色固体として、５９％の収率で得た。

【０３５５】

融点：８５℃（分解）。

【０３５６】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.6-7.62 (m, 4H), 7.46-7.40 (tr, 2H, J = 8.2 Hz), 7.19 (tr, 2H, J = 7.4 Hz), 4.39 (br s, 2H), 4.17 (br s, 1H), 3.45-3.20 (br m, 12H), 3.18 (s, 3H)。

【０３５７】

実施例５９

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及びチオフェン－２－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Bio

tage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０６６ｇ）を少し灰色がかった白色固体として、５７％の収率で得た。

【０３５８】

融点：２６２℃（分解）。

【０３５９】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.54 (d, 2H, J = 1.71 Hz), 7.69-7.57 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (tr, 1H, J = 4.69, 3.67 Hz), 4.37 (br s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３６０】

実施例６０

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及びチオフェン－３－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０９ｇ）を淡黄色固体として、７６％の収率で得た。

【０３６１】

融点：２６８～２７１℃（分解）。

【０３６２】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.46 (d, 2H, J = 1.82 Hz), 7.74-7.57 (m, 6H), 7.28 (d, 1H, J = 4.64 Hz), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.1 (dd, 1H, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３６３】

実施例６１

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及びニコチンアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０５７ｇ）を吸湿性のサーモン色粉末として、３０％の収率で得た。

【０３６４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.8 (m, 2H), 8.47 (2 d, 2H, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 8.01 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.1 (dd, 1H, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３６５】

実施例６２

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及び４－メトキシベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０５３ｇ）を白色粉末として、４３％の収率で得た。

【０３６６】

融点：２５１℃（分解）。

【０３６７】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.45 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.70-7.57 (m, 4H), 7.42 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.48 Hz), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.1 (dd, 1H, J = 5.2, 1.7 Hz), 3.9 (s, 3H), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３６８】

実施例６３

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert-ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及び４－tert-ブチルベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０６１ｇ）を白色粉末として、４８％の収率で得た。

【０３６９】

融点：２４２℃（分解）。

【０３７０】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.46 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61-7.58 (dd, 2H, J = 8.7, 1.85 Hz), 7.47 (br s, 4H), 4.4-4.2 (br s, 3H), 3.52-2.93 (m, 12H), 1.27 (s, 9H)。

【０３７１】

実施例６４

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及び４－トリフルオロメチルベンズアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０５８ｇ）を淡黄色粉末として、４４％の収率で得た。

【０３７２】

融点：２４３℃（分解）。

【０３７３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.46 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.88-7.50 (m, 8H), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３７４】

実施例６５

（±）－１－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及び１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・クエスト・２１０シンセサイザー(parallel Quest 210 synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）を使用し、バイオテージ精製(Biotage purification)により、オイル状化合物を得た。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．０５１ｇ）を淡黄色粉末として、４０％の収率で得た。

【０３７５】

融点：２７２℃（分解）。

【０３７６】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.46 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 7.70-7.57 (m, 4H),

7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.046 (s, 2H), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 5.6, 1.8 Hz), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０３７７】

実施例６６

（±）－１－（４－シクロヘキシルメチルピペラジン－１－イル）－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体７、中間体１１、及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃で１６時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色泡状物(foam)として得た。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として、９０％の収率で得た。

【０３７８】

融点：２６５～２７０℃（分解）。

【０３７９】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, J = 7.67 Hz), 7.78-7.69 (m, 5H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.32 (tr, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (tr, 1H, J = 7.4 Hz), 4.4-4.3 (m, 3H), 3.6-3.0 (m, 11H), 2.9 (br s, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.2-0.9 (m, 5H)。

【０３８０】

$C_{32}H_{39}N_3O$．２ＨＣｌ．０．８$H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 67.55; H, 7.55; N, 7.38;

分析値： C, 67.61; H, 7.82; N, 7.42%。

【０３８１】

実施例６７

（±）－３，６－ジブロモ－９－｛３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－２－フルオロプロピル｝－カルバゾール

不活性雰囲気下、無水ＤＣＭ（８ｍｌ）中の実施例４５（０．１０ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＡＳＴ（０．７７ｍｍｏｌ）で処理した。得られたスラリー(slurry)を室温まで温めた。薄層クロマトグラフィー（ｔｌｃ）の観察（$SiO_2$、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９５／５））は、少数の新しい紫外線に活性な化合物の生成と出発原料の消失を示した。反応混合物を炭酸カリウムの飽和水溶液（１０ｍＬ）で失活させた。ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、オイルを得た。石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（６／１／０．１５）を溶離液として使用した２ｘ２１ｃｍ$^2$の$SiO_2$のカラムで精製し、表題化合物（Ｒｆ＝０．２）を、紫外線活性な反応主生成物として得た。ＤＣＭ中の当該主化合物（Ｒｆ＝０．２）の溶液を、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）の溶液にゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色の固体として、５２％の収率で得た。

【０３８２】

融点：２６５～２７０℃（分解）。

【０３８３】

$^1$H NMR (DMSO-d6 + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.48 (s, 2H), 7.67 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 51.4 Hz), 4.69 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 10H), 2.97 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 1.85-1.55 (m, 6H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H)。

【０３８４】

実施例６８

（±）－９－｛３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－２－フルオロプロピル｝－３－フェニル－カルバゾール

実施例６７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例６６から出発し、より極性のＵＶ活性化合物（$SiO_2$、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（６／１／０．１５

）を溶離溶媒として使用して、Ｒｆ＝０．１７）を得た。ＤＣＭ中の当該主化合物の溶液に、ＨＣｌをゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色の固体として、２０％の収率で得た。

【０３８５】

融点：２５５℃（分解）

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：４８４．２

表題化合物の塩基の形態での$^{1}$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.28 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.70 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (ddd, 1H, J = 7.9, 6.4, 1.5 Hz), 5.04 (dm, 1H, J = 47.5 Hz), 4.67 (ddd, 1H, J = 22.2, 15.7, 4.1 Hz), 4.54 (ddd, 1H, J = 20.3, 15.7, 6.0 Hz), 2.70-2.40 (m, 10H), 2.16 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.49 (m, 1H), 1.31-1.06 (m, 3H), 0.96-0.77 (m, 2H)。

【０３８６】

実施例６９

（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－Ｎ－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシアミド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の実施例５（０．２０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（８０μＬ、１当量）及び１－フルオロ－４－イソシアナートベンゼン（０．０６ｇ、１当量）で処理した。得られた溶液を４時間撹拌した。溶媒を留去した。粗残留物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９５／５）を溶離溶媒として使用した$SiO_2$でのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。副生物は、（±）－２－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－１－（｛４－［４（４－フルオロアニリノ）カルボニル］ピペラジン－１－イル｝メチル）エチル４－フルオロフェニルカルバメート（（Ｒｆ＝０．４５）、ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：７４２．４）と同定した。主なＵＶ活性化合物（Ｒｆ＝０．４１）は、表題化合物と同定した。

【０３８７】

ＭｅＯＨ中の当該主化合物（Ｒｆ＝０．４１）の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．１２５ｇ）を白色粉末として、４８％の収率で得た。

【０３８８】

融点：１８４℃（分解）

$^{1}$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.40 (br. s, 2H), 7.60 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.33 (br. s, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.50-2.90 (m, 8H)。

【０３８９】

実施例７０

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（チエン－２－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

ＤＭＦ（７ｍＬ）中の実施例５（０．２０ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液をＴＥＡ（６０μＬ、１当量）及びチオフェン－２－スルホニルクロライド（０．０７８ｇ、１当量）で処理した。得られた溶液を２時間撹拌した。溶媒を留去した。粗残留物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９５／５）を溶離溶媒として使用してフラッシュクロマトグラフィーで精製した。ＭｅＯＨ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩（０．２３３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を白色粉末として、８４％の収率で得た。

【０３９０】

融点：２５２℃（分解）。

【０３９１】

$C_{23}H_{23}Br_2N_3O_3S$．ＨＣｌに対する元素分析：

計算値： C, 42.51; H, 3.72; N, 6.47;

分析値： C, 42.26; H, 4.00; N, 6.55%。

【０３９２】

実施例７１

（±）－１－［４－（ベンジルスルホニル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９イル）プロパン－２－オール

実施例７０の製造で使用したものと同じ方法であるが、フェニルメタンスルホニルクロライドから出発し、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として、７１％の収率で得た。

【０３９３】

融点：２５３℃（分解）。

【０３９４】

$C_{26}H_{27}Br_2N_3O_3S$．ＨＣｌに対する元素分析：
計算値： C, 47.47; H, 4.29; N, 6.39;
分析値： C, 47.18; H, 4.31; N, 6.32%。

【０３９５】

実施例７２

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例５及び３，４－ジクロロベンズアルデヒドから出発し、表題化合物の塩酸塩を白色粉末として、７７％の収率で得た。

【０３９６】

融点：２８７℃（分解）。

【０３９７】

$C_{26}H_{25}Br_2Cl_2N_3O$．２ＨＣｌ．０．２$H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 44.44; H, 3.93; N, 5.98;
分析値： C, 44.13; H, 4.08; N, 5.92%.。

【０３９８】

実施例７３

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

無水ＴＨＦ／無水ＥｔＯＨ（２２．５ｍＬ／２２．５ｍＬ）中の中間体１５（１．６５ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）及び４－（２－ピペラジン－１－イルエチル）モルホリン（２．５５ｇ、１２．７９ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１８時間撹拌した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／アンモニア水（２５％）（８／１．５／０．５）中に溶解し、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／アンモニア水（２５％）（８／１．５／０．５）を溶離溶媒として使用して、$SiO_2$のの５ｘ２７ｃｍ$^2$のカラムで精製し、表題化合物（２．４５ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を淡黄色泡状物(foam)として、９７％の収率で得た。ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１００ｍＬ／５０ｍＬ）中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（２１．５ｍＬ、ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色粉末として得た。

【０３９９】

融点：２７０℃（分解）。

【０４００】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + MeOD-$d_4$, 300 MHz) δ 8.47 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 4.42 (br s, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.75-2.80 (m, 18H)。

【０４０１】

$C_{25}H_{32}Br_2N_4O_2$．３ＨＣｌに対する元素分析：
計算値： C, 43.53; H, 5.11; N, 8.12;
分析値： C, 43.36; H, 5.29; N, 8.06%。

【０４０２】
実施例７４
（±）－１－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－チエン－２－イル－カルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１６、中間体６及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃に１６時間加熱して、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を黄色オイルとして得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を粘着性の緑色の固体として６２％の収率で得た。
ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：５００．４。
【０４０３】
実施例７５
（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［３，４－ジエトキシフェニル］スルホニル｝ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール
実施例７０の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，４－ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドから出発し、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体（０．１１７ｇ）として、８４％の収率で得た。
【０４０４】
融点：２６７℃（分解）。
【０４０５】
$C_{27}H_{29}Br_2N_3O_5S$．ＨＣｌに対する元素分析：
計算値： C, 46.07; H, 4.30; N, 5.97;
分析値： C, 45.95; H, 4.40; N, 5.88%。
【０４０６】
実施例７６
（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジクロロ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール
実施例１の製造と同じ方法であるが、３，６－ジクロロ－９Ｈ－カルバゾール、中間体１１及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃で１６時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物（ＵＶ活性、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００／５）を溶離液として使用してＲｆ＝０．２５）を白色泡状物(foam)として得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として７１％の収率で得た。
【０４０７】
融点：３０２℃（分解）。
【０４０８】
$C_{26}H_{33}Cl_2N_3O$．２ＨＣｌ．０．３$H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 56.49; H, 6.49; N, 7.60;
分析値： C, 56.48; H, 6.52; N, 7.60%。
【０４０９】
実施例７７
（±）－４－［３－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
実施例１の製造で使用したものと同じ方法であるが、３，６－ジクロロ－９Ｈ－カルバゾール及び（±）－４－オキシラニルメチル－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色泡状物(foam)として７４％の収率で得た。
【０４１０】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (d, 2H, J = 1.32 Hz), 7.39-7.34 (m, 4H), 4.32-4.07 (m, 3H), 3.35 (br s, 4H), 2.52-2.22 (m, 6H), 1.41 (s, 9H)。

【０４１１】
実施例７８
（±）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－ピペラジン－１－イル－プロパン－２－オール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例７７から出発し、表題化合物の塩酸塩を白色固体として７１％の収率で得た。
【０４１２】
融点：３０５℃（分解）。
【０４１３】
$C_{19}H_{21}Cl_2Br_2N_3O.2HCl.0.3H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 50.18; H, 5.19; N, 9.24;
分析値： C, 50.06; H, 5.15; N, 9.12%。
【０４１４】
実施例７９
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－オキソプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル
－７８℃で、無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のシュウ酸クロライド（２００μＬ、２．３４ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＳＯ（３１０μＬ、４．３７ｍｍｏｌ）で処理した。－７８℃で１５分間撹拌後、無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の実施例４（１．０ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を４０分間、－７８℃で撹拌し、ＴＥＡ（１２５０μＬ）をニート(neat)で加えた。１０分後、反応混合物を、－３０℃まで昇温した。－３０℃で１時間撹拌後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で失活させた。ＤＣＭ（３ｘ１００ｍＬ）で抽出、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、黄色オイルを得た。
$Et_2O$／ＭｅＯＨ（１００／１）混合物、さらに（１００／３）を溶離液として使用して、４ｘ２１ｃｍ$^2$の$SiO_2$でのフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を淡黄色泡状物（０．８０４ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）として、８１％の収率で得た。
【０４１５】
$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 8.6, 1.9), 7.12 (d, 2H, J = 8.6), 5.00 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。
【０４１６】
実施例８０
（±）－３，６－ジブロモ－９－（２，２－ジフルオロ－３－ピペラジン－１－イルプロピル）－カルバゾール
実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２，２－ジフルオロプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として、７１％の収率で得た。
【０４１７】
融点：３０５℃（分解）。
【０４１８】
ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：４８８．０。
【０４１９】
（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２，２－ジフルオロプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルの製造：
ＤＡＳＴ（１００μＬ、０．７６ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中の（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－オキソプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．１００ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。得られた溶液を２１時間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０ｍＬ）で失活させた。ＤＣＭ（３ｘ４０ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、

減圧下で溶媒留去を行い、茶色オイルを得た。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００／１．５）を溶離液として使用して、２ｘ２１ｃｍ$^2$のＳｉＯ$_2$でのフラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物を黄色オイルとして得た。

【０４２０】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.09 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.53 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.67 (t, 2H, J = 13.0 Hz), 3.47 (m, 4H), 2.64 (t, 2H, J = 13.0 Hz), 2.49 (br. s, 4H), 1.46 (s, 9H)。

【０４２１】

実施例８１

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フェニルエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びフェニルアセトアルデヒドから出発し、ラドレー・シンセサイザー(Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として６２％の収率で得た。

【０４２２】

融点：２６４℃（分解）。

【０４２３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.39 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.54 Hz, 1H), 7.71 (tr, J = 9.04, 9.42 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.67, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (tr, J = 7.91, 7.54 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 4.42 (br s, 3H), 4.03-3.07 (m, 14H)。

【０４２４】

実施例８２

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び２，３－ジヒドロ－１，４－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として４９％の収率で得た。

【０４２５】

融点：２３０℃（分解）。

【０４２６】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.71 (tr, 2H, J = 9.04, 9.42 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 8.67, 1.9 Hz), 7.45 (tr, 1H, J = 7.91, 7.54 Hz), 7.24 (tr, 1H, J = 7.53 Hz), 7.14 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 4.39 (br s, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.015 (s, 2H), 4.49-3.3.27 (m, 12H)。

【０４２７】

実施例８３

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－フルオロベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthes

izer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として６７％の収率で得た。

【０４２８】

融点：２６７℃（分解）。

【０４２９】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.67, 1.9 Hz), 7.45 (tr, 1H, J = 7.91, 7.54 Hz), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.14 (br s, 1H), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H)。

【０４３０】

実施例８４

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，４－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び３，４－ジクロロベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として５２％の収率で得た。

【０４３１】

融点：１８３℃（分解）。

【０４３２】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.88 (br s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.57 (dd, 2H, J = 8.67, 1.9 Hz), 7.45 (tr, 1H, J = 7.91, 7.54 Hz), 7.21 (tr, 1H, J = 7.53, 7.0 Hz), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H)。

【０４３３】

実施例８５

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－｛４－［４－（ジフルオロメトキシベンジル）］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－ジフルオロメトキシベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として３７％の収率で得た。

【０４３４】

融点：１８４℃（分解）。

【０４３５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.77-7.66 (m, 4H), 7.57 (dd, 1H, J = 8.67, 1.9 Hz), 7.45 (tr, 1H, J = 7.91, 7.54 Hz), 7.21 (m, 4H), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H)。

【０４３６】

実施例８６

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びシクロヘキサンカルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley s

ynthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ(ISCO)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として４８％の収率で得た。

【０４３７】

融点：２７１℃（分解）。

【０４３８】

$^1$H NMR (DMSO-d6 + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.54 Hz,), 7.74-7.68 (tr, 2H, J = 9.42, 8.66 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 8.17, 1.88 Hz), 7.48 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.22 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 51.4 Hz), 4.69 (m, 2H), 3.90-3.10 (m, 10H), 2.97 (d, 2H, J = 5.1 Hz), 1.85-1.55 (m, 6H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H)。

【０４３９】

実施例８７

（±）－１－［４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として４９％の収率で得た。

【０４４０】

融点：１９９℃（分解）。

【０４４１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.68 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.046 (s, 2H), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 5.6, 1.8 Hz), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０４４２】

実施例８８

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－メトキシベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－メトキシベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として６８％の収率で得た。

【０４４３】

融点：２１２℃（分解）。

【０４４４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.68 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 4H), 7.24 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 6.9 (d, 2H, J = 8.28 Hz), 4.4-4.2 (br s, 2H), 4.12 (dd, 1H, J = 5.6, 1.8 Hz), 3.52-2.93 (m, 15H).

実施例８９

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－トリフルオロメ

チルメチルベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として６１％の収率で得た。

【０４４５】

融点：１７７℃（分解）。

【０４４６】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.80-7.65 (m, 6H), 7.57-7.44 (d, 1H, J = 8.67 Hz), 7.50-7.44 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.20 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 4.4-4.2 (br s, 3H), 3.52-2.93 (m, 12H)。

【０４４７】

実施例９０

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３，５－ジクロロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び３，５－ジクロロベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として５５％の収率で得た。

【０４４８】

融点：２５９℃（分解）。

【０４４９】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.57 (dd, 2H, J = 8.67, 1.9 Hz), 7.45 (tr, 1H, J = 7.91, 7.54 Hz), 7.21 (tr, 1H, J = 7.53, 7.0 Hz), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H)。

【０４５０】

実施例９１

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－tert－ブチルベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－tert－ブチルベンズアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として４９％の収率で得た。

【０４５１】

融点：２５０℃（分解）。

【０４５２】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.72-7.65 (tr, 2H, J = 8.66 Hz), 4H), 7.57-7.44 (m, 6H), 7.21 (tr, 1H, J = 7.53, 7.0 Hz), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H), 1.27 (s, 9H)。

【０４５３】

実施例９２

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び２－フルアルデヒド(2-furaldehyde)から出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley sy

nthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を黄色固体として３４％の収率で得た。

【０４５４】

融点：２４８℃（分解）。

【０４５５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 7.22 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 6.68 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H)。

【０４５６】

実施例９３

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び５－メチル－２－フルアルデヒド(5-methyl-2-furaldehyde)から出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として６７％の収率で得た。

【０４５７】

融点：２４０℃（分解）。

【０４５８】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.66 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 7.22 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 6.68 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 4.40 (br s, 3H), 3.64-3.28 (m, 12H), 2.26 (s, 3H)。

【０４５９】

実施例９４

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びピリジン－２－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を淡ベージュ色固体として６８％の収率で得た。

【０４６０】

融点：２４０℃（分解）。

【０４６１】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.71 (d, 1H, J = 4.15 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 8.09 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 7.74 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.47 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.22 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 4.40 (br s, 3H), 4.12 (br s, 2H), 3.64-3.28 (m, 10H)。

【０４６２】

実施例９５

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びニコチンアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として７３％の収率で得た。

【０４６３】

融点：１８３℃（分解）。

【０４６４】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 1.13 Hz), 8.19 ( d, 1H J = 7.92 Hz), 7.90 (tr, 1H, J = 6.79, 6.4 Hz), 7.70 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.20 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 4.41-4.29 (br s, 7H), 3.64-3.28 (m, 8H)。

【０４６５】

実施例９６

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－ピリジン－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びイソニコチンアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を淡ベージュ色固体として８７％の収率で得た。

【０４６６】

融点：１７０℃（分解）。

【０４６７】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.87 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 1.89 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 7.99 (m, 2H), 7.39-7.53(m, 3H), 7.47 (tr, 1H, J = 7.53 Hz), 7.20 (tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 4.41-4.29 (br s, 7H), 3.64-3.28 (m, 8H)。

【０４６８】

実施例９７

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びキノリン－２－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を橙色固体として６７％の収率で得た。

【０４６９】

融点：１６７℃（分解）。

【０４７０】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.70-7.6 (m, 10H), 7.6-7.4 (m, 2H), 7.20 ( tr, 1H, J = 7.53, 7.16 Hz), 4.41-4.29 (br s, 5H), 3.64-3.28 (m, 10H)。

【０４７１】

実施例９８

（±）－１－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－フリル－４－ブロモメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び４－ブロモ－２－フ

ルアルデヒド(4-bromo-2-furaldehyde)から出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として６８％の収率で得た。

【０４７２】

融点：２４５℃（分解）。

【０４７３】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.53 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (tr, 1H, J = 7.15 Hz), 7.20 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 6.83 (s, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.09(m, 6H), 3.62-3.10 (br m, 7H)。

【０４７４】

実施例９９

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（１－ナフチルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び１－ナフトアルデヒド(1-naphtaldehyde)から出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として２５％の収率で得た。

【０４７５】

融点：１８５℃（分解）。

【０４７６】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$, 300 MHz) δ 8.38 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 8.03 (br s, 2H), 7.8 7.44 (m, 8H), 7.20(tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 4.39-3.0 (br m, 15H)。

【０４７７】

実施例１００

（±）－１－｛４－［（６－ブロモ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び６－ブロモ－１，３－ジオキソール－５－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として５８％の収率で得た。

【０４７８】

融点：２６５℃（分解）。

【０４７９】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$ 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.89 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 7.70 (br tr, 2H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.49 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.38 (br s, 1H), 7.30 (s. 1H), 7.20(tr, 1H, J = 7.54 Hz), 6.11 (s, 2H), 4.40 (br s, 3H), 4.09 (br s, 5H), 3.62-3.14 (m, 7H)。

【０４８０】

実施例１０１

（±）－１－｛４－［（６－クロロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝－３－（３－ブロモ－カルバゾール－９－イル）プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及び６－クロロ－１，３－ジオキソール－５－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として８２％の収率で得た。

【０４８１】

融点：２７３℃（分解）。

【０４８２】

$^1$H NMR (DMSO- $d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.89 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.91 Hz), 7.70 (br tr, 2H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.49 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.38 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20(br s, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.40 (br s, 3H), 4.09 (br s, 5H), 3.62-3.14 (m, 7H)。

【０４８３】

実施例１０２

（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１７及び１－（４－フルオロベンジル）ピペラジンから出発し、表題化合物の塩酸塩を白色固体として、２７％の収率で得た。

【０４８４】

融点：２５８．３℃（分解）。

【０４８５】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.26 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.54 Hz), 7.73-7.61 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 4.40 (br s, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.46-3.30 (m, 12H)。

【０４８６】

実施例１０３

（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１７から出発し、表題化合物の塩酸塩を白色固体として、５７％の収率で得た。

【０４８７】

融点：２５０．７℃（分解）。

【０４８８】

$^1$H NMR (DMSO-d6 + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.26 (d, 1H, J = 1.84 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 7.53 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (tr, 2H, J = 7.53, 7.14 Hz), 4.42 (br s, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.75-2.80 (m, 18H)。

【０４８９】

実施例１０４

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（３－ピペリジン－１－イル－プロピル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例１の製造で使用した方法と同じであるが、３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール、中間体１８及び水素化ナトリウムから出発し、６０℃で１６時間加熱し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色泡状物として得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を

ベージュ色固体として５３％の収率で得た。

【０４９０】

融点：２６７℃（分解）。

【０４９１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.45 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.60 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 4.4-4.3 (m, 3H), 3.5-2.6 (m, 18H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.3 (m, 2H)。

【０４９２】

実施例１０５

（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－３－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール

水素化ナトリウム（０．０２６ｇ、０．６０ｍｍｏｌ、ミネラルオイル中に５５％）の溶液を、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３－クロロ－９Ｈ－カルバゾール（０．１００ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）に加えた。室温で３０分撹拌後、無水ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の（±）－３－ニトロ－ベンゼンスルホン酸オキシラニルメチルエステルの溶液を加えた。室温で９０分撹拌後、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－シクロヘキシルピペラジン（０．２５ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液をさらに加えた。得られた混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を食塩水（１５ｍＬ）で失活させ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ＋２ｘ２５ｍＬ）で抽出した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下で溶媒留去し、粗化合物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（８／１）及び（４／１）を溶離溶媒として使用して、３ｘ２４ｃｍ$^2$ＳｉＯ$_2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。精製したこの化合物（０．０８８ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、４１％）の溶液を、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）で処理して、表題化合物の塩酸塩（０．０８５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を白色粉末として、３４％の収率で得た。

【０４９３】

融点：３１６℃（分解）。

【０４９４】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + MeOD-$d_4$ (35:1), 300 MHz) δ 8.25 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 7.9, 7.5 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 7.9, 7.5 Hz), 4.42 (br s, 3H), 4.20-3.10 (m, 11H), 2.06 (br d, 2H, J = 9.4 Hz), 1.81 (br d, 2H, J = 12.1 Hz), 1.59 (br d, 1H, J = 11.7 Hz), 1.50-1.00 (m, 5H)。

【０４９５】

実施例１０６

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（キノリン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例４７の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例９及びキノリン－４－カルボキシアルデヒドから出発し、パラレル・ラドレー・シンセサイザー(parallel Radley synthesizer)（０．２１ｍｍｏｌスケール）及びパラレル・フラッシュ精製(parallel flash purification)（イスコ・デバイス(ISCO device)）を使用し、オイル状化合物を得た。メタノール中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物の塩酸塩を淡黄色固体として７３％の収率で得た。

【０４９６】

融点：１９２℃（分解）。

【０４９７】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $CD_3OD$, 300 MHz) δ 9.221 (d, 1H, J = 5.28 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 8.29 Hz), 8.37 (br s, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 7.53 Hz), 8.07 (m, 2H), 7.89 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.71 (tr, 2H, J = 9.05, 8.66 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.67 Hz), 7.46 (tr, 1H, J = 7.54 Hz), 7.24 (tr, 1H, J = 7.54, 7.16 Hz), 4.99 (br s, 5H), 3.48-2.93 (m, 10H).

$C_{29}H_{29}BrN_4O.2HCl.2.1H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 54.41; H, 5.54; N, 8.75;
分析値： C, 54.45; H, 5.41; N, 8.64%。

【０４９８】

実施例１０７

（±）－４－［３－（３－クロロカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１７及び３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、フラッシュクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色固体として、８５％の収率で得た。

【０４９９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.13-7.92 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 3H), 7.34-7.16 (m, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 4.17-3.94 (1H, m), 3.9-3.6 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 2.8-2.36 (m, 4H), 1.72-1.49 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.05-0.8 (m, 6H).

実施例１０８

（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）アセトン

－７８℃で、無水ＤＣＭ（２ｍＬ）中のシュウ酸クロライド（２８μＬ、０．３２８ｍｏｌ）の溶液を、無水ＤＭＳＯ（４３μＬ、０．６１３ｍｍｏｌ）で処理した。－７８℃で１５分間撹拌後、無水ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の実施例７６（０．０７８ｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、４０分間、－７８℃で撹拌し、ＴＥＡ（１２５μＬ）をニートで加えた。１０分後、反応混合物を－３０℃まで昇温した。－３０℃で１時間撹拌後、反応混合物を水（１５ｍＬ）で失活させた。ＤＣＭ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で溶媒留去して、黄色オイルを得た。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００／５）混合物、さらに（１００／３）を溶離溶媒として使用し、３ｘ２５ｃｍ$^2$ ＳｉＯ$_2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで、表題化合物を淡黄色泡状物（０．０４５ｇ）として、５８％の収率で得た。
ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（ジエチルエーテル中に１Ｍ）をゆっくり加えて、表題化合物の塩酸塩を白色粉末として得た。

【０５００】

融点：２２０℃（分解）。

【０５０１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + MeOD-$d_4$ (35:1), 300 MHz) δ 8.34 (br. s, 2H), 7.60 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.48 (br. d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.55 (br. s, 2H), 4.31 (br. s, 2H), 3.60 (br. s, 2H), 3.32 (br. s, 6H), 2.96 (br. s, 2H), 1.90-1.53 (m, 6H), 1.31-1.07 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

【０５０２】

実施例１０９

（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）アセトン

実施例１０８の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例４５から出発して、表題化合物の塩酸塩を白色固体として、６４％の収率で得た。

【０５０３】

融点：２６１℃（分解）。

【０５０４】

$C_{26}H_{31}Br_2N_3O.2HCl.0.7H_2O$に対する元素分析：
計算値： C, 48.27; H, 5.36; N, 6.50;
分析値： C, 48.29; H, 5.50; N, 6.47%:。

【０５０５】

実施例１１０

（±）－１－（３，６－ジクロロカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－３，６－ジクロロ－９－（オキシラン－２－イルメチル）－９Ｈ－カルバゾールから出発し、表題化合物の塩酸塩を白色固体として、３０％の収率で得た。

【０５０６】

融点：２５３℃（分解）。

【０５０７】

$C_{22}H_{32}Cl_2N_4O_2 \cdot 3HCl \cdot 0.3H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 49.53; H, 5.92; N, 9.24;

分析値： C, 49.56; H, 5.91; N, 9.19%。

【０５０８】

実施例１１１

（±）－１－［４－（シクロヘキシルメチル）ピペラジン－１－イル］－３－（３－フェニルカルバゾール－９－イル）アセトン

実施例１０８の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例６８から出発し、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として、７６％の収率で得た。

【０５０９】

融点：２３１℃（分解）。

【０５１０】

$C_{32}H_{37}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$に対する元素分析：

計算値： C, 68.66; H, 7.17; N, 7.51;

分析値： C, 68.69; H, 7.01; N, 7.47%。

【０５１１】

実施例１１２

（±）－１－（３－ブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－エチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例１０５の製造で使用したものと同じ方法であるが、３－ブロモ－９Ｈ－カルバゾール及び４－（２－ピペラジン－１－イルエチル）モルホリンから出発し、表題化合物の塩酸塩を白色粉末として、３８％の収率で得た。

【０５１２】

融点：２４８℃（分解）。

【０５１３】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + MeOD-$d_4$ (35:1), 300 MHz) δ 8.39 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.56 (br d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 7.9, 7.5 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 4.42 (m, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.75-2.70 (m, 18H)。

【０５１４】

実施例１１３

（±）－１－（３－クロロ－カルバゾール－９－イル－）－３－（３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１７及び２，６－ジメチルピペラジンから出発して、表題化合物の塩酸塩をベージュ色固体として、９９％の収率で得た。

【０５１５】

融点：６５℃（分解）。

【０５１６】

$^1$H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.11-7.96 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 1H), 5.50 (br s, 2H), 4.34 (dd, 2H, J = 4.90, 2.26 Hz), 4.25-4.14 (m, 1H), 2.97-2.69 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 1.87 (t,1H, J = 10.36 Hz), 1.

55 (t, 1H, J= 10.17 Hz), 0.99 (dd, 6H, J = 5.84, 0.94 Hz)。

【０５１７】

実施例１１４

（±）－１－（３－クロロカルバゾール－９－イル－）－３－（２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－２－オール

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、実施例１０７から出発して、表題化合物を８４％の収率で、ベージュ色粉末として得た。

【０５１８】

融点：２０４℃（分解）。

【０５１９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.10-7.99 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.37 (br s, 2H), 4.31 (dd, 2H, J = 5.46, 2.07 Hz), 4.15-4.00 (m, 1H), 2.91-2.61 (m, 3H), 2.6-2.32 (m, 5H), 0.91 (dd, 6H, J = 16.6, 5.65 Hz)。

【０５２０】

実施例１１５

（±）－１－（３，６－ジブロモ－カルバゾール－９－イル－）３－ピペラジン－１－イルプロパン－２－アミン

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－アミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発し、表題化合物を９９％の収率で、無色オイルとして得た。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物を塩酸塩として、ベージュ色粉末として得た。

【０５２１】

融点：２３６℃（分解）。

【０５２２】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + MeOD-$d_4$ (35:1), 300 MHz) δ 8.45 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.59 (dd, 2H, J = 8.7, 1.5 Hz), 4.59 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.80-2.45 (m, 6H)。

【０５２３】

（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－アミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルは、無水ＴＭＯＦ（１ｍＬ）中の実施例７９（０．０５ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の溶液を、アンモニア（１．８ｍＬ、１，４－ジオキサン中に０．５Ｍ）で処理することで得られた。得られた混合物を６０℃で３時間撹拌し、次に１０℃でＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びＮａＢＨ$_4$（０．１２ｇ）を加えた。室温で１５時間撹拌後、反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５ｍＬ）で失活させ、ジエチルエーテル（３ｘ２５ｍＬ）で抽出した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下で溶媒留去し、粗化合物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（２５％水溶液）（１００／１０／１．２５）を溶離液として使用した２ｘ２０ｃｍ$^2$のＳｉＯ$_2$のカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－アミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステル（０．０２９ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、５８％収率）を黄色オイルとして得た。

【０５２４】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.09 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 7.52 (dd, 2H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 14.7, 4.5 Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 14.7, 7.9 Hz), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.37 (m, 6H), 1.46 (br. s, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【０５２５】

実施例１１６

（±）－Ｎ－ベンジル－Ｎ－［２－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－１－

（ピペラジン－１－イルメチル）エチル］アミン

実施例３の製造で使用したものと同じ方法であるが、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ベンジルアミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから出発して、表題化合物を８５％の収率で、無色オイルとして得た。。ＤＣＭ中の当該化合物の溶液に、ＨＣｌ（１Ｍ）をゆっくり添加して、表題化合物を塩酸塩として、ベージュ色粉末として得た。

【０５２６】

融点：２１８℃（分解）。

【０５２７】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.52 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.66 (dd, 2H, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.52 (m , 2H), 7.43 (m, 3H), 5.00 (dd, 1H , J = 15.1, 4.9 Hz), 4.84 (dd, 1H, J = 15.1, 8.9 Hz), 4.30 (br s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, J = 13.6, 8.1 Hz), 2.72 (br s, 4H), 2.45-2.15 (m, 5H)。

【０５２８】

（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ベンジルアミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルは、無水ＴＭＯＦ（１ｍＬ）中の実施例７９（０．０５ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の溶液を、ベンジルアミン（０．１００ｍＬ）とともに６０℃で３時間処理することで得られた。ＭＳ観察は、イミン中間体の生成を示した。次に室温でＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び$NaBH_4$（０．１２０ｇ）を加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５ｍＬ）で失活させた。ジエチルエーテル（３ｘ２５ｍＬ）で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で溶媒留去し、$Et_2O$／ＭｅＯＨ（１００／５）を溶離液として使用したフラッシュクロマトグラフィー（$SiO_2$，２ｘ１６ｃｍ$^2$のカラム）により、（±）－４－［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ベンジルアミノプロピル］－ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルを黄色オイルとして５５％の収率で得た。

【０５２９】

$^1$H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 7.53 (dd, 2H, J = 8.9, 1.8 Hz), 7.26 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H, J = 14.7, 6.2 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 14.7, 6.1 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.31 (m , 4H), 3,19 (m, 1H), 2.42 (dd, 1H, J = 12.2, 9.2 Hz), 2.17 (m, 5H), 2.04 (br. s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【０５３０】

実施例１１７

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例７３の製造で使用したものと同じ方法であるが、中間体１５及び４－（ピペラジン－１－イルアセチル）モルホリンから出発して、表題化合物の塩酸塩を白色粉末（０．１３７ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）として、８１％の収率で得た。

【０５３１】

融点：２５５℃（分解）。

【０５３２】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$ + $D_2O$, 300 MHz) δ 8.41 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.58 (dd, 2H, J = 8.7, 1.5 Hz), 4.33 (m, 3H), 4.02 (br. s, 2H), 3.76 (m, 8H), 3.55 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.34 (m, 4H)。

【０５３３】

実施例１１８

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛［４－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）メチル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の実施例５（０．０４０ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）の溶液を、８－ブロモ－メチル－４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン（ＢＯＤＩＰＹ　４９３／５０３　メチルブロマイド）（０．０１ｇ、１当量）及びＤＩＥＡ（１４．９μＬ）で処理した。反応混合物は、暗所に保管し、室温で２日間撹拌した。溶媒を留去後、粗化合物は、２ｘ２４ｃｍ$^2$の$SiO_2$のカラム及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ／$NH_3$（２５％水溶液）（９０／１／０．１）を溶離溶媒として使用したフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（Ｒｆ＝０．２４）を赤色固体として、９５％の収率で得た。

【０５３４】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：７２６．２。

【０５３５】

ＨＰＬＣ（Ｃ８ウォーターズ・シンメトリー・カラム（商標）、４．６ｘ５０ｍｍ$^2$、２５４ｎｍ、２ｍＬ／ｍｉｎ、０．１％ＴＦＡでグラジエント(gradient)したＡＣＮ／$H_2O$）：６．２６ｍｉｎのリテンションタイム。

【０５３６】

実施例１１９

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチルアセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例１１８の製造で使用したものと同じ方法であるが、Ｎ－［（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－３－イル）メチル］ヨードアセトアミド（ＢＯＤＩＰＹ　ＦＬ　$C_1$－ＩＡ）から出発して、表題化合物（Ｒｆ＝０．４５，$SiO_2$，ＡＣＮ／$NH_3$（２５％水溶液）（１２／１））を赤色固体として、８４％の収率で得た。

【０５３７】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：７５７．２

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：７５５．０

ＨＰＬＣ（Ｃ８ウォーターズ・シンメトリー・カラム（商標）、４．６ｘ５０ｍｍ$^2$、２５４ｎｍ、２ｍＬ／ｍｉｎ、０．１％ＴＦＡでグラジエント(gradient)したＡＣＮ／$H_2O$）：５．４７ｍｉｎのリテンションタイム。

【０５３８】

実施例１２０

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－［４－（Ｎ－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）アセトアミド）ピペラジン－１－イル］プロパン－２－オール

実施例１１８の製造で使用したものと同じ方法であるが、Ｎ－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－２－イル）ヨードアセトアミド（ＢＯＤＩＰＹ　５０７／５４５ＩＡ）から出発して、表題化合物（Ｒｆ＝０．３２，$SiO_2$，ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／$NH_3$（２５％水溶液）（９０／７／１））を赤色固体として、６８％の収率で得た。

【０５３９】

ＦＩ－ＭＳ（ターボ・スキャン）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：７６９．４

ＨＰＬＣ（Ｃ８ウォーターズ・シンメトリー・カラム（商標）、４．６ｘ５０ｍｍ$^2$、２５４ｎｍ、２ｍＬ／ｍｉｎ、０．１％ＴＦＡでグラジエント(gradient)したＡＣＮ／$H_2O$）：５．６４ｍｉｎのリテンションタイム。

【０５４０】

実施例１２１

（±）－４－［（｛［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝アセチル）アミノ］－２－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）安息香酸

実施例１１８の製造で使用したものと同じ方法であるが、２－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－３Ｈ－キサンテン－９－イル）－４－［（ヨードアセチル）アミノ］安息香酸から出発して、ＨＰＬＣ精製後（ウォーターズ・ノバーパック　ＨＲ　Ｃ１８カラム（商標）、２５ｘ１００ｍｍ$^2$、６μＭ、６０オングストローム、３０ｍＬ／ｍｉｎ、０．１％ＴＦＡでグラジエント(gradient)したＡＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、２５４ｎｍ、５．１ｍｉｎのリテンションタイム）、表題化合物を橙色粉末として、９０％の収率で得た。

【０５４１】

融点：１０７℃。

【０５４２】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：８５３．２。

【０５４３】

実施例１２２

（±）－４－（｛［３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－２－ヒドロキシプロピル］ピペラジン－１－イル｝メチル）－６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オン

実施例１１８の製造で使用したものと同じ方法であるが、４－（ブロモメチル）－６，７－ジメトキシ－２Ｈ－クロメン－２－オンから出発して、ＨＰＬＣ精製後（ウォーターズ・ノバーパック　ＨＲ　Ｃ１８カラム（商標）、２５ｘ１００ｍｍ$^2$、６μＭ、６０オングストローム、３０ｍＬ／ｍｉｎ、０．１％ＴＦＡでグラジエント(gradient)したＡＣＮ／$Ｈ_2Ｏ$、２５４ｎｍ、５．２ｍｉｎのリテンションタイム）、表題化合物を黄色粉末として、３２％の収率で得た。

【０５４４】

融点：１１２℃。

【０５４５】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：６８３．８。

【０５４６】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：６８６．２。

【０５４７】

$Ｃ_{31}Ｈ_{33}Ｂｒ_2Ｎ_3Ｏ_5$．２（$Ｃ_2Ｆ_3Ｏ_2$）に対する元素分析：

計算値：　C, 46.02; H, 3.64; N, 4.60;

分析値：　C, 46.01; H, 3.69; N, 4.68%。

【０５４８】

実施例１２３

（±）－１－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－３－｛４－［３－（４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－イル）－プロピオニル］ピペラジン－１－イル｝プロパン－２－オール

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の実施例５（０．０１７ｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の溶液を、４，４－ジフルオロ－１，３，５，７－テトラメチル－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－ｓ－インダセン－８－プロピオン酸スクシンイミジルエステル（ＢＯＤＩＰＹ　４９３／５０３，ＳＥ）（０．０１５ｇ、１当量）で処理した。得られた溶液を、暗所に保管し、室温で３時間撹拌した。溶媒の留去後、粗化合物をプレパラティブＨＰＬＣ（ウォーターズ・ノバ・パック　ＨＲＣ１８カラム（商標）、６μＭ、２５ｘ１００ｍｍ$^2$、５．９ｍｉｎのリテンションタイム、$Ｈ_2Ｏ$／ＡＣＮ／ＴＦＡ（０．１％）グラジエントを使用）により精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として、オレンジ粉末として、９５％の収率で得た。

【０５４９】

融点：１６０℃。

【０５５０】

ＦＩ－ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：７７０．２。

【０５５１】

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, 300 MHz) δ 9.67 (br s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.72-7.54 (m, 4H), 6.24 (s, 2H), 6.04-5.84 (br s, 1H), 4.5-4.3 (m, 4H), 4.14-3.88 (m, 1H), 3.32-3.12 (m, 6H), 3.4-2.83 (m, 3H), 2.82-2.55 (m, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.36 (s, 6H)。

【０５５２】

実施例１２４

（±）－１－［４－（４－ニトロ－２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－７－イル）－ピペラジン－１－イル］－３－（３，６－ジブロモカルバゾール－９－イル）－プロパン－２－オール

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の実施例５（０．０６０ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）の溶液を、４－フルオロ－７－ニトロ－ベンズ－２－オキサ－１，３－ジアゾール（０．０２４ｇ、１当量）で処理した。得られた溶液を、暗所に保管し、室温で２時間撹拌した。溶媒の留去後、粗化合物をプレパラティブＨＰＬＣ（ウォーターズ・ノバ・パック　ＨＲＣ１８カラム（商標）、６μＭ、２５ｘ１００ｍｍ$^2$、５．５２ｍｉｎのリテンションタイム、$H_2O$／ＡＣＮ／ＴＦＡ（０．１％）グラジエントを使用）により精製して、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として、オレンジ色粉末で、８７％の収率で得た。

【０５５３】

融点：２４７℃。

【０５５４】

ＦＩ－ＭＳ（ターボ・イオン）：ポジティブモードで測定したｍ／ｚ：６３１．２。

【０５５５】

ＦＩ－ＭＳ（ターボ・イオン）：ネガティブモードで測定したｍ／ｚ：６２９．０。

【０５５６】

実施例１２５：医薬組成物の製造

以下の配合例は、式（Ｉ）で表されるカルバゾール誘導体を含む本発明の代表的な医薬組成物を示す。本発明は、しかしながら、以下の医薬組成物に限定されない。

【０５５７】

配合１－錠剤

式（Ｉ）の化合物を乾燥粉末として、乾燥ゼラチンバインダーと約１：２の重量比で混合した。少量のステアリン酸マグネシウムを滑剤として加えた。当該混合物を錠剤プレスで２４０～２７０ｍｇの錠剤（錠剤当たり、式（Ｉ）で表される活性なカルバゾールのピペラジン誘導体が８０～９０ｍｇ）に成形した。

【０５５８】

配合２－カプセル

式（Ｉ）の化合物を乾燥粉末として、でんぷん賦形剤と、１：１の重量比で混合した。当該混合物を２５０ｍｇカプセル中に充填した（カプセル当たり、式（Ｉ）で表される活性なカルバゾールのピペラジン誘導体が１２５ｍｇ）。

【０５５９】

配合３－液体

式（Ｉ）の化合物（１２５０ｍｇ）、スクロース（１．７５ｇ）及びキサンタンガム（４ｍｇ）を混合し、Ｎｏ．１０メッシュのＵ．Ｓ．シーブ(sieve)を通して、次に微結晶(microcrystalline)セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム塩（１１：８９、５０ｍｇ）のあらかじめ作っておいた水溶液と混合した。安息香酸ナトリウム（１０ｍｇ）、香味料、及び着色料を水で希釈し、撹拌しながら加えた。充分な量の水を続いて加え、全体の体積を５ｍＬにした。

【０５６０】

配合４－錠剤

式（Ｉ）の化合物を、乾燥粉末として、乾燥ゼラチン粉末と約１：２の重量比で混合した。少量のステアリン酸マグネシウムを滑剤として加えた。当該混合物を錠剤プレスで４５０～９００ｍｇの錠剤（錠剤当たり、式（Ｉ）で表される活性なカルバゾールのピペラジン誘導体が１５０～３００ｍｇ）に成形した。

【０５６１】
配合５－注射剤
式（Ｉ）の化合物を、緩衝された滅菌した食塩水の注射可能な水媒体に、約５ｍｇ／ｍｌの濃度になるように溶かした。
【０５６２】
以下に、本発明をいくつかの例によって説明するが、本発明の範囲を制限するものとしてみるべきではない。
【０５６３】
実施例１２６：生物学的試験
ａ）　組み替えＢａｘの製造
カルボン酸末端から２０アミノ酸を欠失しているヒトＢａｘ－αをＧＳＴ融合蛋白質又はヒスチジン－標識タンパク質として、エスケリキア・コリ(Escherichia coli)中で発現させ、当該タンパク質を可溶な細胞分画から精製した。直ちに、当該ＧＳＴ－Ｂａｘ融合タンパク質を、グルタチオン－セファロースカラムに適用し、Ｂａｘは、トロンビン（０．６Ｕ／ｍＬ）での開裂によって遊離された。Ｂａｘは続いてヘパリン－セファロースで精製し、高速タンパク質液体クロマトグラフィー（ＦＰＬＣ）ＭｏｎｏＱにかけた。ヒスチジン－標識したＢａｘは、Ｎｉ－ニトリロ酢酸－アガロースカラムで精製し、ＦＰＬＣＭｏｎｏＱにかけた。
【０５６４】
ｂ）ミトコンドリアの単離
ミトコンドリアは、マウス肝細胞から分別遠心分離によって単離した。細胞はバウンスホモジナーザーで破壊し、懸濁液は、エッペンドルフ遠心分離機内で４℃において２，０００ｇで遠心分離した。この手順を、ほとんど全部の細胞が壊れるまで繰り返した。各ステップからの上清を集め、４℃で１０分間、１３，０００ｇで遠心分離をした。ペレットは、４０ｍＬのＭＢ緩衝液に再懸濁し、２分間、２，０００ｇで遠心分離した。上清を取り除き、４分間、１３ｋｇで遠心分離した。ミトコンドリアは、１３ｋペレット中に回収され、３０ＯＤ６００ｎｍ／ｍＬの密度で、ＭＢ緩衝液中に再懸濁した。
【０５６５】
ｃ）チトクロームｃ放出に対するインビトロ検定（Ｂａｘ活性化によって引き起こされるミトコンドリアチトクロームｃ放出）
マウス肝臓からのミトコンドリア（３０μｇ）を３０℃で２０分間、２００μＬの塩化カリウム緩衝液中での様々な化合物（５μＭ）の存在下で、２００ｎＭの組み替えＢａｘでインキュベートし、さらに、４℃、１３，０００ｇで４分間遠心分離した。１．５μｇのタンパク質に相当するミトコンドリアのペレットを、４～２０％のＴｒｉｓ－グリシンゲル（ＮＯＶＥＸ（商標））を使用して、ＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離し、チトクロームｃのそれらのそれぞれの含有量を、ポリクローナル抗チトクロームｃ抗体（１：２，５００に希釈）を使用したウエスタンブロッティングによって評価した。抗原－抗体複合体は、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ複合化ヤギ抗ウサギＩｇＧ及び化学蛍光増強検出試薬を使用して検出した。チトクロームｃバンドをスキャンし、バイオ－ラッド（ＧＳ－７００イメージング・デンシトメーター）（商標）を使用して、定量した。
【０５６６】
ｄ）　Ｂｉｄにより誘起されたＢａｘ活性化により誘発されたチトクロームｃの放出（Ｂｉｄにより誘起されたＢａｘ活性化により誘発されたミトコンドリア・チトクロームｃの放出）に対する、式（Ｉ）で表される化合物の効果
ミトコンドリアのチトクロームｃ放出を導く、Ｂｉｄが誘起するＢａｘの活性化に関して、マーチノウらによる記述が注目される。Martinouら、The Journal of Cell Biology, Vol.144, No.5, March 8, 1999, 891～901頁。ＨｅＬａ細胞から単離したミトコンドリアを３０℃で１５分間、１００μｌの塩化カリウム緩衝液中で、１０ｎＭの組み替えＢｉｄの存在下又は不存在下でインキュベートする。Ｂｉｄを添加する前に、様々な化合物を、５分間、あらかじめインキュベートする。インキュベーションに続いて、ミトコンドリア

は、４℃、１３，０００ｇで５分間遠心分離し、上清をチトクロムｃ分析のために集めた。チトクロムｃは、ウエスタンブロッティングによって検出した。チトクロムｃバンドをスキャンし、バイオ－ラッド（ＧＳ－７００イメージング・デンシトメーター）（商標）を使用して定量した。

【０５６７】

上に示した２つのインビトロ検定ｃ）及びｄ）は、ミトコンドリアのチトクロームｃ放出の決定を含むが、これらはウエスタンブロット分析を使用する免疫化学的方法に基づいている。これに代わり、当該定量的なチトクロムｃ測定は、以下の分光光度計測手段を使用することによって行うことも可能である：

Ｉ．　還元され及び酸化されたチトクロームｃの間の差を、２波長２ビーム分光光度計によって記録することにより；

ＩＩ．単離されたミトコンドリアからのチトクローム放出の迅速かつ定量的測定のために使用されている、チトクロームｃ（ε＝１００ｍＭ-1ｃｍ-1）のスペクトル中の相当強度γ又はソーレーピークを測定することにより。この手法は、チトクロームｃの放出の非常に簡便で、迅速及び信頼できる定量的な測定を可能にする。

【０５６８】

ｅ）交感神経細胞の培養及び生存検定（神経細胞の生存）

ラット新生仔（ｐ４）の上頸神経節（ＳＣＧ）からの交感神経細胞を分離し、ラットの尾コラーゲンでコートした４８ウェルのＭＴＴプレートに、１０４細胞／ｃｍ$^2$の密度でプレートし、５％のラット血清、０．７５ｇ／ｍｌのＭＧＦ　７Ｓ（ベーリンガーマンハイム・コープ．、インディアナポリス、インディアナ）及びアラビノシン１０５Ｍを含むライボビッツ培地中で培養した。プレーティング後４日で、式（Ｉ）で表されるカルバゾール阻害剤のピペラジン誘導体の存在下又は不存在下で、当該培養物を１０ｇ／ｍｌの抗ＮＧＦ抗体（ベーリンガーマンハイム・コープ、インディアナポリス、インディアナ）を含むが、ＮＧＦ又はアラビノシンを含まない培養液に晒すことによって、細胞死を誘起させた。細胞死誘起後２４時間で、当該培養物を１時間、３７℃で、０．５ｍｇ／ｍｌの３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロマイド（ＭＴＴ）中でのインキュベーションによって、細胞生存度の測定を行った。ＭＴＴ中でのインキュベーション後、細胞をＤＭＳＯ中に再懸濁し、９６ＭＴＴプレートに移し、細胞生存度を５９０ｎｍでの光学密度を測定することにより、細胞生存度を測定した。

【０５６９】

ｆ）生物学的結果－論考

式（Ｉ）でクレームしたカルバゾールのピリミジン誘導体の活性度を、上に記述したインビトロの生物学的検定を使用して評価した。代表的な値は、以下に示す表中に示した：

【０５７０】

【表１】

| 化合物 | Bidが誘導したBax活性化によって引き起こされたミトコンドリアチトクローム c 放出（阻害%）[a] | Bax活性化によって引き起こされたミトコンドリアチトクローム c 放出（阻害%）[b] | 神経細胞生存度[a]（%） |
|---|---|---|---|
| 23 | 68 | 51 | 45 |
| 27 | 88 | 40 | 40 |
| 32 | 98 | 43 | 30 |
| 45 | 37 | n.a.[c] | 60 |
| 60 | 60 | n.a.[c] | 40 |
| 62 | 99 | n.a.[c] | 30 |
| 73 | 74 | n.a.[c] | 30 |
| 80 | 73 | n.a.[c] | 20 |
| 110 | 87 | n.a.[c] | 30 |

a）化合物を10μMで試験
b）化合物を５μMで試験
c）n.a.＝データなし

【０５７１】
試験した化合物は、実施例１～１２４に記載したものの中にあり、それらの名称は実施例に由来する。列２及び３に、上で示した値は、対応する試験化合物を使用したことによるミトコンドリアのチトクローム c 放出の阻害（%）を示す。
【０５７２】
上記の表から、式（Ｉ）で表される試験化合物がチトクローム c の放出の阻害に顕著な効

果を有すること、が導かれる。好ましい実施態様に従い、当該テストした式（Ｉ）の化合物は、２～５０μＭの濃度で、好ましくは５～２０μＭ、最も好ましくは５～１０μＭで試験した時に、少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも６０％のチトクロームｃ放出の阻害を示す。

【０５７３】

好ましい実施態様に従い、試験した化合物は、少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％の神経細胞生存比率を示す。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | |
|---|---|---|---|
| *A61P 9/00* | *(2006.01)* | A61P 9/00 | |
| *A61P 9/04* | *(2006.01)* | A61P 9/04 | |
| *A61P 9/10* | *(2006.01)* | A61P 9/10 | |
| *A61P 11/06* | *(2006.01)* | A61P 9/10 | 101 |
| *A61P 13/12* | *(2006.01)* | A61P 9/10 | 103 |
| *A61P 15/08* | *(2006.01)* | A61P 11/06 | |
| *A61P 25/00* | *(2006.01)* | A61P 13/12 | |
| *A61P 25/08* | *(2006.01)* | A61P 15/08 | |
| *A61P 25/14* | *(2006.01)* | A61P 25/00 | |
| *A61P 25/16* | *(2006.01)* | A61P 25/08 | |
| *A61P 25/28* | *(2006.01)* | A61P 25/14 | |
| *A61P 27/02* | *(2006.01)* | A61P 25/16 | |
| *A61P 29/00* | *(2006.01)* | A61P 25/28 | |
| *A61P 31/04* | *(2006.01)* | A61P 27/02 | |
| *A61P 31/18* | *(2006.01)* | A61P 29/00 | |
| *A61P 37/06* | *(2006.01)* | A61P 31/04 | |
| *A61P 43/00* | *(2006.01)* | A61P 31/18 | |
| *C07D 209/88* | *(2006.01)* | A61P 37/06 | |
| *C07D 401/12* | *(2006.01)* | A61P 43/00 | 105 |
| *C07D 405/12* | *(2006.01)* | C07D 209/88 | |
| *C07D 409/04* | *(2006.01)* | C07D 401/12 | |
| *C07D 409/12* | *(2006.01)* | C07D 405/12 | |
| *C07D 413/12* | *(2006.01)* | C07D 409/04 | |
| *C07D 417/12* | *(2006.01)* | C07D 409/12 | |
| | | C07D 413/12 | |
| | | C07D 417/12 | |

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100108903
弁理士 中村 和広
(74)代理人 100127085
弁理士 越阪部 倫子
(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美
(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則
(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74)代理人 100145436
弁理士 小池 慎太郎
(74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一
(74)代理人 100102990
弁理士 小林 良博
(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知

(74)代理人 100093665
弁理士 蛯谷 厚志
(72)発明者 アラジイ, セルジュ
フランス国, エフ－７４１００ ベトラズ－モントー, アレ デ ジョンキーユ, ３
(72)発明者 チャーチ, デニス
スイス国, セアッシュ－１２９１ コミュニュイ, セアッシュ. デ ビーニュ, ４
(72)発明者 アントンソン, ブルーノ
フランス国, エフ－０１２００ ビリア, ルート ドゥ セイッセ
(72)発明者 ボンブリュン, アニェ
フランス国, エフ－７４５６０ モンヌティエール－モルヌ, ルート デュ サレブ, １１５３
(72)発明者 ジェルベール, パトリック
スイス国, セアッシュ－１１３８ ビラール－スー－イエン, ルート ドゥ ラバイ
(72)発明者 マルティノー, ジャン－クロード
フランス国, エフ－０１１２０ ベルソンネ, シュマン ドゥ ラ プラレ

審査官 冨永 保

(56)参考文献 ソ連国特許発明第０１５８４３４１（ＳＵ, Ａ）
仏国特許発明第０１１６７５１０（ＦＲ, Ｂ１）

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