

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-502859

(P2009-502859A)

(43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/42 (2006.01)	C O 7 D 209/42	4 C O 5 O
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 7 1
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 6
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C 2 O 4
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 186 頁) 最終頁に続く		

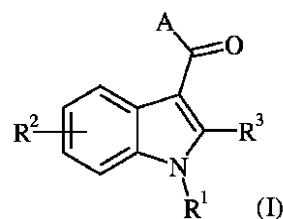
(21) 出願番号	特願2008-523320 (P2008-523320)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成18年7月19日 (2006.7.19)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064395		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02007/014851		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成19年2月8日 (2007.2.8)		グレンツァーヘルストラッセ124
(31) 優先権主張番号	05107044.9	(74) 代理人	100078662
(32) 優先日	平成17年7月29日 (2005.7.29)		弁理士 津国 肇
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100113653
(31) 優先権主張番号	05111072.4		弁理士 東田 幸四郎
(32) 優先日	平成17年11月22日 (2005.11.22)	(74) 代理人	100116919
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール-3-イル-カルボニル-ピペリジン及びピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、V1a受容体アンタゴニストとして作用し、そして式 (I) [式中、 $R^1 \sim R^3$ 基は、本明細書中と同義である] により表される、インドール-3-イル-カルボニル-ピペリジン及びピペラジン誘導体に関する。本発明は更に、このような化合物を含む薬剤組成物；月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対する医薬におけるこれらの使用；並びにこれらの製造方法に関する。

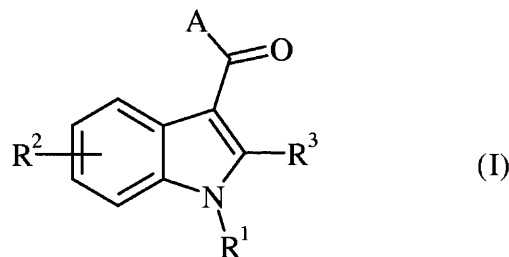


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

 R^1 は、Hであるか、又は

CN、 C_{1-6} -アルコキシ、OH、ハロ、若しくは NR^iR^{ii} により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

 C_{2-6} -アルキルであるか、又は

場合により1個以上のBによって置換されている、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

20

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R^1 及び R^3 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル(=O、C(O)O— C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい)を形成し；

30

R^2 は、1個以上のH、OH、ハロ、CN、ニトロ、 C_{1-6} -アルコキシ、—O— CH_2 — C_{2-6} -アルケニル、ベンジルオキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ 若しくはハロによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、あるいは

2個の R^2 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

 R^3 は、Hであるか、又は

Fであるか、又は

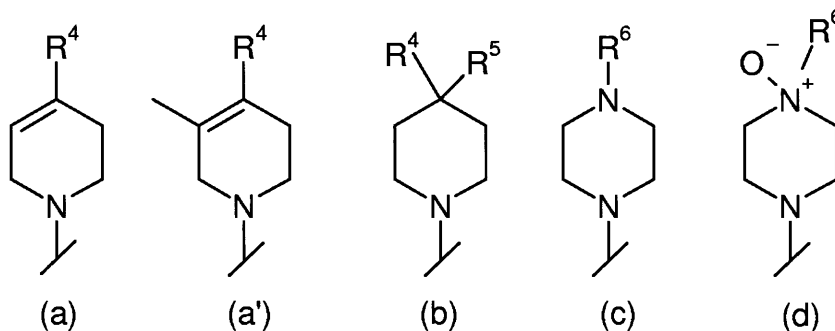
— $(CO)-R^c$ (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、— $(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$ 、— $(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである)であるか、又は

40

C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、—O(CO)— C_{1-6} -アルキル、又は—NH(CO) R^d (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

Aは、式(a)、(a')、(b)、(c)及び(d)：

【化 2】



10

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 は、 $-\text{NH}(\text{CO})R^e$ （式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである）であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、 CN であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、 CN 、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 NR^iR^{ii} 、 $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $\text{S}(\text{O})_2$ - C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であり；そして

20

R^5 は、 H 、 OH 、 CN 、 COOR^{iii} 又は $\text{CONR}^{iii}\text{R}^{iv}$ であり；

R^6 は、 C_{2-6} -アルキルであるか、又は

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$ （式中、 R^f は、アリール基（ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又は CN により置換されている）である）であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 CN 、ニトロ、 NR^iR^{ii} 、 $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 COOH 、 $\text{S}(\text{O})_2$ - C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であるか、又は

30

ベンジル（ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋により置換されている）であり；

B は、ハロ、 CN 、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、 CN 、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -フェニル、又は $(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -5員若しくは6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、 CN 、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、 CN 又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

40

R^i 及び R^{ii} は、 H 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル又は $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} は、 H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

m は、1～6であり；

n は、0～4である]で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

50

【請求項 2】

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

場合により1個以上のBによって置換されている、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

10

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、(CO)により置換されていてもよい、5員又は6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 が、1個以上のH、OH、ハロ、CN、ニトロ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ によって置換されている C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、— $O-CH_2-C_{2-6}$ -アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個の R^2 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

20

R^3 が、Hであるか、又は

ハロであるか、又は

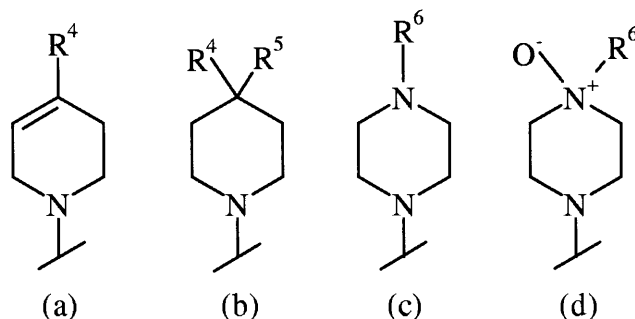
—(CO)— R^c (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、— $(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$ 、— $(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである)であるか、又は

C_{1-6} -アルキル若しくはアリール (場合により、ハロ、— $O(CO)-C_{1-6}$ -アルキル、又は— $NH(CO)R^d$ (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

30

Aが、式(a)、(b)、(c)及び(d)：

【化 3】



40

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、— $NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである)であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、CNであるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)

50

であり；そして

R^5 が、H、OH、CN、 $COOR^{iii}$ 又は $CONR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^6 が、 C_{1-6} -アルキルであるか、又は

-C(O)- R^f （式中、 R^f は、アリール基（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又はCNによって置換されている）である）であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN又はジオキソ橋によって置換されている）であり；

Bが、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、-C(O)O- C_{1-6} -アルキル、-C(O) NR^iR^{ii} 、-C(O)- C_{1-6} -アルキル、-S(O)₂- C_{1-6} -アルキル、-S(O)₂- NR^iR^{ii} 、($CR^{iii}R^{iv}$)_n-フェニル、又は($CR^{iii}R^{iv}$)_n-5員若しくは6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、-C(O)O- C_{1-6} -アルキル、-C(O)- NR^iR^{ii} 、-C(O)- C_{1-6} -アルキル、-S(O)₂- C_{1-6} -アルキル、-S(O)₂- NR^iR^{ii} よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ 、-(CO)O- C_{1-6} -アルキル、-C(O)- $NR^{iii}R^{iv}$ 、-C(O)- C_{1-6} -アルキル、-S(O)₂- C_{1-6} -アルキル又は-S(O)₂- $NR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である、請求項1記載の一般式(I)の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項3】

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

アリールであるか、又は

5員若しくは6員ヘテロアリールであるか、又は

スルホニルアリールであるか、又は

-(CH₂)_m- R^a （式中、 R^a は、 C_{3-6} -シクロアルキル、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリール（場合により、ハロ、CN、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、-C(O)O- C_{1-6} -アルキル及びフェニル（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）である）であるか、又は

-(CH₂)_m- NR^iR^{ii} であるか、又は

-(CH₂)_n-(CO)- R^b （式中、 R^b は、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルである）であり；

R^2 が、1個以上のH、ハロ、CN、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、-O-CH₂- C_{2-6} -アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個の R^2 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R^3 が、Hであるか、又は

ハロであるか、又は

-(CO)- R^c （式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは R^c は、

10

20

30

40

50

—(CH₂)_n—NRⁱRⁱⁱである)であるか、又は

C₁₋₆—アルキル若しくはアリール(場合により、—O(CO)—C₁₋₆—アルキル、又は—NH(CO)R^d(式中、R^dは、C₁₋₆—アルキル(場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいはR^dは、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール(場合により、ハロ、ニトロ、C₁₋₆—アルキル又はC₁₋₆—ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

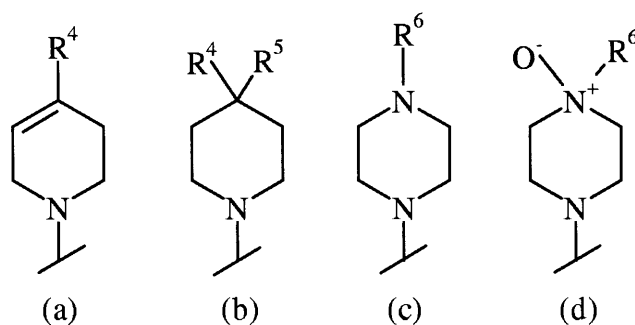
Rⁱ及びRⁱⁱが、H、C₁₋₆—アルキル又は—(CO)O—C₁₋₆—アルキルから独立に選択され；

mが、1～6であり；

nが、0～4であり；

Aが、式(a)、(b)、(c)及び(d)；

【化4】



で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R⁴が、—NH(CO)R^e(式中、R^eは、C₁₋₆—アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである)であるか、又は

アリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)であり；そして

R⁵が、H、OH又はCNであり；

R⁶が、C₁₋₆—アルキルであるか、又は

—C(O)—R^f(式中、R^fは、場合によりハロによって置換されているアリール基である)であるか、又は

アリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)である、請求項1又は2記載の式(I)の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項4】

R¹が、Hであるか、又は

NRⁱRⁱⁱにより置換されているC₁₋₆—アルキルであるか、又は

—(CH₂)_m—R^a(式中、R^aは、NRⁱRⁱⁱ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

—(CH₂)_n—(CO)—R^b若しくは—(CH₂)_n—(SO₂)—R^b(式中、R^bは、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、NRⁱRⁱⁱ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R¹及びR³が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル(=O、C(O)O—C₁₋₆—アルキル又はC₁₋₆—アルキルにより置換されていてもよい)を形成し；

R²が、1個以上のH、ハロ、C₁₋₆—アルキルであり；

10

20

30

40

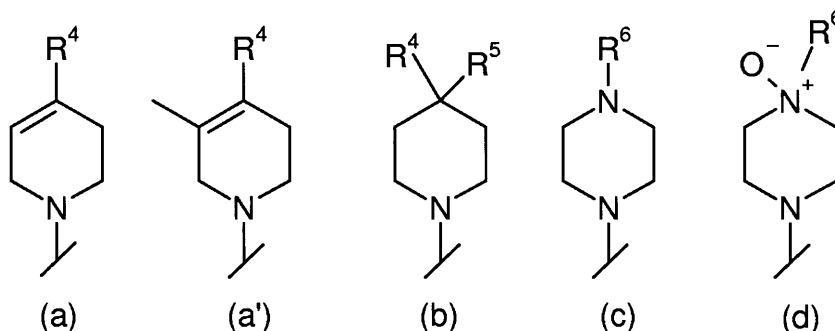
50

R^3 が、Hであるか、又は

C_{1-6} -アルキルであり；

Aが、式 (a)、(a')、(b)、(c) 及び (d)：

【化 5】



10

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、 $-NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである) であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；そして

20

R^5 が、H、OH、CNであり；

R^6 が、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；

Bが、ハロ、 C_{1-6} -アルキル (場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている)、 C_{1-6} -アルコキシであり；

30

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル又は $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である、請求項1～3のいずれか1項記載の一般式 (I) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 5】

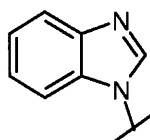
R^1 、 R^2 及び R^3 が、同時にHではない、請求項1～4のいずれか1項記載の一般式 (I) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 6】

40

R^4 が、場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている、下記式：

【化 6】



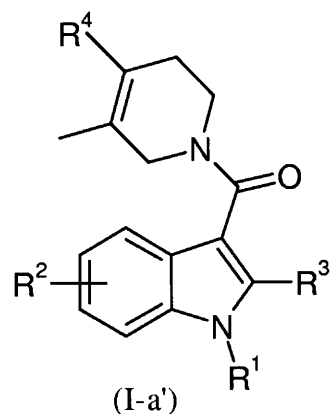
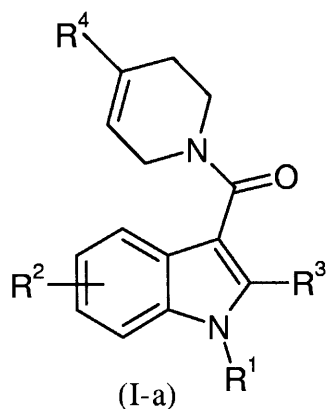
50

で示される基ではない、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-a) 又は (I-a') :

【化 7】



10

[式中、 $R^1 \sim R^4$ は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である] で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

20

【請求項 8】

R^1 が、H又は $-(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、アリールであり、そしてmは、1～6である) であり；

R^2 が、1 個以上のH又はハロであり；

R^3 が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^4 が、アリール (場合により、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている) である、請求項 7 記載の式 (I-a) 又は (I-a') の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 9】

下記：

30

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

40

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；及び

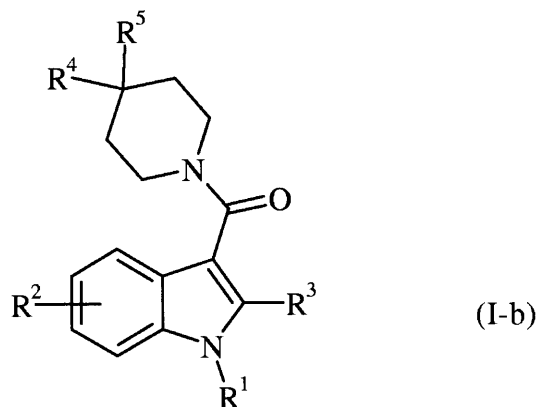
(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (5-メチル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン

よりなる群から選択される、請求項 1 記載の式 (I-a) 又は式 (I-a') の化合物。

【請求項 10】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-b) :

【化 8】



10

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項と同義である〕で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 1 1】

R^1 が、Hであるか、又は

— $(CH_2)_m - R^a$ (式中、 R^a は、 $NR^i R^{ii}$ ；アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール (場合により、1 個以上のハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシによって置換されている) である) であるか、又は

20

— $(CH_2)_n - (CO) - R^b$ 若しくは — $(CH_2)_n - (SO_2) - R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 $NR^i R^{ii}$ ；5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール (場合により、1 個以上のハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシによって置換されている) である) であるか、あるいは

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル ($C(O)O - C_{1-6}$ -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい) を形成し；

R^2 が、1 個以上の H、ハロ又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^3 が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^4 が、— $NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである) であるか、又は

30

アリール、ベンジル、アリールオキシ又は 9 員若しくは 10 員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；そして

R^5 が、H、OH又はCNであり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル— $NR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

m が、1 ～ 6 であり；

n が、0 ～ 4 である、請求項 10 記載の式 (I-b) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

40

【請求項 1 2】

下記：

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) — (4-フェニル-ピペリジン-1-イル) — メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) — [4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル] — メタノン；

2-{6-クロロ-3-[4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル} — N, N-ジメチル-アセトアミド；

2-{6-クロロ-3-[4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-

50

カルボニル] - インドール - 1 - イル} - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ;
 (6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4
 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 (6 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4
 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 (6 - クロロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4
 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 [6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール -
 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタ
 ノン ;

10

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カル
 ボニル] - インドール - 1 - イル } - 酢酸tert-ブチルエステル ;
 (6 - クロロ - 1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4
 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 [6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル
] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 [6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]
 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 -
 カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) -
 エタノン ;

20

[6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル
] - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボ
 ニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;
 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボ
 ニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノ
 ン ;

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル
] - インドール - 1 - イル } - 酢酸tert-ブチルエステル ;

30

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン
 - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;
 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペリジン
 - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;
 2 - { 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル]
 - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール -
 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタ
 ノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシフェニル) - ピペリジン - 1 -
 カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

40

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシフェニル) - ピペリジン - 1 -
 カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) -
 エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 -
 カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - ピペ
 リジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン -
 1 - イル) - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - ピペ

50

リジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {5, 6-ジクロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

10

N- (2-アミノ-エチル) -2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド ;

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

20

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

30

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

[6-クロロ-1- (2-メチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

40

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノンまたはその塩酸塩 ; および

2- [6-クロロ-3- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [4, 4']-ビピリジニル-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド

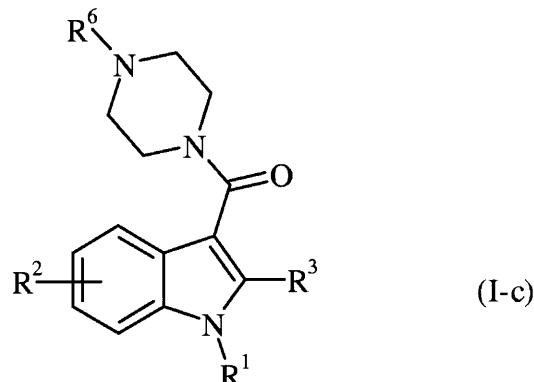
50

よりなる群から選択される、請求項 10 又は 11 記載の式 (I-b) の化合物。

【請求項 13】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-c)：

【化 9】



10

[式中、 $R^1 \sim R^3$ 及び R^6 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である] で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 14】

R^1 が、H であるか、又は

$NR^i R^{ii}$ により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、 $NR^i R^{ii}$ ；場合により 1 個以上の C_{1-6} -アルキルによって置換されている、5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである) であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ (式中、 R^b は、 $NR^i R^{ii}$ 、場合により 1 個以上の C_{1-6} -アルキルによって置換されている、5～7 員ヘテロシクロアルキルである) であり；

R^2 が、1 個以上の H、ハロ又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^6 が、アリール、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール、又は 9 員若しくは 10 員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 $NR^i R^{ii}$ 、 $NR^{iii} R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii} R^{iv}$ 、— $C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、又は— $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

m が、1～6 であり；

n が、0～4 である、請求項 13 記載の式 (I-c) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

40

【請求項 15】

下記：

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-エトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボ

50

ニル] - インドール - 1 - イル} - N - メチル - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]
- [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]
- [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノ
ン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピ
ペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

[1 - ((S) - 2 - アミノ - プロピル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル
] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - (S) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3
- イル) - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - ((S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] -
メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピ
ペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミ
ド ;

(6 - クロロ - 1 - (R) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3
- イル) - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - ((R) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] -
メタノン ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - アセトアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - メタンスルホンアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - N - メチル - アセトアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - N - メチル - メタンスルホンアミド
;

2 - [6 - クロロ - 3 - (4 - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル - ピペラジン
- 1 - カルボニル) - インドール - 1 - イル] - N - メチル - アセトアミド ; および

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - ヨード - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1
- カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド

10

20

30

40

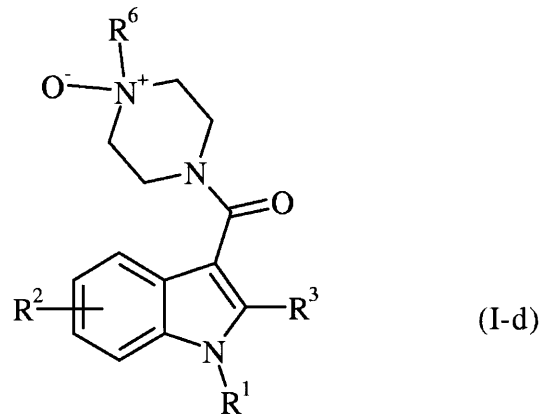
50

よりなる群から選択される、請求項 13 記載の式 (I-c) の化合物。

【請求項 16】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-d)：

【化 10】



10

〔式中、 $R^1 \sim R^3$ 及び R^6 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である〕で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 17】

20

R^1 が、H であり；

R^2 が、1 個以上のハロであり；

R^3 が、H であり；

R^6 が、 C_{1-6} -アルコキシにより置換されているアリールである、請求項 16 記載の式 (I-d) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 18】

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2-メトキシーフェニル) - 4-オキシピペラジン-1-イル] - メタノン

である、請求項 16 記載の式 (I-d) の化合物。

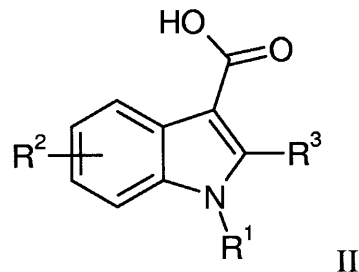
【請求項 19】

30

請求項 1～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II)

：

【化 11】



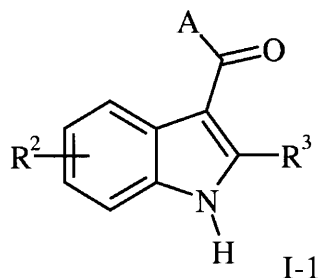
40

で示される化合物を、式：A-H の化合物と反応させて、A、 R^1 、 R^2 及び R^3 が請求項 1 と同義である、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 20】

請求項 1～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (I-1))：

【化 1 2】



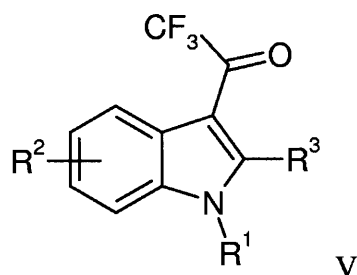
10

で示される化合物を、式： R^1-X の化合物と反応させて、 $R^1 \sim R^3$ 及びAが請求項1と同義であり、そしてXがハロである、式（I）の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 2 1】

請求項1～18のいずれか1項記載の式（I）の化合物の製造方法であって、式（V）：

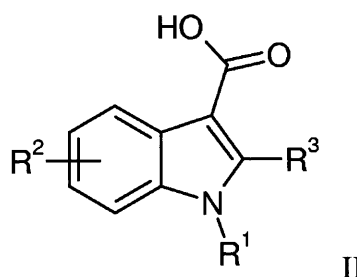
【化 1 3】



20

で示される化合物を加水分解して、式（II）：

【化 1 4】



30

で示される化合物を得、そして次に式（II）の化合物を、式：A-Hの化合物と反応させて、A、 R^1 、 R^2 及び R^3 が請求項1と同義である、式（I）の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 2 2】

40

請求項19～21記載の方法により得られる、式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物。

【請求項 2 3】

月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害の予防又は治療において使用するための、請求項1～18のいずれか1項記載の式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物。

【請求項 2 4】

請求項1～18のいずれか1項記載の式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物を含む、薬剤組成物。

50

【請求項 25】

月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、請求項 24 記載の薬剤組成物。

【請求項 26】

医薬の製造のための、請求項 1～18 のいずれか 1 項記載の式 (I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 又は (I-d) の化合物の使用。

【請求項 27】

医薬が、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、請求項 26 記載の使用。

10

【請求項 28】

本明細書に上述の発明。

【発明の詳細な説明】

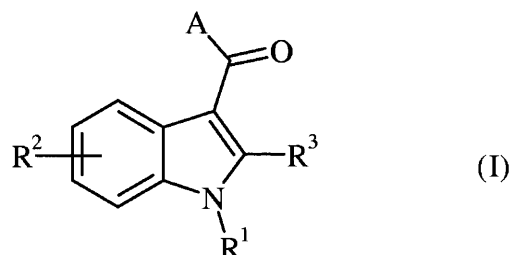
【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I)：

【0002】

【化 15】



20

【0003】

[式中、

R^1 は、Hであるか、又は

CN、 C_{1-6} -アルコキシ、OH、ハロ、若しくは NR^iR^{ii} により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

30

C_{2-6} -アルキルであるか、又は

場合により 1 個以上の B によって置換されている、アリール、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により 1 個以上の B によって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである) であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは — $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により 1 個以上の B によって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである) であるか、あるいは

40

R^1 及び R^3 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル (=O、C(O)O— C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい) を形成し；

R^2 は、1 個以上の H、OH、ハロ、CN、ニトロ、 C_{1-6} -アルコキシ、—O— CH_2 — C_{2-6} -アルケニル、ベンジルオキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ 若しくはハロによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、あるいは

2 個の R^2 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

50

R^3 は、Hであるか、又は

Fであるか、又は

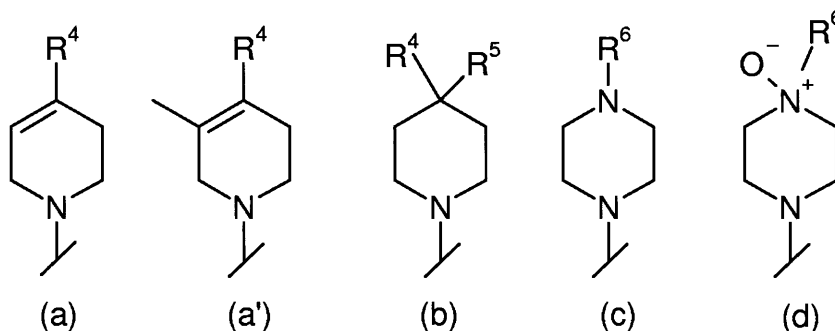
$-(CO)-R^c$ (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、 $-(CH_2)_n-NR^{ii}R^{ii}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである) であるか、又は

C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ、 $NR^{ii}R^{ii}$ 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-O(CO)-C_{1-6}$ -アルキル、又は $-NH(CO)R^d$ (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている) であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている) である) によって置換されている) であり；

Aは、式(a)、(a')、(b)、(c)及び(d)：

【0004】

【化16】



20

【0005】

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 は、 $-NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである) であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、CNであるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 $NR^{ii}R^{ii}$ 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；そして

30

R^5 は、H、OH、CN、 $COOR^{iii}$ 又は $CONR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^6 は、 C_{2-6} -アルキルであるか、又は

$-C(O)-R^f$ (式中、 R^f は、アリール基 (ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又はCNにより置換されている) である) であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 $NR^{ii}R^{ii}$ 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であるか、又は

40

ベンジル (ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋により置換されている) であり；

Bは、ハロ、CN、 $NR^{ii}R^{ii}$ 、 C_{1-6} -アルキル (場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている)、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)NR^{ii}R^{ii}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-NR^{ii}R^{ii}$ 、 $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -フェニル、又は $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -5員若しくは

50

は6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

R^i 及び R^{ii} は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル又は $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} は、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mは、1～6であり；

nは、0～4である]で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩に関する

【0006】

式(I)の化合物は、幾つかの不斉炭素原子を含んでいてもよい。よって本発明は、個々のエナンチオマーのそれぞれ及びその混合物を含めて、式(I)の化合物の全ての立体異性体を含む。

【0007】

式(I)の化合物は、V1a受容体に対する良好な活性を有することが見い出された。したがって、本発明は、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害の処置用医薬の製造における、式(I)の化合物又は薬剤学的に許容しうるその塩の使用を提供する。

【0008】

バソプレシンは、主として視床下部の室傍核により産生される9アミノ酸ペプチドである。全てクラスI Gタンパク質共役受容体に属する、3種のバソプレシン受容体が知られている。V1a受容体は、脳、肝臓、血管平滑筋、肺、子宮及び精巣において発現し、V1b又はV3受容体は、脳及び下垂体において発現し、V2受容体は、腎臓で発現して、そこで水排出を調節して、バソプレシンの抗利尿作用に介在する。

【0009】

末梢において、バソプレシンは、神経ホルモンとして作用し、そして血管収縮、グリコーゲン分解及び抗利尿を促進する。脳において、バソプレシンは、神経修飾物質として作用し、そしてストレス時に扁桃で上昇する(Ebner, K., C.T. Wotjakら(2002)「ラットにおいて、強制水泳は、ストレス対処戦略を調節するために扁桃内のバソプレシン放出を誘発する」Eur J Neurosci 15(2): 384-8)。V1a受容体は、脳において、そして特に扁桃、外側中隔及び海馬のような辺縁領域(不安の調節において重要な役割を果たしている)において多く発現する。実際にV1aノックアウトマウスは、十字迷路、オープンフィールド及び明暗箱において不安行動の減少を示す(Bielsky, I.F., S.B. Huら(2003)「バソプレシンV1a受容体ノックアウトマウスにおける社会認識の重大な障害及び不安様行動の減少」Neuropsychopharmacology)。隔壁へのアンチセンスオリゴヌクレオチド注入を用いるV1a受容体のダウンレギュレーションもまた不安行動の減少を引き起こす(Landgraf, R., R. Gerstbergerら(1995)「隔壁内へのV1バソプレシン受容体アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドは、ラットにおいて、バソプレシン結合、社会的識別能力、及び不安関連行動を減少させる」Regul Pept 59(2): 229-39)。

【0010】

V1a受容体はまた、孤束核において血圧及び心拍を中枢性に調節することにより、脳におけるバソプレシンの心血管作用に介在している(Michelini, L.C.とM. Morris(1999)「内因性バソプレシンは、運動に対する心血管系応答を調節する」Ann N Y Acad Sci 897: 198-211)。末梢において、これは、血管平滑筋の収縮を誘導し、そしてV1a受容体の慢性抑制は、心筋梗塞ラットにおいて血行動態パラメーターを改善する(Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizenら(2002)「バソプレシンV(1A)(V(2)ではない)受

10

20

30

40

50

容体の慢性的な拮抗は、慢性心筋梗塞ラットにおいて心不全を予防する」 Eur J Pharmacol 449(1-2): 135-41)。

【0011】

よってバソプレシン受容体アンタゴニストは、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害の症状における処置薬として有用である。

【0012】

本発明に関して好ましい適応症は、不安及び抑鬱障害の治療である。

【0013】

本明細書において使用されるとき、「アリール」という用語は、単環、二環又は三環式芳香環よりなる、一価の環状芳香族炭化水素基を意味する。アリール基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているフェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾピペラジニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものを含む。アリールの置換基は、特に限定されないが、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシを含む。好ましいアリールは、フェニル及びナフチルであり、更に好ましくはフェニルである。

【0014】

「アリールオキシ」という用語は、アリール基が上記と同義であり、そしてこれが酸素原子を介して結合している基を意味する。好ましいアリールオキシ基は、場合によりハロ、例えば、Fによって置換されている、フェニルオキシ、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものである。

【0015】

「 C_{1-6} -アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を含む飽和の直鎖又は分岐鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、2-ブチル、*t*-ブチル、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものを意味する。好ましい C_{1-6} -アルキル基は、 C_{1-4} -基、即ち、1～4個の炭素原子を含む基である。

【0016】

「 C_{1-6} -アルコキシ」という用語は、アルキル部分が上記と同義であり、そしてこれが酸素原子を介して結合している基を意味する。好ましい C_{1-6} -アルコキシ基は、メトキシ及びエトキシ、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものである。

【0017】

「 C_{2-6} -アルケニル」という用語は、二重結合をその鎖中に含む2～6個の炭素原子の炭素鎖を意味する。 C_{2-6} -アルケニル基は、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブテン-1-イル、ブテン-3-イル、ペンテン-1-イル、ペンテン-2-イル、ペンテン-3-イル、ペンテン-4-イル、ヘキセン-1-イル、ヘキセン-2-イル、ヘキセン-3-イル、ヘキセン-4-イル及びヘキセン-5-イル、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものを含む。

【0018】

「ベンジルオキシ」という用語は、酸素原子を介して結合しているベンジル基を意味する。

【0019】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素(Cl)、ヨウ素(I)、フッ素(F)及び臭素(Br)を意味する。

10

20

30

40

50

【0020】

「C₁₋₆-ハロアルキル」という用語は、1個以上のハロゲンにより置換されている、上記と同義のC₁₋₆-アルキル基を意味する。C₁₋₆-ハロアルキルの例は、特に限定されないが、1個以上のC l、F、Br又はI原子により置換されている、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はn-ヘキシル、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されている基を含む。好ましいC₁₋₆-ハロアルキルは、ジフルオロー又はトリフルオローメチル又はエチルである。

【0021】

「C₁₋₆-ハロアルコキシ」は、1個以上のハロゲンにより置換されている、上記と同義のC₁₋₆-アルコキシ基を意味する。C₁₋₆-ハロアルコキシの例は、特に限定されないが、1個以上のC l、F、Br又はI原子により置換されている、メトキシ又はエトキシ、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されている基を含む。好ましいC₁₋₆-ハロアルコキシは、ジフルオロー又はトリフルオローメトキシ又はエトキシである。

【0022】

「C₃₋₆-シクロアルキル」という用語は、単環よりなる、一価又は二価の飽和炭素環基を意味する。シクロアルキルは、場合により、1個、2個、3個又は4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各置換基は、特に断りない限り、独立に、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン、アミノである。シクロアルキル基の例は、場合により置換されているシクロプロピル、場合により置換されているシクロブチル、場合により置換されているシクロペンチル及び場合により置換されているシクロヘキシル、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものを含む。

【0023】

「4～7員ヘテロシクロアルキル」という用語は、環員として、窒素、酸素又は硫黄から選択される、1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含み、残りが炭素原子である、4～7個の原子の1個の環よりなる、一価の飽和基を意味する。4～7員ヘテロシクロアルキルは、場合により、1個、2個、3個又は4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各置換基は、特に断りない限り、独立に、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-チオアルキル、ハロ、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、C₁₋₆-アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、アミノカルボニル、又はカルボニルアミノである。複素環基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているオキセタン、場合により置換されているテトラヒドロフラニル、場合により置換されているピペリジニル、場合により置換されているピロリジニル、場合により置換されているモルホリニル、場合により置換されているピペラジニルなど、又は本明細書に具体的に例示されているものを含む。置換基は、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NH₂、並びに本明細書に後述の実施例に具体的に例示されている置換基から選択することができる。好ましい4～7員ヘテロシクロアルキルは、5員又は6員ヘテロシクロアルキルである。

【0024】

「5員又は6員ヘテロアリール」という用語は、環員として、N、O、又はSから選択される、1個、2個、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りが炭素原子である、5個又は6個の環原子の芳香環を意味する。5員又は6員ヘテロアリールは、場合により、1個、2個、3個又は4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各置換基は、特に断りない限り、独立に、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-チオアルキル、ハロ、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、C₁₋₆-アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、アミノカルボニル、又はカルボニルアミノである。ヘテロアリール基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているイミダゾリル、場合により置換されているオキサゾリル、場合により置換されているチアゾリル、場合により置換されているピラジニル、場合により置換されているピロリル、場合により置換されているピラジニル、場合により置換されているピリジニ

ル、場合により置換されているピリジニル、場合により置換されているフラニル、及び本明細書に具体的に例示されているものを含む。

【0025】

「スルホニルアリール」という用語は、スルホニル基を介して結合している、上記と同義のアリール基を意味する。

【0026】

「9員又は10員二環式ヘテロアリール」という用語は、環員として、N、O、又はSから選択される、1個、2個、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りが炭素原子である、9個又は10個の環原子の二環式芳香環を意味する。9員又は10員二環式ヘテロアリールは、場合により、1個、2個、3個又は4個の置換基で置換されていてもよく、ここで、各置換基は、特に断りない限り、独立に、ヒドロキシ、 $-C(O)$ 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -チオアルキル、ハロ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ、アミノカルボニル、又はカルボニルアミノである。9員二環式ヘテロアリール基の例は、特に限定されないが、場合により置換されているインドリル、場合により置換されているチエノ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、並びに本明細書に具体的に例示されている9員二環式ヘテロアリールを含む。

10

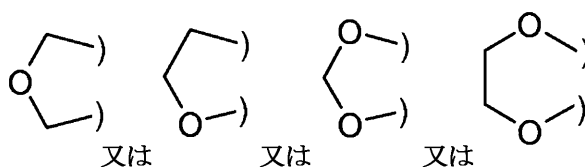
【0027】

「2個の R^2 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよい」という表現は、 R^2 が結合している、式(I)の化合物のフェニル又はインドール環の2個の近接した炭素原子をつなぐ、下記式：

20

【0028】

【化17】



【0029】

で示されるオキソ又はジオキソ橋を意味する。

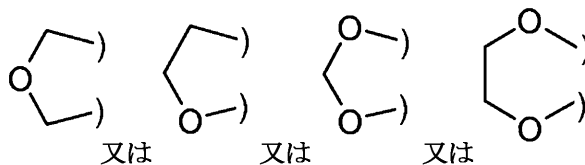
30

【0030】

同様に、「オキソ又はジオキソ橋」という表現は、下記式：

【0031】

【化18】



40

【0032】

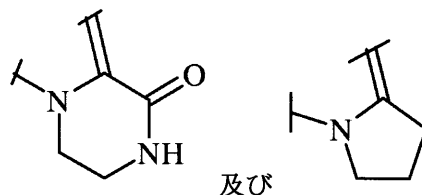
で示されるオキソ又はジオキソ橋を意味する。

【0033】

「 R^1 及び R^3 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、 $=O$ により置換されていてもよい、5員又は6員ヘテロシクロアルキルを形成する」という表現を説明する基の例は、下記式：

【0034】

【化 19】



【0035】

で示される基、並びに実施例により具体的に例示されている基である。

【0036】

10

「薬剤学的に許容しうる酸付加塩」という用語は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような、無機及び有機酸との塩、並びに本明細書に後述の実施例により具体的に例示されているものを包含する。

【0037】

本発明のある実施態様において、式 (I) の化合物は、

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

場合により1個以上のBによって置換されている、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

20

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである) であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである) であるか、あるいは

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、(CO)により置換されていてもよい、5員又は6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^2 が、1個以上のH、OH、ハロ、CN、ニトロ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ によって置換されている C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、— $O-CH_2-C_{2-6}$ -アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個の R^2 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R^3 が、Hであるか、又は

ハロであるか、又は

—(CO)— R^c (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、— $(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$ 、— $(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである) であるか、又は

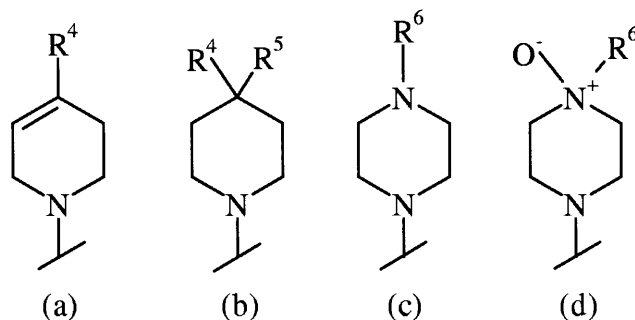
40

C_{1-6} -アルキル若しくはアリール (場合により、ハロ、— $O(CO)-C_{1-6}$ -アルキル、又は— $NH(CO)R^d$ (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている) であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている) である) によって置換されている) であり；

Aが、式 (a)、(b)、(c) 及び (d)：

【0038】

【化 20】



10

【0039】

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、 $-NH(CO)R^e$ （式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである）であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、CNであるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている）であり；そして

R^5 が、H、OH、CN、 $COOR^{iii}$ 又は $CONR^{iii}R^{iv}$ であり；

20

R^6 が、 C_{1-6} -アルキルであるか、又は

$-C(O)-R^f$ （式中、 R^f は、アリール基（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又はCNによって置換されている）である）であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN又はジオキソ橋によって置換されている）であり；

Bが、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)NR^iR^{ii}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$ 、 $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -フェニル、又は $(CR^{iii}R^{iv})_n$ -5員若しくは6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)-NR^iR^{ii}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-NR^iR^{ii}$ よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

30

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-(CO)O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)-NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル又は $-S(O)_2-NR^{iii}R^{iv}$ であり；

40

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0040】

本発明のある実施態様において、式(I)の化合物は、

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

アリールであるか、又は

5員若しくは6員ヘテロアリールであるか、又は

50

スルホニルアリールであるか、又は

—(CH₂)_m—R^a (式中、R^aは、C₃₋₆—シクロアルキル、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、CN、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルコキシ、—C(O)—O—C₁₋₆—アルキル及びフェニル (場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—ハロアルキル又はC₁₋₆—アルコキシによって置換されている) よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている) である) であるか、又は

—(CH₂)_m—NRⁱRⁱⁱであるか、又は

—(CH₂)_n—(CO)—R^b (式中、R^bは、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルである) であり；

R²が、1個以上のH、ハロ、CN、ニトロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、—O—CH₂—C₂₋₆—アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個のR²が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R³が、Hであるか、又は

ハロであるか、又は

—(CO)—R^c (式中、R^cは、C₁₋₆—アルキル、場合によりC₁₋₆—アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルであるか、あるいはR^cは、—(CH₂)_n—NRⁱRⁱⁱである) であるか、又は

C₁₋₆—アルキル若しくはアリール (場合により、—O(CO)—C₁₋₆—アルキル、又は—NH(CO)R^d (式中、R^dは、C₁₋₆—アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている) であるか、あるいはR^dは、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、C₁₋₆—アルキル又はC₁₋₆—ハロアルキルによって置換されている) である) によって置換されている) であり；

Rⁱ及びRⁱⁱが、H、C₁₋₆—アルキル又は—(CO)—O—C₁₋₆—アルキルから独立に選択され；

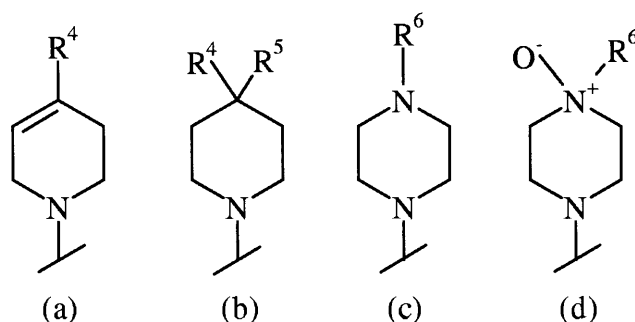
mが、1～6であり；

nが、0～4であり；

Aが、式(a)、(b)、(c)及び(d)：

【0041】

【化21】



【0042】

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R⁴が、—NH(CO)R^e (式中、R^eは、C₁₋₆—アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである) であるか、又は

アリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている) であり；そして

R⁵が、H、OH又はCNであり；

R⁶が、C₁₋₆—アルキルであるか、又は

—C(O)—R^f (式中、R^fは、場合によりハロによって置換されているアリー

10

20

30

40

50

ル基である)であるか、又は

アリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0043】

本発明のある実施態様において、式(I)の化合物は、

R^1 が、Hであるか、又は

NR^iR^{ii} により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

$-(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

$-(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは $-(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル(=O、 $C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい)を形成し；

R^2 が、1個以上のH、ハロ、 C_{1-6} -アルキルであり；

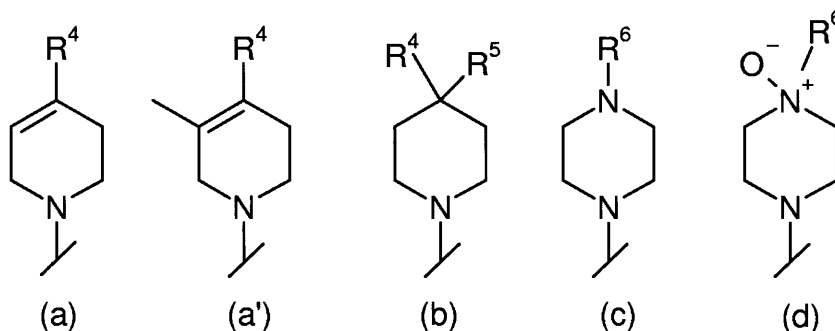
R^3 が、Hであるか、又は

C_{1-6} -アルキルであり；

Aが、式(a)、(a')、(b)、(c)及び(d)：

【0044】

【化22】



【0045】

で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、 $-NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである)であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている)であり；そして

R^5 が、H、OH、CNであり；

R^6 が、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている)であり；

Bが、ハロ、 C_{1-6} -アルキル(場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによっ

て置換されている)、 C_{1-6} -アルコキシであり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル又は $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0046】

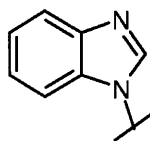
好ましくは、本発明は、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、同時にHではない、本明細書に記載される一般式(I)の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩を包含する。

【0047】

好ましくは、本発明は、 R^4 が、場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている、下記式：

【0048】

【化23】



【0049】

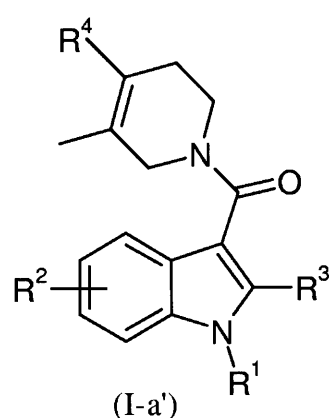
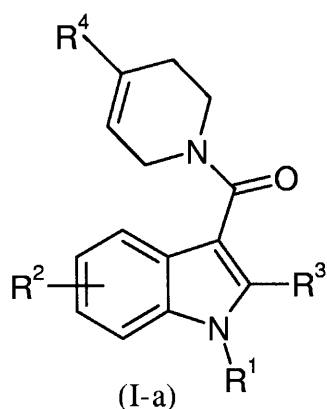
で示される1H-ベンゾイミダゾール誘導体ではない、本明細書に記載される一般式(I)の化合物を包含する。

【0050】

また、式(I)の化合物により包含されるものは、本発明の下記の式(I-a)又は(I-a')：

【0051】

【化24】



【0052】

[式中、 $R^1 \sim R^4$ は、式(I)についての本明細書に上記と同義である]で示される化合物である。

【0053】

式(I-a)の好ましい化合物は、

R^1 が、H又は $-(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、アリールであり、そしてmは、1～6である)であり；

R^2 が、1個以上のH又はハロであり；

R^3 が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^4 が、アリール（場合により、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0054】

再び、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同時にHではないことが好ましい。

【0055】

本発明の化合物の例は、下記である：

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-〔4-（4-フルオロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕-メタノン；

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-（4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル）-メタノン；

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-メトキシフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕-メタノン；

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-（4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル）-メタノン；

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（4-フルオロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕-メタノン；

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-（4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル）-メタノン；

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（4-フルオロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕-メタノン；

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（4-クロロフェニル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕-メタノン；および

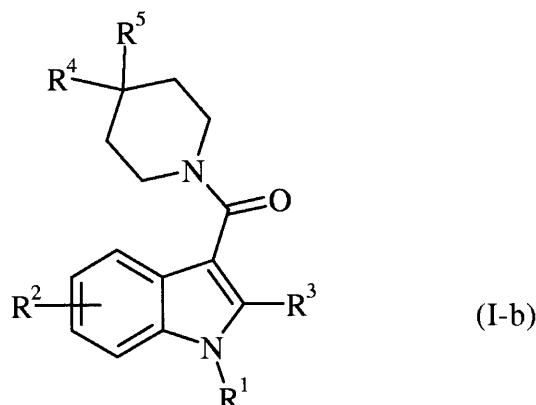
（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-（5-メチル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル）-メタノン

【0056】

また、式（I）の化合物により包含されるものは、本発明の下記の式（I-b）：

【0057】

【化25】



【0058】

〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は、式（I）についての本明細書に上記と同義である〕で示される化合物である。

【0059】

式（I-b）の好ましい化合物は、

R^1 が、Hであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ （式中、 R^a は、 NR^iR^{ii} ；アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリール（場合により、1個以上のハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）である）であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ （式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 NR^iR^{ii} ；5員若しくは6員ヘテロシク

ロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリール（場合により、1個以上のハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）である）であるか、あるいは R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル（ $C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい）を形成し；

R^2 が、1個以上のH、ハロ又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^3 が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^4 が、 $-NH(CO)R^e$ （式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである）であるか、又は

アリール、ベンジル、アリーロキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であり；そして

R^5 が、H、OH又はCNであり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【0060】

再び、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同時にHではないことが好ましい。

【0061】

更に、 R^4 が、本明細書に上述の1H-ベンゾイミダゾール誘導体ではないことが好ましい。

【0062】

本発明の式(I-b)の化合物の例は、下記である：

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン；

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (2-クロロ-ベンジル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - メタノン；

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [5-クロロ-1 - (3-メトキシ-ベンジル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1 - (2-メトキシ-ベンジル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4 - (3-フルオロ-フェノキシ) - ピペリジン-1-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル) - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4 - (4-フルオロ-フェニル) - 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン；

(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ヒドロキシ-4-p-トリル-ピペリジン-1-イル) - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-ヒドロキシ-4 - (3-トリフルオロメチル-フェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

1 - (6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル) - 4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-ヒドロキシ-4-p-トリル-ピペリジン-1-イル) - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

[4-(4-ブromo-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - メタノン;

[1-(6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル;

N-[1-(6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-2-フルオロ-ベンズアミド;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル) - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-メチルアミノ-エチル)-アセトアミド;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-メチルアミノ-エチル)-アセトアミド;

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-

10

20

30

40

50

1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-メチルアミノ-エチル)-アセトアミドまたはその塩酸塩；

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミドまたはその塩酸塩；

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド；

[1-(2-アミノ-エチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

[1-(2-アミノ-エチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

[1-(2-アミノ-エチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

[1-(2-アミノ-エチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

2-{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']-ビピリジニル-1-イル)-メタノン；

(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

10-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル；

[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-10-イル)-メタノンまたはその塩酸塩；および

[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール-10-イル)-メタノン【0063】

本発明の式(I-b)の化合物の好ましい例は、下記である：

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(4-ブロモ-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-メタノン；

(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン；

10

20

30

40

50

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2-イソプロポキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン;

2 - { 3 - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - エタノン;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1-ピペラジン-1-イル-エタノン;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1-ピペラジン-1-イル-エタノン;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - 5-メチル-インドール-1-イル } - N, N-ジメチル-アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N - (2-メチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-トリフルオロメトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1-ピペラジン-1-イル-エタノン;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1-ピペラジン-1-イル-エタノンまたはその塩酸塩;

[6-クロロ-1 - (2-メチルアミノ-エチル) - 1H-インドール-3-イル] - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N - (2-メチルアミノ-エチル) - アセトアミドまたはその塩酸塩;

N - (2-アミノ-エチル) - 2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - アセトアミドまたはその塩酸塩;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (5-フルオロ-ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N-メチル-アセトアミド;

2 - { 6-クロロ-3 - [4 - (2-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - N-メチル-アセトアミド; および

2 - [6-クロロ-3 - (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4'] ビピリジニル-1-カルボニル) - インドール-1-イル] - N-メチル-アセトアミド

【0064】

本発明の式 (I-b) の化合物の特に好ましい例は、下記である:

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-ピペリジン-1-イル) - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル

10

20

30

40

50

ル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 酢酸 tert - ブチル エステル ;

(6 - クロロ - 1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 酢酸 tert - ブチル エステル ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン ;

10

20

30

40

50

2- {6-クロロ-3-[4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2- {5, 6-ジクロロ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

N-(2-アミノ-エチル)-2- {6-クロロ-3-[4-(2, 6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド;

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

[6-クロロ-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン;

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

2- {6-クロロ-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボ

10

20

30

40

50

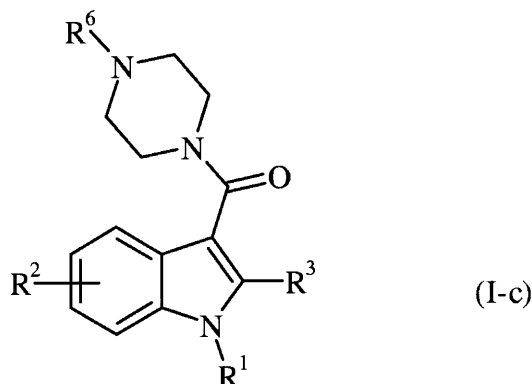
ニル} - インドール - 1 - イル} - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン またはその塩酸塩；および

2 - [6 - クロロ - 3 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [4 , 4 '] ビピリジニル - 1 - カルボニル) - インドール - 1 - イル] - N , N - ジメチル - アセトアミド
【 0 0 6 5 】

また、式 (I) の化合物により包含されるものは、本発明の下記の式 (I - c) ；

【 0 0 6 6 】

【 化 2 6 】



10

【 0 0 6 7 】

20

[式中、 $R^1 \sim R^3$ 及び R^6 は、式 (I) についての本明細書に上記と同義である] で示される化合物である。

【 0 0 6 8 】

式 (I - c) の好ましい化合物は、

R^1 が、H であるか、又は

$NR^i R^{ii}$ により置換されている C_{1-6} - アルキルであるか、又は

- $(CH_2)_m - R^a$ (式中、 R^a は、 $NR^i R^{ii}$ ；場合により 1 個以上の C_{1-6} - アルキルによって置換されている、5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである) であるか、又は

- $(CH_2)_n - (CO) - R^b$ (式中、 R^b は、 $NR^i R^{ii}$ 、場合により 1 個以上の C_{1-6} - アルキルによって置換されている、5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルである) であり；

30

R^2 が、1 個以上の H、ハロ又は C_{1-6} - アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} - アルキルであり；

R^6 が、アリール、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール、又は 9 員若しくは 10 員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - ハロアルキル、CN、ニトロ、 $NR^i R^{ii}$ 、 $NR^{iii} R^{iv}$ 、 C_{1-6} - アルコキシ - C_{1-6} - アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2 - C_{1-6}$ - アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルキル - $NR^{iii} R^{iv}$ 、- $C(O) - C_{1-6}$ - アルキル、又は $S(O)_2 - C_{1-6}$ - アルキルであり；

40

R^{iii} 及び R^{iv} が、H 又は C_{1-6} - アルキルであり；

m が、1 ~ 6 であり；

n が、0 ~ 4 である化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩である。

【 0 0 6 9 】

R^1 、 R^2 及び R^3 は、同時に H ではないことが好ましい。

【 0 0 7 0 】

本発明の式 (I - c) の化合物の例は、下記である：

(1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン；

50

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-ピペラジン-1-イル) - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 6-ジクロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-5-イル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

[4-(2-アミノ-6-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(3-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

3-クロロ-4-[4-(6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イル] - ベンゾニトリル;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] - メタノン;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) - エタノン;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノ-エチル) - アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル} - アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボ

10

20

30

40

50

ニル] - 5 - メチル - インドール - 1 - イル} - N, N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノンまたはその塩酸塩 ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - メチルアミノ - エチル) - アセトアミドまたはその塩酸塩 ;

N - (2 - アミノ - エチル) - 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - アセトアミドまたはその塩酸塩 ;

[1 - (2 - アミノ - エチル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - メチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - メチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - エトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - エトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - メチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - エトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[1 - (2 - アミノ - エチル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - メチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

N - (2 - アミノ - エチル) - 2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

2 - [6 - クロロ - 3 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - インドール - 1 - イル] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - [4 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ニコチノニトリル ;

(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル)-メタノン;

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン;

2-[6-クロロ-3-(2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-[1, 2']-ビピラジニル-4-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2-[6-クロロ-3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド;

10

2-[6-クロロ-3-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3-シアノ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

(6-クロロ-1-(S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン;

(6-クロロ-1-(RS)-1-ピロリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン;

[6-クロロ-1-((S)-1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン;

20

[6-クロロ-1-((RS)-1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン;

2-[6-クロロ-3-(2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-[1, 2']-ビピラジニル-4-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

30

2-[6-クロロ-3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2-[6-クロロ-3-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3-シアノ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド;

2-[6-クロロ-3-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド;

(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン;

40

2-{6-クロロ-3-[4-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

2-[6-クロロ-3-(4-チエノ[2, 3-c]ピリジン-7-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド;

2-{6-クロロ-3-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド;

50

2- [4- (6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1 H-インドール-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-ニコチン酸；

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N- (2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド；および

2- {6-クロロ-3- [4- (4-フルオロ-2-メタンスルホニル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

【0071】

本発明の式 (I-c) の化合物の好ましい例は、下記である：

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド； 10

2- {6-クロロ-3- [4- (2-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド；

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-1 H-インドール-3-イル]-[4- (2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン； 20

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-1 H-インドール-3-イル]-[4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド； 30

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド；

[1- ((S)-2-アミノ-プロピル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-[4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン；

(6-クロロ-1- ((S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1 H-インドール-3-イル)-[4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン； 40

[6-クロロ-1- ((S)-1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-1 H-インドール-3-イル]-[4- (2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド；

(6-クロロ-1- (R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1 H-インドール-3 50

－イル）－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル〕－メタノン；
 〔６－クロロ－１－（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－イン
 ドール－３－イル〕－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル〕－
 メタノン；

N－（２－〔６－クロロ－３－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－
 カルボニル〕－インドール－１－イル〕－エチル）－アセトアミド；

N－（２－〔６－クロロ－３－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－
 カルボニル〕－インドール－１－イル〕－エチル）－メタンスルホンアミド；

N－（２－〔６－クロロ－３－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－
 カルボニル〕－インドール－１－イル〕－エチル）－N－メチル－アセトアミド；

N－（２－〔６－クロロ－３－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－
 カルボニル〕－インドール－１－イル〕－エチル）－N－メチル－メタンスルホンアミド
 ；

２－〔６－クロロ－３－（４－チエノ〔３，２－c〕ピリジン－４－イル－ピペラジン
 －１－カルボニル）－インドール－１－イル〕－N－メチル－アセトアミド；および

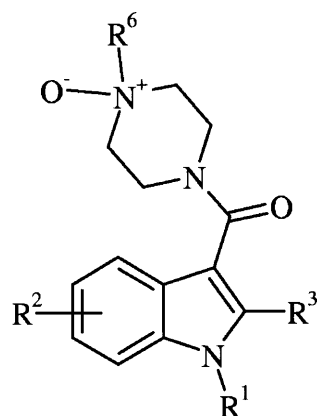
２－〔６－クロロ－３－〔４－（３－ヨード－ピリジン－２－イル）－ピペラジン－１
 －カルボニル〕－インドール－１－イル〕－N－メチル－アセトアミド

【００７２】

また、式（Ｉ）の化合物により包含されるものは、本発明の下記の式（I-d）：

【００７３】

【化２７】



(I-d)

【００７４】

〔式中、R¹～R³及びR⁶は、式（Ｉ）についての本明細書に上記と同義である〕で示さ
 れる化合物である。

【００７５】

再び、R¹、R²及びR³は、同時にHではないことが好ましい。

【００７６】

式（I-d）の好ましい化合物は、置換パターンが、式（I-c）の好ましい化合物のものと
 類似である化合物、そして更に好ましいのは、

R¹が、Hであり；

R²が、１個以上のハロであり；

R³が、Hであり；

R⁶が、C₁₋₆－アルコキシにより置換されているアリールである化合物、並びに薬剤学
 的に許容しうるその塩である。

【００７７】

一例として、（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－〔４－（２－メトキシ－
 フェニル）－４－オキシ－ピペラジン－１－イル〕－メタノンが言及される。

【００７８】

上記の実施態様の式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 及び (I-d) の化合物の置換パターンの組合せもまた、本発明により包含されることは明言できる。

【0079】

本発明はまた、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害の予防又は治療において使用するための、式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 及び (I-d) の化合物を包含する。

【0080】

本発明はまた、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 又は (I-d) の化合物を含む薬剤組成物を包含する。

10

【0081】

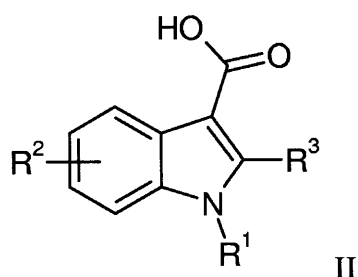
本発明は更に、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、医薬の製造のための、式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 又は (I-d) の化合物の使用を包含する。

【0082】

ある実施態様において、本発明の式 (I) の化合物は、式 (II)：

【0083】

【化28】



20

【0084】

で示される化合物を、式：A-Hの化合物と反応させて、A、R¹、R²及びR³が式 (I) についての本明細書に上記と同義である、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法により製造することができる。

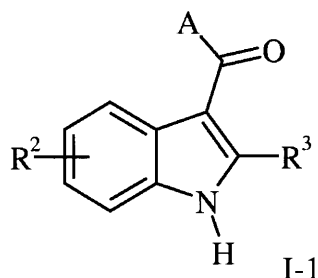
30

【0085】

別の実施態様において、本発明の式 (I) の化合物は、R¹がHに等しい、式 (I-1)：

【0086】

【化29】



40

【0087】

で示される化合物を、式：R¹-Xの化合物と反応させて、A、R¹、R²及びR³が式 (I) についての本明細書に上記と同義であり、そしてXがハロである、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法により製造することができる。

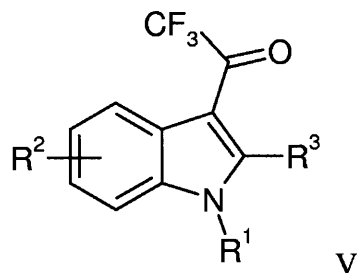
【0088】

別の実施態様において、本発明の式 (I) の化合物は、式 (V)：

【0089】

50

【化 3 0】



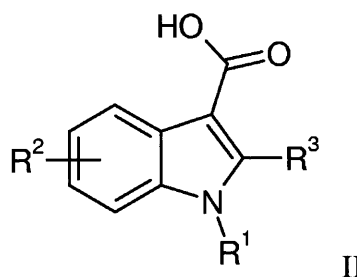
【0090】

10

で示される化合物を加水分解して、式 (II) :

【0091】

【化 3 1】



20

【0092】

で示される化合物を得、そして次に式 (II) の化合物を、式 : A-H の化合物と反応させて、R¹、R² 及び R³ が式 (I) についての上記と同義である、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法により製造することができる。

【0093】

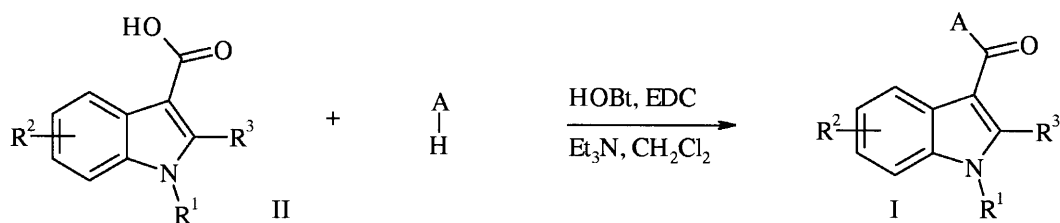
これらの製造法は、下記の一般的なスキーム及び手順 A~C により更に詳細に記述される。

【0094】

【化 3 2】

30

一般的スキーム A



【0095】

40

一般的なスキーム A

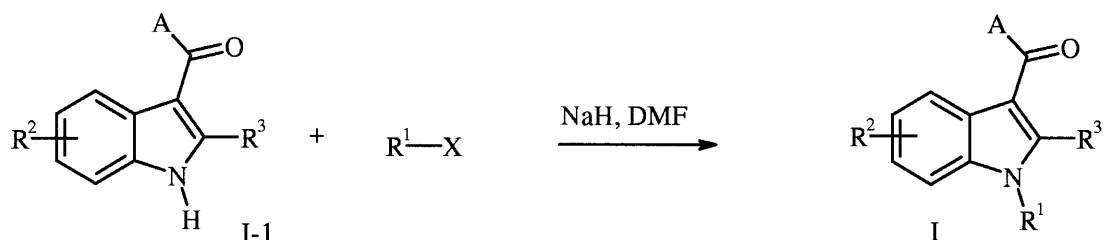
式 (I) の化合物は、インドール-3-カルボン酸 (II) と式 (A-H) (ここで、A は、本明細書に上記と同義である) の化合物との間のアミドカップリングを介して調製することができる。このアミドカップリングを達成するために、当該分野において知られている通常の試薬及びプロトコルを利用することができる。インドール-3-カルボン酸 (II) は、市販されているか、又は J. Med. Chem. 1991, 34, 140 に記載されている手順を用いて容易に調製される。あるいは、これらは、本明細書に後述の一般的なスキーム C により調製することができる。式 (A-H) の化合物は、市販されているか、又は市販の物質から出発して当該分野において知られている方法を用いて調製される。一般的なスキーム A は、一般的な手順 I により本明細書の以降で更に例証される。

50

【0096】

【化33】

一般的スキームB



10

【0097】

一般的な手順B

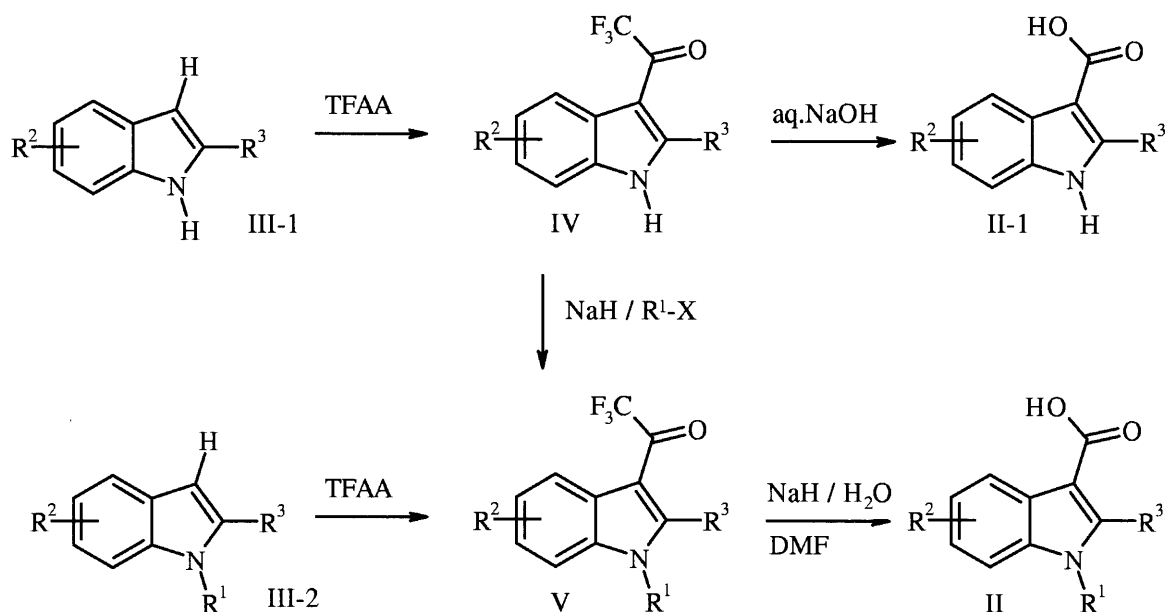
R¹がHではない、式(I)の化合物は、当該分野において知られている方法を用いて、例えば、式(I-1)の化合物(R¹がHである、式(I)の化合物)のN-脱プロトン化と、これに続く求電子反応物: R¹-X(ここで、Xは、脱離基、例えば、ハロである)(市販されているか、又は当該分野において周知の方法及び市販の出発物質により容易に調製される)での処理により調製することができる。一般的なスキームBは、一般的な手順IIにより本明細書の以降で更に例証される。

20

【0098】

【化34】

一般的スキームC



30

40

【0099】

一般的な手順C

DMF中でのトリフルオロ酢酸無水物でのインドール誘導体(III-1)の処理によって、中間体(IV)が得られるが、これを、水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、3-カルボン酸インドール誘導体(II-1)を得ることができる。あるいは、(IV)を求電子反応物: R¹-Xと反応させることにより、(V)を得ることができ、そして次にこれを、DMF中でNaH/H₂Oにより対応するカルボン酸誘導体(II)に変換する(J. Org. Chem., 1993, 10, 2862を参照のこと)。あるいは中間体(V)は、適切な溶媒、例えば、DMF、ジクロロメタン又は1, 2-ジクロロエタン中でのトリフルオロ酢酸無

50

水物によるインドール誘導体 (III-2) の処理によって得ることができる。適切な塩基の添加が有利であろう。

【0100】

結果 V1a 活性

材料と方法：

ヒト V1a 受容体は、ヒト肝臓の全 RNA から RT-PCR によりクローン化した。コード配列は、増幅した配列の同一性を確認するために配列決定後、発現ベクターにサブクローン化した。ヒト V1a 受容体に対する本発明の化合物の親和性を証明するために、結合試験を実施した。細胞膜は、発現ベクターで一過性にトランスフェクトして、20リットル発酵槽で培養した HEK293 細胞から、下記のプロトコールにより調製した。

10

【0101】

細胞 50 g を、新たに調製した氷冷溶解 (Lysis) 緩衝液 (pH = 7.4 に調整した、50 mM HEPES、1 mM EDTA、10 mM MgCl₂ + プロテアーゼインヒビターの完全カクテル (ロシュ・ダイアグノスティクス (Roche Diagnostics))) 30 ml に再懸濁した。ポリトロン (Polytron) で 1 分間ホモジェナイズして、氷上で 80% の強度で 2 × 2 分間、超音波処理 (バイブラセル (Vibracell) 超音波処理器) した。この調製物を、4℃で 500 g で 20 分間遠心分離し、ペレットを廃棄して、上清を 4℃で 43,000 g で 1 時間、遠心分離 (19,000 rpm) した。ペレットを溶解緩衝液 12.5 ml + 20% ショ糖 12.5 ml に再懸濁して、ポリトロンを用いて 1 ~ 2 分間ホモジェナイズした。タンパク質濃度は、ブラッドフォード (Bradford) 法により測定して、使用時までアリコートをして -80℃で貯蔵した。結合試験には、ケイ酸イットリウム SPA ビーズ (アマーシャム (Amersham)) 60 mg を、結合緩衝液 (50 mM トリス、120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、10 mM MgCl₂) 中の膜のアリコートと混合しながら 15 分間混合した。ビーズ/膜混合物 50 μl を次に、96 ウェルプレートの各ウェルに加え、続いて 4 nM 3H-バソプレシン (アメリカン放射標識化学 (American Radio labeled Chemicals)) 50 μl を加えた。全結合測定には、結合緩衝液 100 μl をそれぞれのウェルに加え、非特異結合には、8.4 mM 冷バソプレシン 100 μl を、そして化合物の試験には、2% DMSO 中の各化合物の連続希釈液 100 μl を加えた。プレートを室温で 1 時間インキュベートし、1000 g で 1 分間遠心分離して、パッカー・トップカウント (Packard Top-Count) で計数を行った。非特異結合のカウントは、各ウェルから差し引き、データは、100% に設定した最大特異結合に対して正規化した。IC₅₀ を算出するために、非線形回帰モデル (XL フィット (XLfit)) を用いて曲線をフィットさせ、チェン・プルソフ (Cheng-Prussoff) 式を用いて K_i を算出した。

20

30

【0102】

【表 1】

実施例番号	Ki (nM)	実施例番号	Ki (nM)	実施例番号	Ki (nM)
3	14	71	5	153	23
24	10	72	3	162	27
40	8	76	8	163	22
43	2	80	6	171	7
44	3	81	13	172	10
45	7	82	2	174	3
46	7	84	11	175	32
47	4	87	4	176	8
48	7	88	7	177	8
49	3	90	8	190	19
50	4	95	13	196	26
51	0	96	11	198	20
52	4	97	6	200	21
55	2	102	7	203	2
56	2	106	5	205	10
57	2	107	12	211	13
58	9	108	8	214	16
59	2	111	7	215	6
60	8	114	3	217	21
61	13	115	11	218	16
62	11	117	6	219	15
63	2	118	12	220	17
66	4	122	10	224	27
67	5	151	14	225	12
69	6	152	14		

【0103】

式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 及び (I-d) の化合物並びにこれらの薬剤学的に利用しうる酸付加塩は、例えば、製剤の形で医薬として使用することができる。この製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与することができる。しかし投与はまた、例えば、坐剤の剤形で直腸内に、又は注射液の剤形で非経口的に達成することもできる。

【0104】

式 (I)、(I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 及び (I-d) の化合物並びにこれらの薬剤学的に利用しうる酸付加塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の製造のために、薬剤学的に不活性な無機又は有機賦形剤と一緒に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような賦形剤として使用することができる。

【0105】

軟ゼラチンカプセル剤に適した賦形剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。

【0106】

液剤及びシロップ剤の製造に適した賦形剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、ブドウ糖などである。

【0107】

注射液に適した賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0108】

10

20

30

40

50

坐剤に適した賦形剤は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【0109】

更に、本製剤は、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。これらはまた、更に他の治療上有用な物質を含むことができる。

【0110】

用量は、広い範囲内で変化させることができ、当然ながら各具体例における個々の要求に適合せられよう。一般に、経口投与の場合には、一人当たり約10～1000mgの一般式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)又は(I-d)の化合物の1日用量が適切であろうが、必要であれば上限はこれを超えることができる。

10

【0111】

下記の実施例は、本発明を限定することなく、これを例証する。全ての温度は、摂氏度で与えられる。

【0112】

実施例 A

通常の方法で、以下の組成の錠剤を製造した。

	mg／錠剤	
活性物質	5	
乳糖	45	20
トウモロコシデンプン	15	
微晶質セルロース	34	
ステアリン酸マグネシウム	1	
錠剤重量	100	

【0113】

実施例 B

以下の組成のカプセル剤を製造した。

	mg／カプセル	
活性物質	10	
乳糖	155	30
トウモロコシデンプン	30	
タルク	5	
カプセル充填重量	200	

活性物質、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に、微粉碎機で混合した。混合物をミキサーに戻し、タルクを加え、十分に混合した。混合物を機械により硬質ゼラチンカプセルに充填した。

【0114】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造した。

	mg／坐剤	
活性物質	15	40
坐薬用鋏剤	1285	
合計	1300	

【0115】

坐薬用鋏剤をガラス又はスチール容器で溶解し、十分に混合し、45℃に冷却した。その後、微粉碎した活性物質を加え、それが完全に分散するまで攪拌した。混合物を適切な大きさの坐剤成形型に注ぎ、放置して冷却し、次に坐剤を成形型から取り外し、パラフィン紙又は金属箔で個別に包んだ。

【0116】

実施例

50

一般手順 I : アミドカップリング :

CH_2Cl_2 10 ml 中のインドール-3-カルボン酸誘導体 (1 mmol) の攪拌溶液に、EDC (1.3 mmol)、HOBt (1.3 mmol)、 Et_3N (1.3 mmol) 及びアミン誘導体 (1 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に水に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー又は分取 HPLC により、標記化合物を得た。

【0117】

一般手順 II : アルキル化 :

DMF 中の (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-ピペリジン-1-イル) - メタノンの攪拌溶液に、2.1 当量の NaH (油中 60%) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に求電子試薬 R^1-X (1.1 当量) を加えた。混合物を 60 °C で更に 14 時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC により精製して、対応する誘導体を得た。

10

【0118】

式 II 及び II-1 の酸中間体

【0119】

酸 1

6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140 に記載の手順を使用して、6-クロロ-1H-インドール 7.0 g (0.046 mmol) から、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸 5.80 g (64%) を明褐色の固体として調製した。

20

ES-MS m/e (%): 194 ($\text{M}-\text{H}^+$).

【0120】

酸 2

6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

a) 1- (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン

J. Med. Chem. 1991, 34, 140 に記載の手順を使用して、6-クロロ-1H-インドール 0.50 g (0.004 mol) から、1- (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン 0.76 g (95%) を白色の固体として調製した。

30

【0121】

b) 2- [6-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル) - インドール-1-イル] - N, N-ジメチル-アセトアミド

DMF 20 ml 中の 1- (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン (0.75 g) の攪拌溶液に、NaH (油中 60%) 128 mg (1.1 当量) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次にジメチルアミノアセチルクロリド 0.32 ml (1.1 当量) を加えた。混合物を更に 1 時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、2- [6-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル) - インドール-1-イル] - N, N-ジメチル-アセトアミド 598 mg (61%) を白色の固体として得た。

40

【0122】

c) 6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140 に記載の手順と同様の手順を使用して、2- [6-クロロ-5-メチル-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル) - インドール-1-イル] - N, N-ジメチル-アセトアミド 0.50 g から、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 0.38 g (76%) を白色の固体として調製した。

【0123】

50

酸 3

6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

a) 2-[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

一般手順IIに従って、(市販)の2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノンのアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 319.3 (M+H⁺)。

【0124】

b) 6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

2-[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミドをDCEに懸濁し、ナトリウムトリメチルシラノラート(2.2当量)で処理した。室温で20分間振とうした後、混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLCにより精製して、標記化合物を収率27%で得た。

ES-MS m/e (%): 265.0 (M-H⁺)。

【0125】

酸 4

6-クロロ-1-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸

a) [6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸メチルエステル

DMF 25ml中の1-(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン6.65g(0.0265mol、1当量)の攪拌溶液に、0℃で、NaH 1.23g(油中55%、0.0282mol、1.05当量)を加えた。30分後、プロモ酢酸メチルエステル4.31g(0.0282mol、1.05当量)を加え、温度を室温に上げ、攪拌を一晩続けた。0.1M HCl水溶液を加えて反応をクエンチし、生成物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。Et₂O/ヘプタンで再結晶化して、[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸メチルエステル6.90g(80%)を白色の結晶として得た。

【0126】

b) [6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸

THF/MeOH/H₂O 1/1/1 45ml中の[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸メチルエステル2g(6.3mmol)の攪拌溶液に、40℃で、LiOH・H₂O 0.79g(18.9mmol、3当量)を加えた。1時間後、反応混合物をEtOAc中で希釈し、1M HCl水溶液で酸性化した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸1.9g(99%)を白色の固体として得た。

【0127】

c) 2-[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド

一般手順Iに従った[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-酢酸0.99gとN¹, N¹-ジメチル-エタン-1, 2-ジアミンの間のアミドカップリングにより、2-[6-クロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-インドール-1-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド78mg(6%)を白色の固体として得た。

【0128】

d) 6-クロロ-1-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-1H

10

20

30

40

50

－インドール－3－カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140に記載の同様の手順を使用して、2－[6－クロロ－3－(2, 2, 2－トリフルオロ－アセチル)－インドール－1－イル]－N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アセトアミド78mgから、6－クロロ－1－[(2－ジメチルアミノ－エチルカルバモイル)－メチル]－1H－インドール－3－カルボン酸65mg(96%)を白色の固体として調製した。

【0129】

酸5

6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－5－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸

a) 1－(6－クロロ－5－メチル－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン

J. Med. Chem. 1991, 34, 140に記載の手順を使用して、6－クロロ－5－メチル－1H－インドール0.250g(0.002mol)から、1－(6－クロロ－5－メチル－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン0.38g(96%)を白色の固体として調製した。

【0130】

b) 2－[6－クロロ－5－メチル－3－(2, 2, 2－トリフルオロ－アセチル)－インドール－1－イル]－N, N－ジメチル－アセトアミド

DMF 10ml中の1－(6－クロロ－5－メチル－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン(0.38g)の攪拌溶液に、0℃で、NaH(油中60%)64mg(1.1当量)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次にジメチルアミノアセチルクロリド0.16ml(1.1当量)を加えた。混合物を更に1時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、2－[6－クロロ－5－メチル－3－(2, 2, 2－トリフルオロ－アセチル)－インドール－1－イル]－N, N－ジメチル－アセトアミド300mg(60%)を白色の固体として得た。

【0131】

c) 6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－5－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140に記載の同様の手順を使用して、2－[6－クロロ－5－メチル－3－(2, 2, 2－トリフルオロ－アセチル)－インドール－1－イル]－N, N－ジメチル－アセトアミド0.280gから、6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－5－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸0.18g(76%)を白色の固体として調製した。

【0132】

酸6

5, 6－ジクロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－1H－インドール－3－カルボン酸

a) 1－(5, 6－ジクロロ－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン

J. Med. Chem. 1991, 34, 140に記載の手順を使用して、5, 6－ジクロロ－1H－インドール0.120g(0.64mmol)から、1－(5, 6－ジクロロ－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン0.11g(59%)を白色の固体として調製した。

【0133】

b) 2－[5, 6－ジクロロ－3－(2, 2, 2－トリフルオロ－アセチル)－インドール－1－イル]－N, N－ジメチル－アセトアミド

DMF 3ml中の1－(5, 6－ジクロロ－1H－インドール－3－イル)－2, 2, 2－トリフルオロ－エタノン(0.11g)の攪拌溶液に、0℃で、NaH(油中60%

10

20

30

40

50

） 18 mg（1.05 当量）を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次にジメチルアミノアセチルクロリド 0.04 ml（1.0 当量）を加えた。混合物を更に 1 時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、2-〔5, 6-ジクロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-インドール-1-イル〕-N, N-ジメチルアセトアミド 112 mg（78%）を白色の固体として得た。

【0134】

c) 5, 6-ジクロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140に記載の同様の手順を使用して、2-〔5, 6-ジクロロ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-インドール-1-イル〕-N, N-ジメチルアセトアミド 0.112 g から、5, 6-ジクロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 0.047 g（49%）を白色の固体として調製した。

【0135】

酸 7

6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

a) (6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール

ジエチルエーテル 50 ml 中の 6-クロロインドール-2-カルボン酸エチルエステル 2.00 g（8.94 mmol）の溶液に、0℃で、水素化アルミニウムリチウム 0.475 g（12.5 mmol）を加えた。反応混合物を 45 分間加熱還流し、水 10 ml、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml 及び水 10 ml を 0℃で連続的に加えてクエンチした。水層を tert-ブチルメチルエーテル（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物（1.64 g；100%）を白色の固体として得た。

MS m/e (%): 180 (M-H⁺, 100)。

【0136】

b) 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール

1, 2-ジクロロエタン 5 ml 中の (6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノール 1.60 g（8.81 mmol）の溶液を、65℃で、トリフルオロ酢酸 80.0 ml 及びトリエチルシラン 32.0 ml の混合物に加えた。5 分後、反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水酸化ナトリウム水溶液（32%）を加えて、pH を 14 に調整した。水層を tert-ブチルメチルエーテル（3×200 ml）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（アミノプロピル改質シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル）により精製して、標記化合物（0.39 g；27%）を白色の固体として得た。

MS m/e (%): 164 (M-H⁺, 100)。

【0137】

c) 1-(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン

1, 2-ジクロロエタン 20 ml 中の 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール 0.38 g（2.3 mmol）の溶液に、0℃で、トリフルオロ酢酸無水物 0.35 ml（2.5 mmol）を加えた。30 分後、反応混合物を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標記化合物（0.57 g；95%）をオフホワイトの固体として得た。

MS m/e (%): 260 (M-H⁺, 100)。

【0138】

d) 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

4 M 水酸化ナトリウム水溶液 21.7 ml（86.8 mmol）中の 1-(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタノン 0.57

g (2.2 mmol) の溶液を 45 分間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル (2 × 50 ml) で抽出した。水層を 0 ~ 5 °C に冷却し、濃塩酸水溶液で酸性化し (pH 1 ~ 2)、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標記化合物 (0.14 g、31%) をオフホワイトの固体として得た。

MS m/e (%): 208 (M-H⁺, 100)。

【0139】

酸 8

5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

J. Med. Chem. 1991, 34, 140 に記載の手順を使用して、5-クロロ-2-メチル-1H-インドールから、5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸を調製した。

【0140】

酸 9

1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

DMF 5 ml 中の 2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 0.50 g (3.1 mmol) (J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, 1123 に記載) の攪拌溶液に、NaH (油中 60%) 0.27 g (6.75 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に臭化ベンジル 0.39 ml (3.28 mmol) を加えた。混合物を更に 1 時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。Et₂O 中で結晶化して、1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 0.61 g (78%) を白色の固体として得た。

【0141】

酸 10

3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2, 10-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル

a) 10-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1,2-ジクロロエタン 7 ml 中のトリフルオロ酢酸無水物 0.21 ml (1.5 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で、3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.37 g (1.4 mmol) の溶液及び 1,2-ジクロロエタン 3 ml 中のトリエチルアミン 0.23 ml (1.63 mmol) の溶液を加えた。30 分間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (0.288 g、58%) を明黄色の固体として得た。

MS m/e (%): 369 (M+H⁺, 27)。

【0142】

b) 3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2, 10-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド 7 ml 中の 10-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] インドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.29 g (0.77 mmol) の溶液に、室温で、水素化ナトリウム (油中 50%) 0.22 g (4.6 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml 中の水溶液 0.070 ml (3.9 mmol) を順次加えた。2 時間後、反応混合物を tert-ブチルメチルエーテルで希釈し、1 M 水酸化ナトリウム溶液 (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた水層を 2 M 塩酸で 0 °C にて酸性化し (pH 1 ~ 2)、tert-ブチルメチルエーテル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標記化合物 (0.21 g、86%) を明褐色の固体として得た。

MS m/e (%): 315 (M-H⁺, 100)。

【0143】

式 I - a 及び I - a' の化合物の実施例

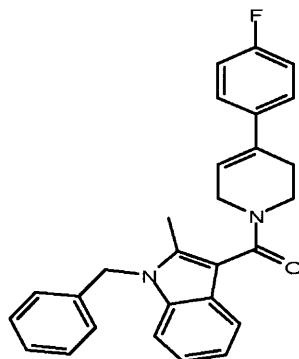
【0144】

実施例 1

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン

【0145】

【化35】



10

【0146】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

20

－アミン：4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（市販）、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 425.5 (M+H⁺)。

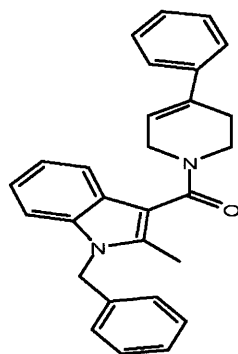
【0147】

実施例 2

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン

【0148】

【化36】



30

40

【0149】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（市販）、

－酸：1-ベンジル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 407.5 (M+H⁺)。

【0150】

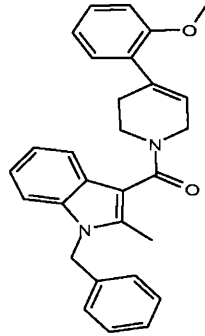
実施例 3

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン

【0151】

50

【化 3 7】



10

【0 1 5 2】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（2－メトキシフェニル）－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン
（US6326381に記載）、

－酸：1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：437.6 (M+H⁺)。

【0 1 5 3】

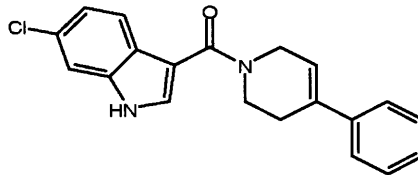
実施例 4

（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－（4－フェニル－3，6－ジヒドロ－2
H－ピリジン－1－イル）－メタノン

20

【0 1 5 4】

【化 3 8】



【0 1 5 5】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－フェニル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：337.4 (M+H⁺)。

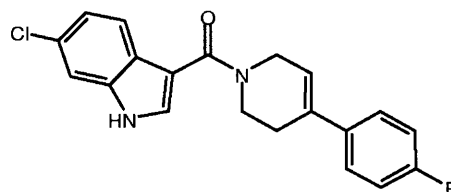
【0 1 5 6】

実施例 5

（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－[4－（4－フルオロフェニル）－3
，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル]－メタノン

【0 1 5 7】

【化 3 9】



40

【0 1 5 8】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－フルオロフェニル）－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン
（市販）、

50

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、
ES-MS m/e (%): 355.4 (M+H⁺)。

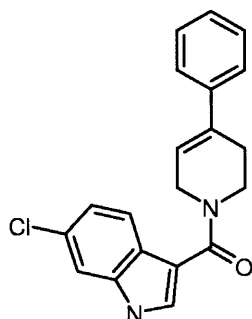
【0159】

実施例 6

(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－(4－フェニル－3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル)－メタノン

【0160】

【化40】



10

【0161】

一般手順 I に従って、6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸との、(市販の) 4－フェニル－1, 2, 3, 6－テトラヒドロ－ピリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 337.4 (M+H⁺)。

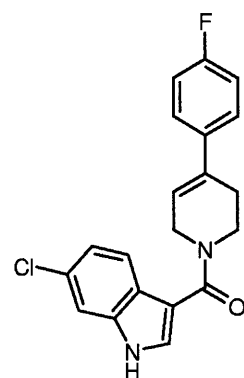
【0162】

実施例 7

(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－[4－(4－フルオロフェニル)－3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル]－メタノン

【0163】

【化41】



30

【0164】

一般手順 I に従って、6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸との、(市販の) 4－(4－フルオロフェニル)－1, 2, 3, 6－テトラヒドロ－ピリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 355.4 (M+H⁺)。

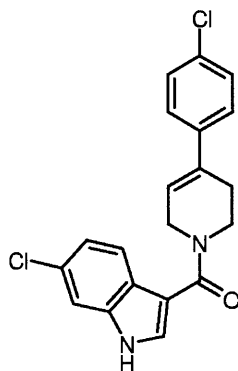
【0165】

実施例 8

(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－[4－(4－クロロフェニル)－3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル]－メタノン

【0166】

【化 4 2】



10

【0167】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（4-クロロフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 371.4 (M+H⁺)。

【0168】

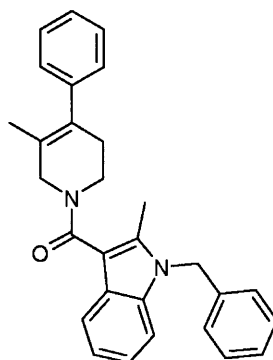
実施例 9

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-（5-メチル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル）-メタノン

20

【0169】

【化 4 3】



30

【0170】

一般手順 I に従って、1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）5-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（WO 2005077912に記載）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 421.6 (M+H⁺)。

【0171】

式 I - b の化合物の実施例

40

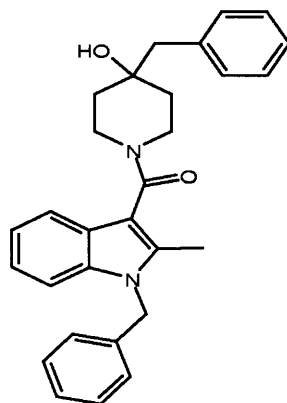
【0172】

実施例 10

（4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル）-（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-メタノン

【0173】

【化 4 4】



10

【0174】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－ベンジル－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 439.5 ($M+H^+$)。

【0175】

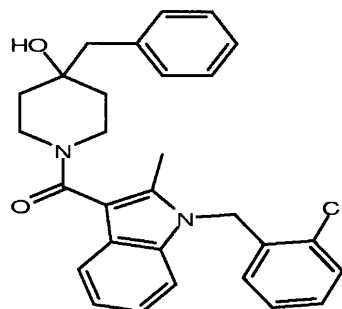
実施例 11

（4－ベンジル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－[1－（2－クロロ－ベンジル）－2－メチル－1H－インドール－3－イル]－メタノン

20

【0176】

【化 4 5】



30

【0177】

a) （4－ベンジル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－（2－メチル－1H－インドール－3－イル）－メタノン

CH_2Cl_2 10ml中の2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸0.1g（0.57mmol）の攪拌溶液に、EDC 0.14g（0.73mmol）、HOBt 0.10g（0.73mmol）、 Et_3N 90 μ l（0.63mmol）及び4－ベンジル－ピペリジン－4－オール 0.11g（0.57mmol）を加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、次に水に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル）により、（4－ベンジル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－（2－メチル－1H－インドール－3－イル）－メタノン0.15g（75%）を白色の固体として得た。

40

ES-MS m/e (%): 349 ($M+H^+$)。

【0178】

b) （4－ベンジル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－[1－（2－クロロ－ベンジル）－2－メチル－1H－インドール－3－イル]－メタノン

DMF 5ml中の（4－ベンジル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－（2－メチル－1H－インドール－3－イル）－メタノン40mg（0.11mmol）の攪拌溶液に、NaH（油中60%）5mg（0.11mmol）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し

50

、次に 1-ブロモメチル-2-クロロベンゼン 28 mg (0.13 mmol) を加えた。混合物を更に 1 時間攪拌し、次に水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (30% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) により、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン 33 mg (61%) を白色の固体として得た。

ES-MS m/e (%): 473.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0179】

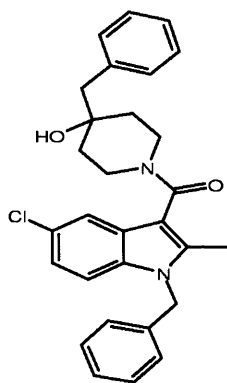
実施例 12

(1-ベンジル-5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - メタノン

10

【0180】

【化 46】



20

【0181】

a) (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノンの調製について記載した手順を使用して、5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 40 mg (0.19 mmol) 及び 4-ベンジル-ピペリジン-4-オール 40 mg (0.21 mmol) から、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン 45 mg (62%) を白色の固体として調製した。

30

ES-MS m/e (%): 383 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0182】

b) (1-ベンジル-5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - メタノン

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノンの調製について記載した手順を使用して、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン 13 mg (0.034 mmol) 及び臭化ベンジル 5.8 mg (0.034 mmol) から、(1-ベンジル-5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - メタノン 14 mg (87%) を白色の固体として調製した。

40

ES-MS m/e (%): 473.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0183】

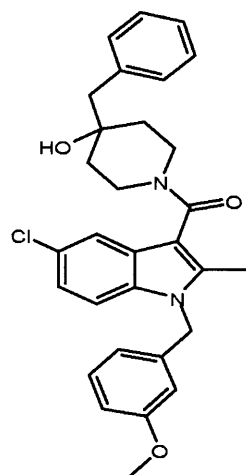
実施例 13

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [5-クロロ-1-(3-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン

【0184】

50

【化 4 7】



10

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-クロロ-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノンの調製について記載した手順を使用して、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (5-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン 13 mg (0.034 mmol) 及び 1-ブロモメチル-3-メトキシ-ベンゼン 6.8 mg (0.034 mmol) から、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [5-クロロ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン 11 mg (65%) を白色の固体として調製した。

20

ES-MS m/e (%): 503.5 ($M+H^+$)。

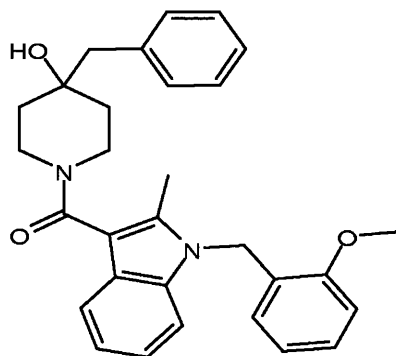
【0185】

実施例 14

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-メトキシ-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン

【0186】

【化 4 8】



30

40

【0187】

(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-クロロ-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノンの調製について記載した手順を使用して、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン 28 mg (0.080 mmol) 及び 1-クロロメチル-2-メトキシ-ベンゼン 15 mg (0.096 mmol) から、(4-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - [1-(2-メトキシ-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] - メタノン 29 mg (77%) を白色の固体として調製した。

ES-MS m/e (%): 469.6 ($M+H^+$)。

50

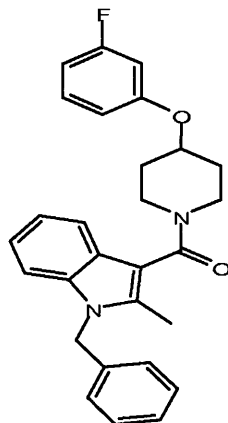
【0188】

実施例 15

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(3-フルオロフェノキシ)-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0189】

【化49】



10

【0190】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

20

－アミン：4-(3-フルオロフェノキシ)-ピペリジン (US260294700 に記載)、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 443.6 (M+H⁺)。

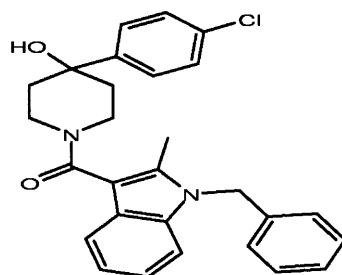
【0191】

実施例 16

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0192】

【化50】



30

【0193】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

40

－アミン：4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-オール (市販)、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

ES-MS m/e (%): 459.5 (M+H⁺)。

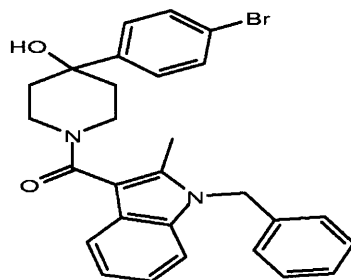
【0194】

実施例 17

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0195】

【化 5 1】



【0 1 9 6】

10

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－ブロモフェニル）－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：1－ベンジル－1－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 505.5 (M+H⁺)。

【0 1 9 7】

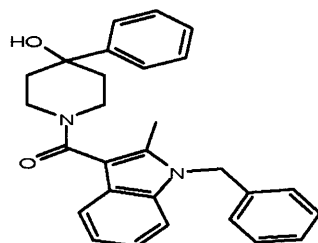
実施例 1 8

(1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－イル)－(4－ヒドロキシ－4－フェニル－ピペリジン－1－イル)－メタノン

【0 1 9 8】

【化 5 2】

20



【0 1 9 9】

30

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－フェニル－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 425.6 (M+H⁺)。

【0 2 0 0】

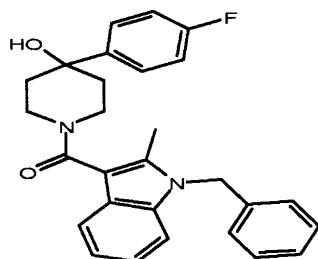
実施例 1 9

(1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－イル)－[4－(4－フルオロフェニル)－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル]－メタノン

【0 2 0 1】

【化 5 3】

40



【0 2 0 2】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－フルオロフェニル）－ピペリジン－4－オール（市販）、

50

—酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、
ES-MS m/e (%): 443.6 (M+H⁺)。

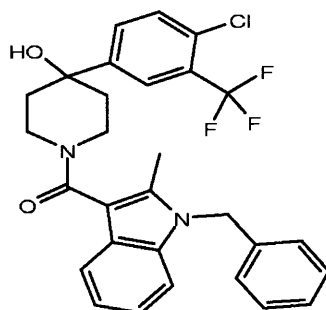
【0203】

実施例20

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0204】

【化54】



10

【0205】

一般手順Iに従ったアミドカップリング：

—アミン：4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-4-オール（市販）、

—酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

ES-MS m/e (%): 527.5 (M+H⁺)。

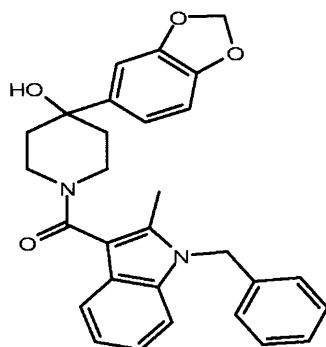
【0206】

実施例21

(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - (1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - メタノン

【0207】

【化55】



40

【0208】

一般手順Iに従ったアミドカップリング：

—アミン：4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ピペリジン-4-オール（WO 9709311に記載）、

—酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 469.6 (M+H⁺)。

【0209】

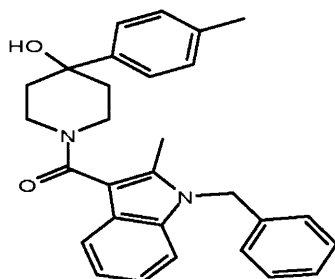
実施例22

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-ヒドロキシ-4-p-トリル-ピペリジン-1-イル) - メタノン

50

【0210】

【化56】



10

【0211】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-p-トリル-ピペリジン-4-オール（EP445701に記載）、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：439.6 (M+H⁺)。

【0212】

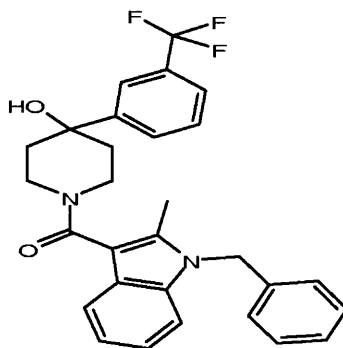
実施例 23

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0213】

20

【化57】



30

【0214】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-4-オール（市販）、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：493.6 (M+H⁺)。

【0215】

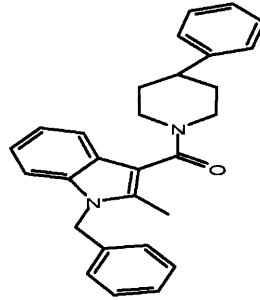
実施例 24

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-ピペリジン-1-イル) - メタノン

40

【0216】

【化 5 8】



10

【0 2 1 7】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-フェニル-ピペリジン（市販）、

－酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

ES-MS m/e (%)：409.5 ($M+H^+$)。

【0 2 1 8】

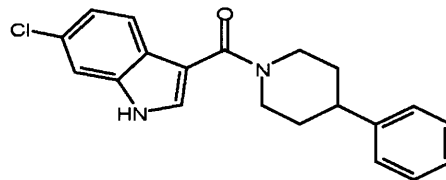
実施例 2 5

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)－(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)－メタノン

【0 2 1 9】

20

【化 5 9】



【0 2 2 0】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-フェニル-ピペリジン（市販）、

－酸：6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：339.4 ($M+H^+$)。

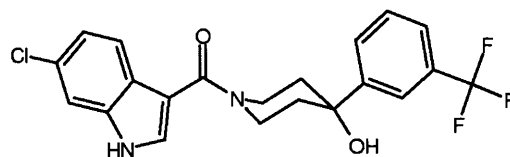
【0 2 2 1】

実施例 2 6

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)－[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]－メタノール

【0 2 2 2】

【化 6 0】



40

【0 2 2 3】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-4-オール（市販）、

－酸：6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：423.4 ($M+H^+$)。

【0 2 2 4】

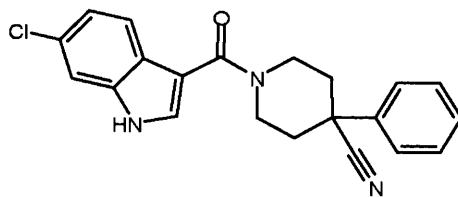
50

実施例 27

1-(6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル)-4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル

【0225】

【化61】



10

【0226】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-フェニル-ピペリジン-4-カルボニトリル（市販）、

－酸：6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 364.4 (M+H⁺)。

【0227】

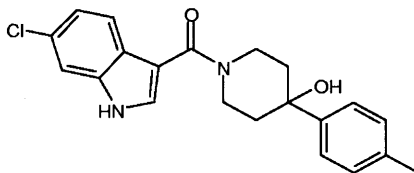
実施例 28

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-ヒドロキシ-4-p-トリル-ピペリジン-1-イル) - メタノン

20

【0228】

【化62】



【0229】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4-p-トリル-ピペリジン-4-オール（EP445701に記載）、

－酸：6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸

ES-MS m/e (%): 369.4 (M+H⁺)。

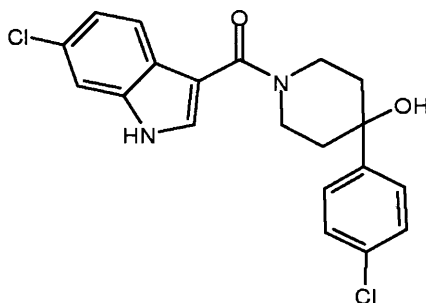
【0230】

実施例 29

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0231】

【化63】



40

【0232】

50

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－クロロフェニル）－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：389.4 (M^+)。

【0233】

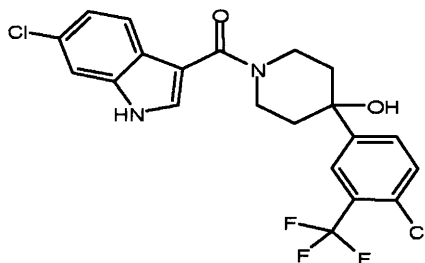
実施例 30

（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－[4－（4－クロロ－3－トリフルオロメチルフェニル）－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル]－メタノン

【0234】

【化64】

10



【0235】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－クロロ－3－トリフルオロメチルフェニル）－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：457.4 (M^+)。

【0236】

実施例 31

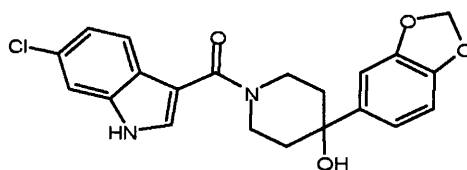
（4－ベンゾ[1,3]ジオキソール－5－イル－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－メタノン

【0237】

【化65】

20

30



【0238】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－ベンゾ[1,3]ジオキソール－5－イル－ピペリジン－4－オール（WO 9709311に記載）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：399.4 ($M+H^+$)。

【0239】

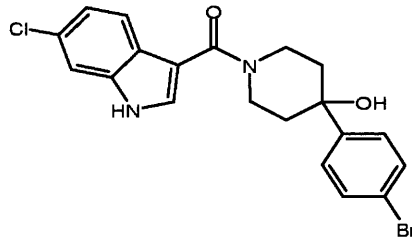
実施例 32

[4－（4－ブロモフェニル）－4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル]－（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－メタノン

【0240】

40

【化 6 6】



【 0 2 4 1】

10

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（4－プロモフェニル）－ピペリジン－4－オール（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：435.3 (M^+)。

【 0 2 4 2】

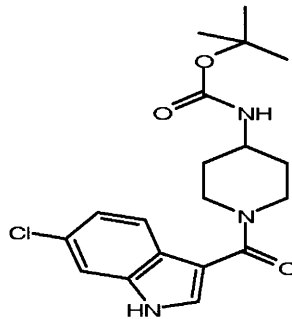
実施例 3 3

〔1－（6－クロロ－1H－インドール－3－カルボニル）－ピペリジン－4－イル〕－カルバミン酸tert－ブチルエステル

【 0 2 4 3】

【化 6 7】

20



【 0 2 4 4】

30

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：ピペリジン－4－イル－カルバミン酸tert－ブチルエステル（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：.378.3 ($M+H^+$)。

【 0 2 4 5】

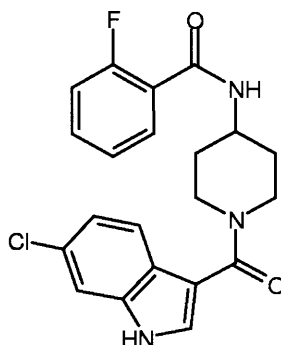
実施例 3 4

N－〔1－（6－クロロ－1H－インドール－3－カルボニル）－ピペリジン－4－イル〕－2－フルオロベンズアミド

【 0 2 4 6】

【化 6 8】

40



50

【0247】

a) (4-アミノ-ピペリジン-1-イル) - (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - メタノン

CH_2Cl_2 (10ml) 中の [1 - (6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - カルバミン酸tert-ブチルエステル 0.50g (1.32mmol) (この調製は実施例31に記載した) の攪拌溶液に、TFA 2mlを加えた。混合物を2時間攪拌し、次に飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、(4-アミノ-ピペリジン-1-イル) - (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - メタノン 0.25g (68%) を明褐色の固体として得た。

10

ES-MS m/e (%): 78.1 (M+H⁺)。

【0248】

b) N - [1 - (6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - 2-フルオロ-ベンズアミド

CH_2Cl_2 5ml中の2-フルオロ-安息香酸 50mg (0.36mmol) の攪拌溶液に、EDC 90mg (0.47mmol)、HOBt 63mg (0.47mmol)、Et₃N 60μl (0.47mmol) 及び (4-アミノ-ピペリジン-1-イル) - (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - メタノン 100mg (0.36mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に水に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) により、N - [1 - (6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - 2-フルオロ-ベンズアミド 82mg (57%) を白色の固体として得た。

20

ES-MS m/e (%): 400.3 (M+H⁺)。

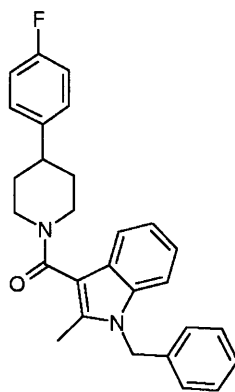
【0249】

実施例35

1 - [1 - (1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

【0250】

【化69】



30

40

【0251】

一般手順Iに従って、1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 4 - (4-フルオロフェニル) - ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 427.6 (M+H⁺)。

【0252】

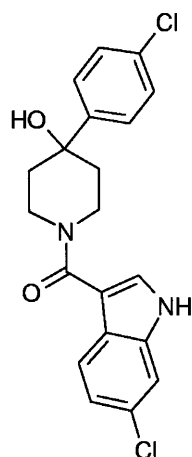
実施例36

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (4-クロロフェニル) - 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0253】

50

【化 7 0】



10

【0 2 5 4】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（4-クロロフェニル）-ピペリジン-4-オールのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 389.4 ($M+H^+$)。

20

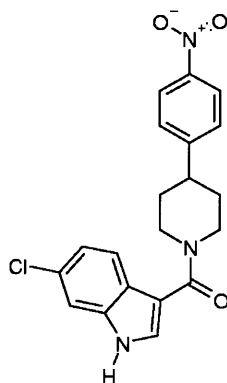
【0 2 5 5】

実施例 3 7

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（4-ニトロフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

【0 2 5 6】

【化 7 1】



30

【0 2 5 7】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（4-ニトロフェニル）-ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 384.4 ($M+H^+$)。

40

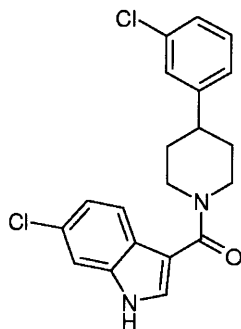
【0 2 5 8】

実施例 3 8

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（3-クロロフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

【0 2 5 9】

【化 7 2】



10

【0260】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（3-クロロフェニル）-ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 373.3 ($M+H^+$)。

【0261】

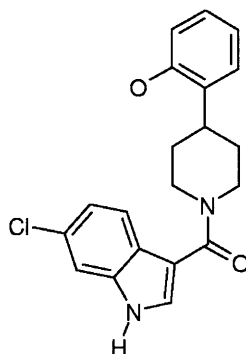
実施例 39

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-ヒドロキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

20

【0262】

【化 7 3】



30

【0263】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）2-ピペリジン-4-イル-フェノールのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 355.4 ($M+H^+$)。

【0264】

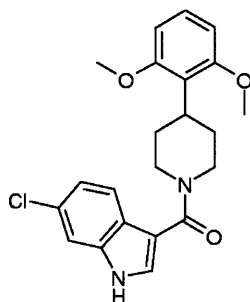
実施例 40

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

40

【0265】

【化 7 4】



10

【0 2 6 6】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（2,6-ジメトキシフェニル）-ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 399.2 ($M+H^+$)。

【0 2 6 7】

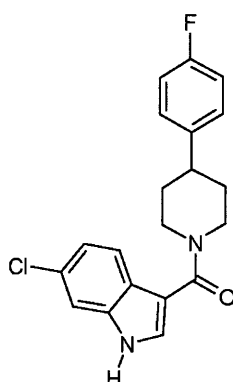
実施例 4 1

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（4-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

【0 2 6 8】

20

【化 7 5】



30

【0 2 6 9】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（4-フルオロフェニル）-ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 357.4 ($M+H^+$)。

【0 2 7 0】

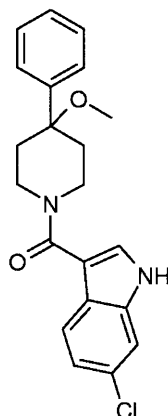
実施例 4 2

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-（4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル）-メタノン

40

【0 2 7 1】

【化 7 6】



10

【0 2 7 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、4-メトキシ-4-フェニル-ピペリジン (WO 9800400 に記載) のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 369.4 ($M+H^+$)。

【0 2 7 3】

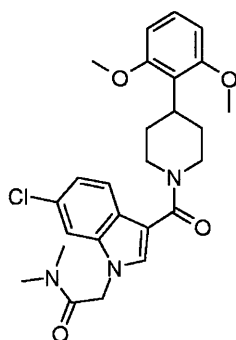
実施例 4 3

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド

20

【0 2 7 4】

【化 7 7】



30

【0 2 7 5】

一般手順 II に従って、市販の 2-クロロ-N, N-ジメチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2, 6-ジメトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 484.3 ($M+H^+$)。

40

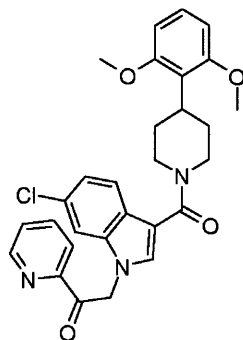
【0 2 7 6】

実施例 4 4

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピリジン-2-イル-エタノン

【0 2 7 7】

【化 7 8】



10

【0 2 7 8】

一般手順IIに従って、市販の2-クロロ-1-ピリジン-2-イル-エタノンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 518.4 ($M+H^+$)。

【0 2 7 9】

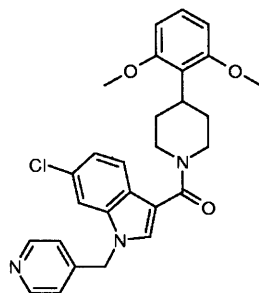
実施例 4 5

(6-クロロ-1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

20

【0 2 8 0】

【化 7 9】



30

【0 2 8 1】

一般手順IIに従って、市販の4-クロロメチル-ピリジンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 490.3 ($M+H^+$)。

【0 2 8 2】

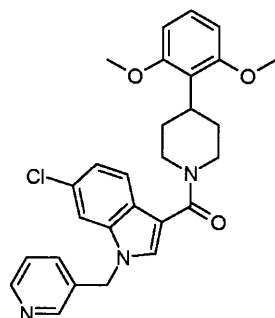
実施例 4 6

(6-クロロ-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

【0 2 8 3】

【化 8 0】



10

【 0 2 8 4 】

一般手順IIに従って、市販の3-クロロメチル-ピリジンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 490.3 (M+H⁺)。

【 0 2 8 5 】

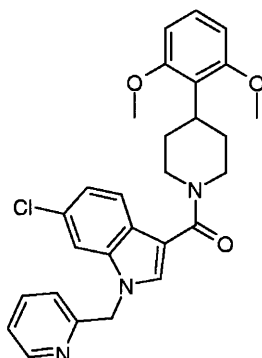
実施例 4 7

(6-クロロ-1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

20

【 0 2 8 6 】

【化 8 1】



30

【 0 2 8 7 】

一般手順IIに従って、メタンスルホン酸ピリジン-2-イルメチルエステル(WO 99553 18に記載)を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 490.3 (M+H⁺)。

【 0 2 8 8 】

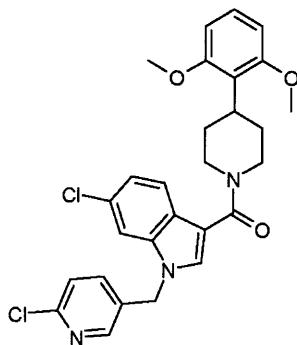
実施例 4 8

[6-クロロ-1-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

【 0 2 8 9 】

【化 8 2】



10

【0 2 9 0】

一般手順IIに従って、メタンスルホン酸 6-クロロ-ピリジン-3-イルメチルエステル (Journal of Organic Chemistry (1999), 64(23), 8576-8581に記載)を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 524.2 ($M+H^+$)。

【0 2 9 1】

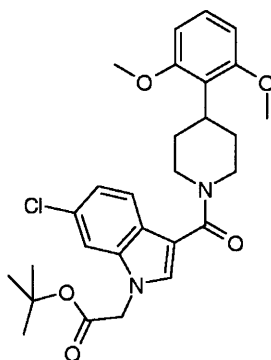
実施例 4 9

{6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸tert-ブチルエステル

20

【0 2 9 2】

【化 8 3】



30

【0 2 9 3】

一般手順IIに従って、(市販の)プロモ-酢酸tert-ブチルエステルを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 513.3 ($M+H^+$)。

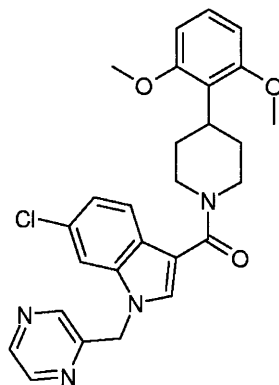
【0 2 9 4】

実施例 5 0

6-クロロ-1-ピラジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

【0 2 9 5】

【化 8 4】



10

【0 2 9 6】

一般手順IIに従って、メタンスルホン酸ピラジン-2-イルメチルエステル (WO 20020 64574に記載) を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 491.1 ($M+H^+$)。

【0 2 9 7】

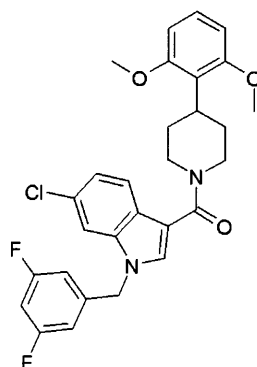
実施例 5 1

20

[6-クロロ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-インドール-3-イル] - [4-(2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0 2 9 8】

【化 8 5】



30

【0 2 9 9】

一般手順IIに従って、(市販の) 1-クロロメチル-3, 5-ジフルオロベンゼンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 525.3 ($M+H^+$)。

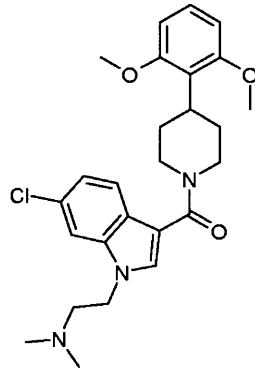
【0 3 0 0】

実施例 5 2

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノエチル) - 1H-インドール-3-イル] - [4-(2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0 3 0 1】

【化 8 6】



10

【0302】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-ジメチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 470.5 ($M+H^+$)。

【0303】

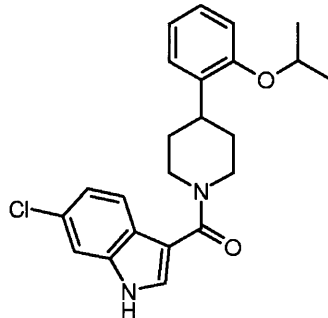
実施例 5 3

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-イソプロポキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

20

【0304】

【化 8 7】



30

【0305】

一般手順Iに従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、4-（2-イソプロポキシフェニル）-ピペリジンのカップリング（Journal of Medicinal Chemistry (1998), 41(12), 1997-2009に記載）により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 397.1 ($M+H^+$)。

【0306】

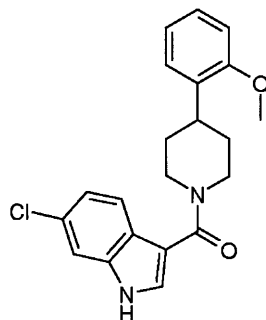
実施例 5 4

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

【0307】

【化 8 8】



10

【0308】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 367.0 ($M+H^+$).

【0309】

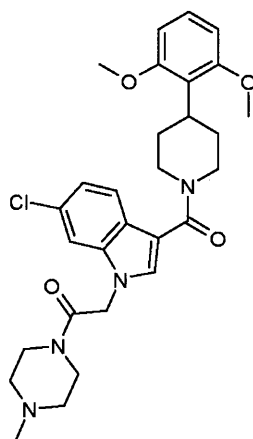
実施例 55

2- { 6-クロロ-3- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル } -1-（4-メチルピペラジン-1-イル）-エタノン

20

【0310】

【化 8 9】



30

【0311】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチルピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 539.6 ($M+H^+$).

40

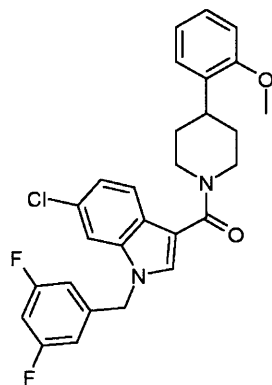
【0312】

実施例 56

[6-クロロ-1-（3, 5-ジフルオロベンジル）-1H-インドール-3-イル] - [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

【0313】

【化 9 0】



10

【0 3 1 4】

一般手順IIに従って、（市販の）1-クロロメチル-3,5-ジフルオロベンゼンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 495.2 ($M+H^+$)。

【0 3 1 5】

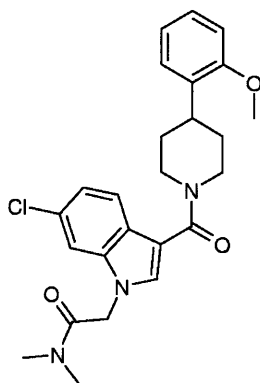
実施例 5 7

2- {6-クロロ-3- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド

20

【0 3 1 6】

【化 9 1】



30

【0 3 1 7】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 454.3 ($M+H^+$)。

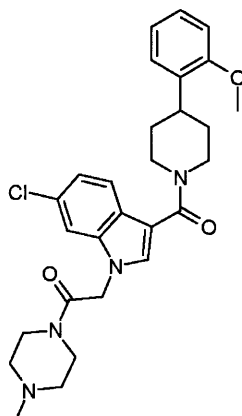
【0 3 1 8】

実施例 5 8

2- {6-クロロ-3- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-（4-メチルピペラジン-1-イル）-エタノン

【0 3 1 9】

【化 9 2】



10

【0 3 2 0】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 509.3 ($M+H^+$)。

【0 3 2 1】

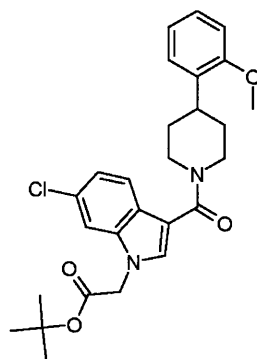
20

実施例 5 9

{6-クロロ-3-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル}-酢酸tert-ブチルエステル

【0 3 2 2】

【化 9 3】



30

【0 3 2 3】

一般手順IIに従って、（市販の）プロモ-酢酸tert-ブチルエステルを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 483.3 ($M+H^+$)。

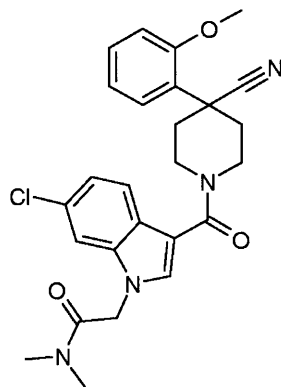
【0 3 2 4】

実施例 6 0

2-〔6-クロロ-3-〔4-シアノ-4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N,N-ジメチル-アセトアミド

【0 3 2 5】

【化 9 4】



10

【0 3 2 6】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（2－メトキシフェニル）－ピペリジン－4－カルボニトリル（W02003 053361に記載）、

－酸：6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 479.1 (M+H⁺)。

【0 3 2 7】

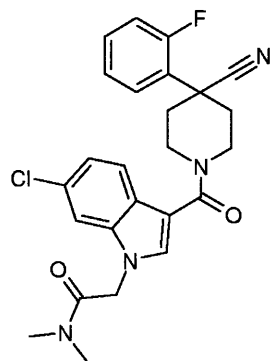
20

実施例 6 1

2－{6－クロロ－3－[4－シアノ－4－（2－フルオロフェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－N，N－ジメチル－アセトアミド

【0 3 2 8】

【化 9 5】



30

【0 3 2 9】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（2－フルオロフェニル）－ピペリジン－4－カルボニトリル（Tetrahedron 2004, 4875に記載）、

－酸：6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

40

ES-MS m/e (%): 467.1 (M+H⁺)。

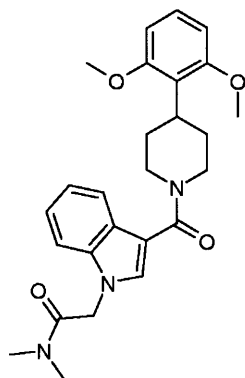
【0 3 3 0】

実施例 6 2

2－{3－[4－（2，6－ジメトキシフェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－N，N－ジメチル－アセトアミド

【0 3 3 1】

【化 9 6】



10

【0 3 3 2】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-N, N-ジメチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 450.6 (M+H⁺)。

【0 3 3 3】

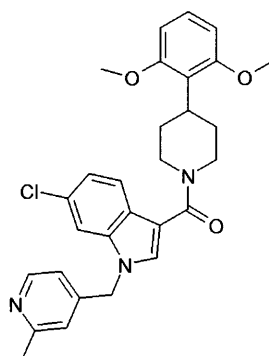
実施例 6 3

[6-クロロ-1 - (2-メチル-ピリジン-4-イルメチル) - 1H-インドール-3-イル] - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

20

【0 3 3 4】

【化 9 7】



30

【0 3 3 5】

一般手順IIに従って、メタンスルホン酸 2-メチル-ピリジン-4-イルメチルエステル (市販の (2-メチル-ピリジン-4-イル) - メタノールのメシル化により調製) を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 504.1 (M+H⁺)。

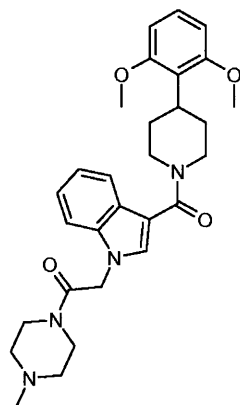
【0 3 3 6】

実施例 6 4

2 - { 3 - [4 - (2, 6-ジメトキシフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル } - 1 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - エタノン

【0 3 3 7】

【化 9 8】



10

【0 3 3 8】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 505.4 ($M+H^+$)。

【0 3 3 9】

実施例 6 5

2-{6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド

a) {6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル} 酢酸:

一般手順IIに従って、(市販の) プロモ酢酸を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

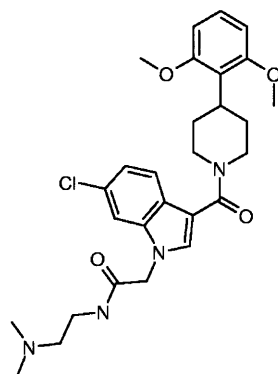
ES-MS m/e (%): 457.5 ($M+H^+$)。

【0 3 4 0】

b) 2-{6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド

【0 3 4 1】

【化 9 9】



40

【0 3 4 2】

一般手順Iと同様にして、(市販の) N^1 , N^1 -ジメチル-エタン-1,2-ジアミンとの、{6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸のカップリングにより、標記化合物を得た

50

。

ES-MS m/e (%): 527.3 (M+H⁺)。

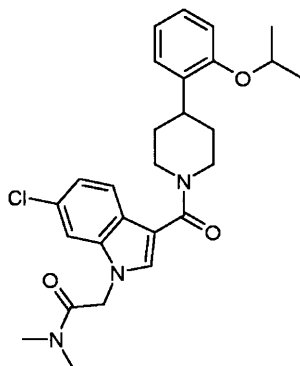
【0343】

実施例 66

2- {6-クロロ-3- [4- (2-イソプロポキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド

【0344】

【化100】



10

【0345】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-N, N-ジメチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2-イソプロポキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 482.6 (M+H⁺)。

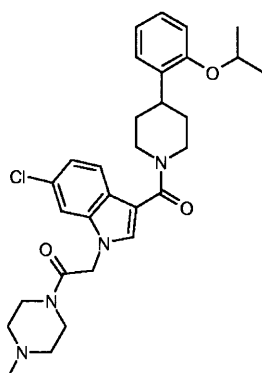
【0346】

実施例 67

2- {6-クロロ-3- [4- (2-イソプロポキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノン

【0347】

【化101】



40

【0348】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2-イソプロポキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 537.6 (M+H⁺)。

【0349】

実施例 68

50

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピペラジン-1-イル-エタノン

a) 2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸

一般手順IIに従って、(市販の) プロモ-酢酸を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 427.5 (M+H⁺)。

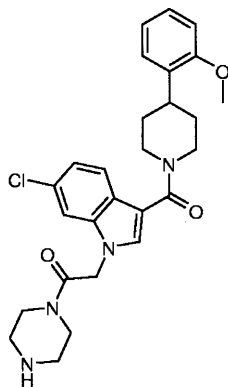
【0350】

b) 2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピペラジン-1-イル-エタノン

10

【0351】

【化102】



20

【0352】

一般手順Iと同様にして、(市販の) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸のカップリングにより、TFAでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 495.5 (M+H⁺)。

30

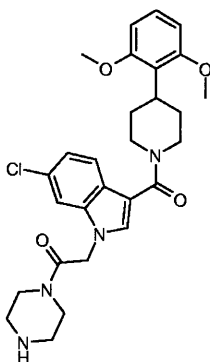
【0353】

実施例69

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピペラジン-1-イル-エタノン

【0354】

【化103】



40

【0355】

一般手順Iと同様にして、(市販の) ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシフェニル) -ピペリジン-1

50

ーカルボニル]ーインドールー1ーイル}ー酢酸(本明細書における調製)のカップリングにより、TFAでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 525.5 (M+H⁺)。

【0356】

実施例70

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)ー[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ーピペリジン-1-イル]ーメタノン

a) 4-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ーピリジン

4-ブロモピリジン又はその塩酸塩を、アルゴン下、DMEに溶解し、Pd(PPh₃)₄(3mol%)を加えた。混合物を50℃で10分間攪拌した。この溶液に、最少量のEtOH/DME 1:2に溶解した(市販の)5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-ボロン酸、次に2N Na₂CO₃を加えた。反応混合物を攪拌しながら2時間還流した(110℃)。フラスコを室温に冷却し、混合物を飽和NH₄Cl水溶液で処理し、CHCl₃で抽出した。蒸発し、SiO₂ゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル:4/1)により精製して、標記化合物を収率76%で得た。

ES-MS m/e (%): 275.9 (M+H⁺)。

【0357】

b) 1-ベンジル-4-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ー1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

トルエン中の4-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ーピリジンの溶液に、臭化ベンジル(1当量)を加え、反応混合物を、還流下、14時間攪拌した。TLC(CH₂Cl₂/MeOH 95:5)により反応を監視したところ、中間体への完全な変換が示された。溶媒の完全な蒸発により白色の固体を得た。アルゴン下、固体をMeOHに溶解し、0℃まで冷却し、NaBH₄(2.05当量)を少量ずつ加え(発熱反応)、反応混合物を室温で3時間攪拌した。MeOHを蒸発し、CH₂Cl₂に再溶解し、1N NaHCO₃及びブラインで順次洗浄し、続いてSiO₂ゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH:98/2)により精製して、標記化合物を収率71%で得た。

ES-MS m/e (%): 370.0 (M+H⁺)。

【0358】

c) 4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ーピペリジン

EtOH及び4N HCl中の1-ベンジル-4-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ー1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの溶液に、40wt%の10%Pd/C触媒を加えた。反応フラスコにH₂(3.5バル)を充填し、次に50℃で一晩攪拌した。反応混合物を、アルゴン下、セライトで濾過した。溶媒を蒸発し、生成物をCH₂Cl₂とK₂CO₃水溶液に分配した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、標記化合物を収率81%で得た。

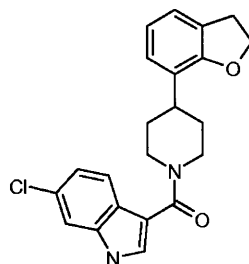
ES-MS m/e (%): 204.3 (M+H⁺)。

【0359】

d) (6-クロロ-1H-インドール-3-イル)ー[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ーピペリジン-1-イル]ーメタノン

【0360】

【化 1 0 4】



【0 3 6 1】

10

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン(下記に記載)のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 381.1 ($M+H^+$)。

【0 3 6 2】

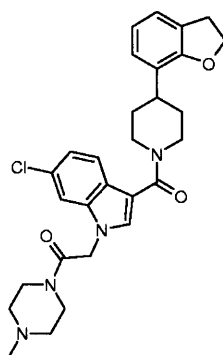
実施例 7 1

2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

【0 3 6 3】

20

【化 1 0 5】



30

【0 3 6 4】

一般手順 II に従って、(市販の)2-クロロ-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 521.6 ($M+H^+$)。

【0 3 6 5】

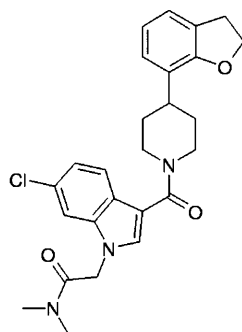
実施例 7 2

2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

40

【0 3 6 6】

【化 1 0 6】



10

【0 3 6 7】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-N, N-ジメチルーアセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 466.6 (M+H⁺)。

【0 3 6 8】

実施例 7 3

2- {6-クロロ-3- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-（2-ジメチルアミノ-エチル）-アセトアミド

20

a) 2- {6-クロロ-3- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸

一般手順IIに従って、（市販の）プロモ-酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 437.1 (M-H⁺)。

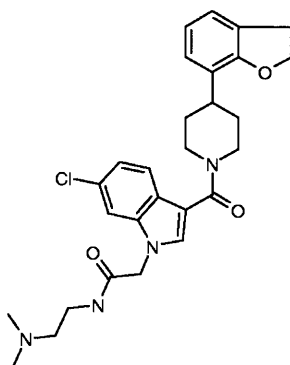
【0 3 6 9】

b) 2- {6-クロロ-3- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-（2-ジメチルアミノ-エチル）-アセトアミド

30

【0 3 7 0】

【化 1 0 7】



40

【0 3 7 1】

一般手順 I と同様にして、（市販の）N¹, N¹-ジメチルーエタン-1, 2-ジアミンとの、{6-クロロ-3- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 509.6 (M+H⁺)。

50

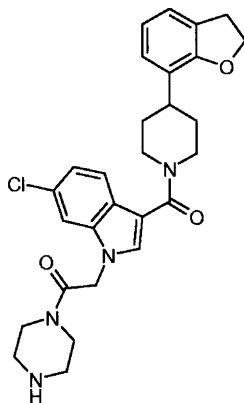
【0372】

実施例 7 4

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピペラジン-1-イル-エタノン

【0373】

【化108】



10

【0374】

20

一般手順 I と同様にして、（市販の）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、TFAでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 507.0 (M+H⁺)。

【0375】

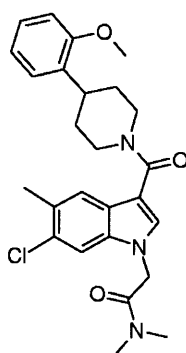
実施例 7 5

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -5-メチル-インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド

【0376】

30

【化109】



40

【0377】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

ーアミン：4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン（市販）、

ー酸：6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-5-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 468.3 (M+H⁺)。

【0378】

実施例 7 6

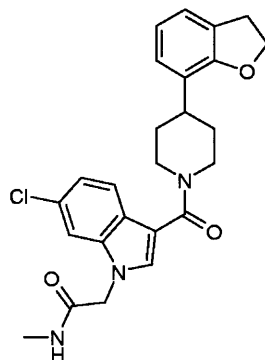
2- {6-クロロ-3- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリ

50

ジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

【0379】

【化110】



10

【0380】

一般手順IIに従って、(市販の)2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 451.7 (M+H⁺)。

【0381】

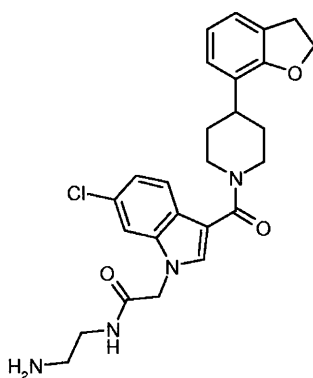
20

実施例77

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド

【0382】

【化111】



30

【0383】

一般手順Iと同様にして、(市販の)(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸(本明細書における調製)のカップリングにより、HClでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 481.3 (M+H⁺)。

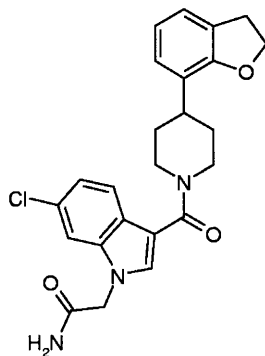
【0384】

実施例78

2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド

【0385】

【化 1 1 2】



10

【0 3 8 6】

一般手順 I と同様にして、THF 中の（市販の）アンモニアとの、{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 438.2 ($M+H^+$)。

【0 3 8 7】

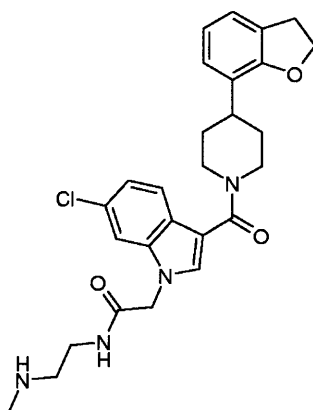
実施例 7 9

2-{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-メチルアミノ-エチル)-アセトアミド

20

【0 3 8 8】

【化 1 1 3】



30

【0 3 8 9】

一般手順 I と同様にして、（市販の）(2-アミノ-エチル)-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、TFA での処理及び中和の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 495.5 ($M+H^+$)。

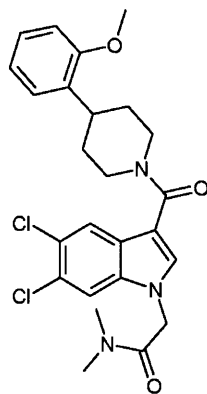
【0 3 9 0】

実施例 8 0

2-{5,6-ジクロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

【0 3 9 1】

【化 1 1 4】



10

【0 3 9 2】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：4－（2－メトキシフェニル）－ピペリジン（市販）、

－酸：5，6－ジクロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：488.5 ($M+H^+$)。

【0 3 9 3】

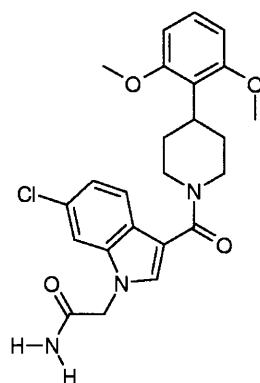
実施例 8 1

2－{6－クロロ－3－[4－（2，6－ジメトキシフェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－アセトアミド

20

【0 3 9 4】

【化 1 1 5】



30

【0 3 9 5】

一般手順 I と同様にして、THF 中の（市販の）アンモニアとの、{6－クロロ－3－[4－（2，6－ジメトキシフェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%)：456.2 ($M+H^+$)。

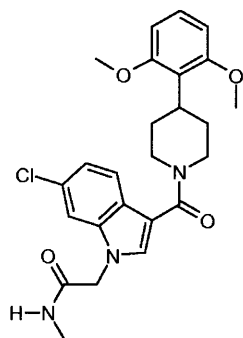
【0 3 9 6】

実施例 8 2

2－{6－クロロ－3－[4－（2，6－ジメトキシフェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－N－メチル－アセトアミド

【0 3 9 7】

【化 1 1 6】



10

【0 3 9 8】

一般手順IIと同様にして、（市販の）2-クロロ-N-メチルーアセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 470.2 (M+H⁺)。

【0 3 9 9】

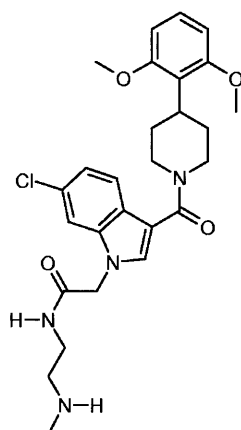
実施例 8 3

2- {6-クロロ-3- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-（2-メチルアミノエチル）-アセトアミド

20

【0 4 0 0】

【化 1 1 7】



30

【0 4 0 1】

一般手順Iと同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-メチルーカルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、 {6-クロロ-3- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、TFAでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 513.5 (M+H⁺)。

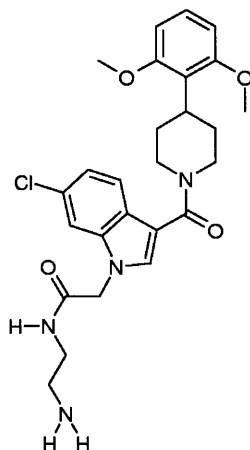
【0 4 0 2】

実施例 8 4

N-（2-アミノエチル）-2- {6-クロロ-3- [4-（2, 6-ジメトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド

【0 4 0 3】

【化 1 1 8】



10

【0404】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノ-エチル）-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製のカップリングにより、HClでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 499.5 (M+H⁺)。

20

【0405】

実施例 85

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン

a) 4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン：

アルゴン下の DME（最初にアルゴンで脱ガス）中の（市販の）（1-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼン）の溶液に、3 mol% Pd(PPh₃)₄、ピリジル-4-ボロン酸及び 2 N Na₂CO₃を加え、還流下、得られた反応混合物を激しく攪拌した。還流下で 5 時間後、TLC により監視した反応は完了を示した。2 相を分離し、DME の大部分を蒸発し、残渣を EtOAc に再溶解し、NaOH 水溶液で洗浄し、続いて蒸発して、黄色の油状物を得た。CH₂Cl₂/MeOH の混合物を用いた SiO₂ゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、標記化合物を収率 51% で得た。

30

ES-MS m/e (%): 239.9 (M+H⁺)。

【0406】

b) 1-ベンジル-4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

トルエン中の 4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジンの溶液に、臭化ベンジル（1 当量）を加え、還流下、反応混合物を 2 時間攪拌した。TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により反応を監視したところ、第 1 の中間体への完全な変換が示された。溶媒の完全な蒸発により白色の固体を得て、それは次の工程を実施するのに十分に純粋であった。白色の固体を、アルゴン下、MeOH に溶解し、0℃まで冷却し、NaBH₄（4 当量）を少量ずつ加えた（発熱反応）。次に、反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、再び TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により反応を監視したところ、完全な変換が示された。MeOH を蒸発し、CH₂Cl₂ に再溶解し、1 N NaHCO₃、次にブラインで洗浄し、蒸発し、続いて SiO₂ゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH) に付して、標記化合物を収率 61% で得た。

40

ES-MS m/e (%): 334.3 (M+H⁺)。

【0407】

c) 4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン

EtOH 中の 1-ベンジル-4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,

50

3, 6-テトラヒドロピリジン（下記に記載）の溶液に、10% Pd/C（0.2 wt%）、続いて密閉管中の TFA（5 当量）を加えた。反応混合物を、 H_2 3.0 バール下、50 °C で 12 時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発乾固した。EtOAc に再溶解し、1 N NaHCO₃ で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得て、それを直接次の工程に使用した。

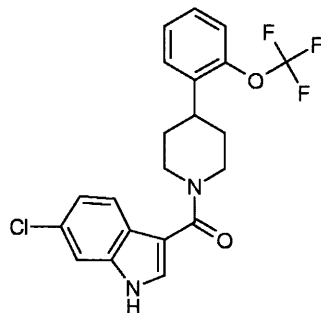
ES-MS m/e (%): 246.6 (M+H⁺)。

【0408】

d) (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2-トリフルオロメトキシフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0409】

【化119】



【0410】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、4 - (2-トリフルオロメトキシフェニル) - ピペリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 423.3 (M+H⁺)。

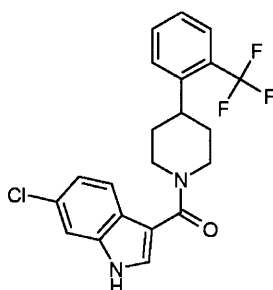
【0411】

実施例 86

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0412】

【化120】



【0413】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4 - (2-トリフルオロメチルフェニル) - ピペリジン（本明細書に記載）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 407.1 (M+H⁺)。

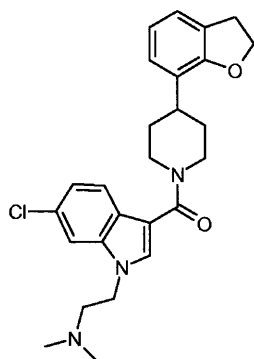
【0414】

実施例 87

[6-クロロ-1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 1H-インドール-3-イル] - [4 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0415】

【化 1 2 1】



【 0 4 1 6 】

一般手順IIと同様にして、（市販の）（２－クロロ－エチル）－ジメチル－アミンを用いた、（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－〔４－（２，３－ジヒドロ－ベンゾフラン－７－イル）－ピペリジン－１－イル〕－メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 452.2 ($M+H^+$)_o

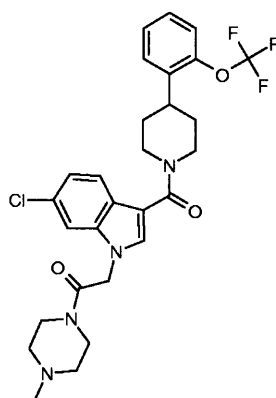
【 0 4 1 7 】

实施例 88

2- { 6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル } -1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

【 0 4 1 8 】

【化 1 2 2】



【 0 4 1 9 】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-（2-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 563.3 ($M+H^+$)_o

【 0 4 2 0 】

实施例 89

2- { 6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル } -N-(2-ジメチルアミノエチル)-アセトアミド

a) {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]}-インドール-1-イル-酢酸

一般手順IIに従って、（市販の）ブロモ酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペリジン-1-

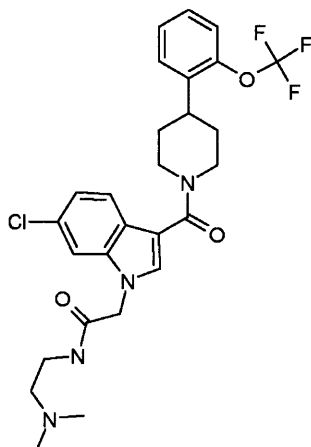
イル]ーメタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。
ES-MS m/e (%): 481.3 ($M+H^+$)。

【0421】

b) 2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N- (2-ジメチルアミノエチル) -アセトアミド

【0422】

【化123】



10

20

【0423】

一般手順 I と同様にして、（市販の） N^1 , N^1 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミンとの、{6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 551.5 ($M+H^+$)。

【0424】

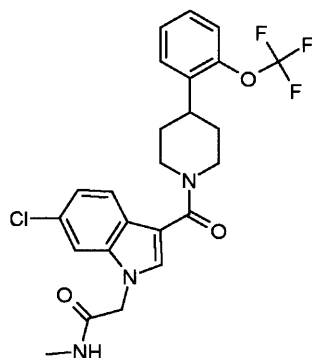
実施例 90

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-メチルアセトアミド

30

【0425】

【化124】



40

【0426】

一般手順 I と同様にして、（市販の）2-クロロ-N-メチルアセトアミドとの、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 494.5 ($M+H^+$)。

【0427】

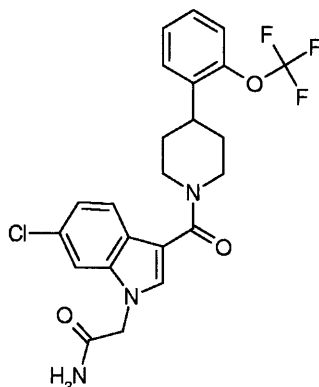
50

実施例 9 1

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -アセトアミド

【0428】

【化125】



10

【0429】

一般手順 I と同様にして、THF 中の (市販の) アンモニアとの、{6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸 (本明細書における調製) のカップリングにより、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 480.3 ($M+H^+$).

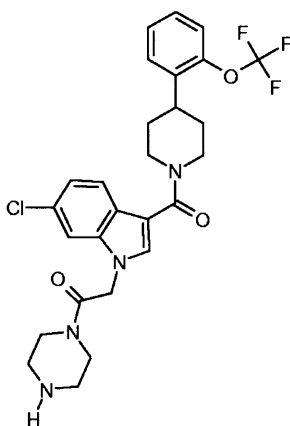
【0430】

実施例 9 2

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1-ピペラジン-1-イル-エタノン

【0431】

【化126】



30

【0432】

一般手順 I と同様にして、(市販の) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸 (本明細書に記載の調製) のカップリングにより、TFA での処理及び中和の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 548.7 ($M+H^+$).

【0433】

実施例 9 3

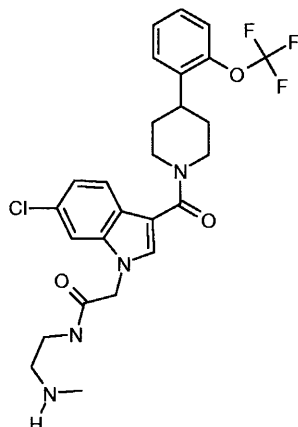
2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-(2-メチルアミノ-エチル) -アセ

50

トアミド

【0434】

【化127】



10

【0435】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、TFAでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 536.7 (M+H⁺)。

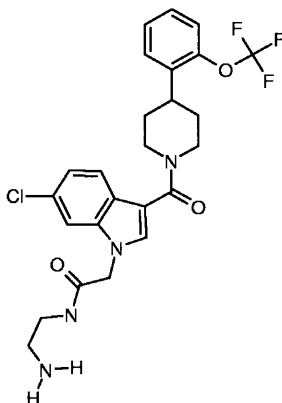
【0436】

実施例 94

N-(2-アミノエチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド

【0437】

【化128】



30

【0438】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、HClでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 522.7 (M+H⁺)。

【0439】

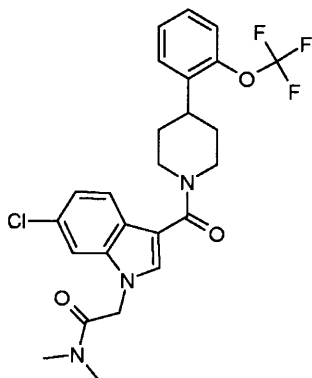
実施例 95

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド

【0440】

50

【化 1 2 9】



10

【 0 4 4 1 】

一般手順IIと同様にして、（市販の）2-クロロ-N，N-ジメチル-アセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 508.4 ($M+H^+$)_o

【 0 4 4 2 】

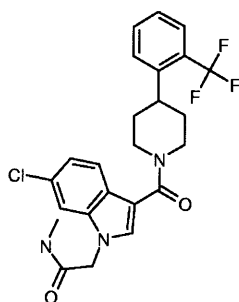
20

实施例 96

2- { 6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル } -N-メチル-アセトアミド

【 0 4 4 3 】

【化 1 3 0】



30

【 0 4 4 4 】

一般手順IIと同様にして、（市販の）2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 477.7 ($M+H^+$)_o

【 0 4 4 5 】

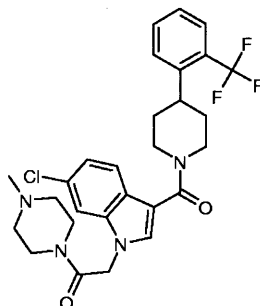
40

实施例 97

2- {6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

【 0 4 4 6 】

【化 1 3 1】



10

【0 4 4 7】

一般手順IIと同様にして、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 546.8 ($M+H^+$)。

【0 4 4 8】

実施例 9 8

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-アセトアミド

20

a) 〔6-クロロ-3-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸

一般手順IIに従って、（市販の）ブromo-酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 481.3 ($M+H^+$)。

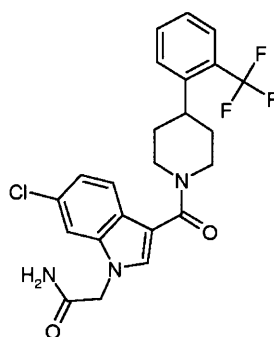
【0 4 4 9】

b) 2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-アセトアミド

【0 4 5 0】

30

【化 1 3 2】



40

【0 4 5 1】

一般手順Iと同様にして、THF中の（市販の）アンモニアとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 464.6 ($M+H^+$)。

【0 4 5 2】

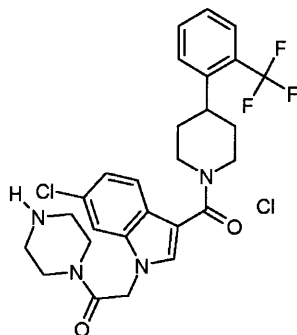
実施例 9 9

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-1-ピペラジン-1-イル-エタノン塩酸塩

【0 4 5 3】

50

【化 1 3 3】



10

【0 4 5 4】

一般手順 I と同様にして、（市販の）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 532.7 (M+H⁺)。

【0 4 5 5】

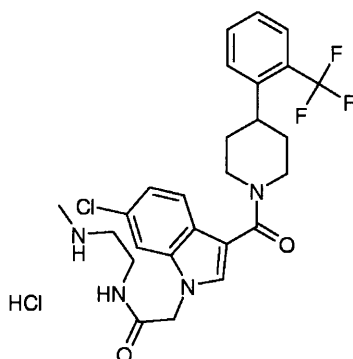
実施例 100

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-メチルアミノ-エチル)-アセトアミド塩酸塩

20

【0 4 5 6】

【化 1 3 4】



30

【0 4 5 7】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノ-エチル）-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 521.3 (M+H⁺)。

40

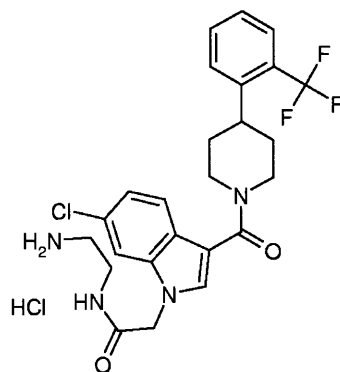
【0 4 5 8】

実施例 101

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド塩酸塩

【0 4 5 9】

【化 1 3 5】



10

【0 4 6 0】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノ-エチル）-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 507.3 (M+H⁺)。

【0 4 6 1】

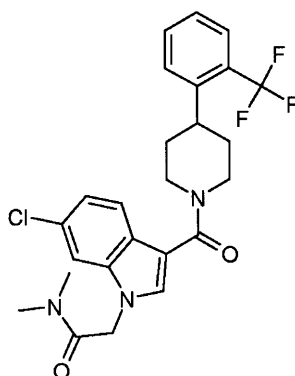
実施例 1 0 2

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

20

【0 4 6 2】

【化 1 3 6】



30

【0 4 6 3】

一般手順 I と同様にして、（市販の）2-クロロ-N,N-ジメチル-アセトアミドとの、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 491.7 (M+H⁺)。

40

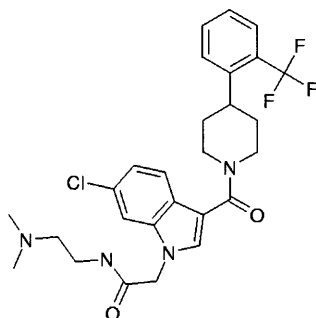
【0 4 6 4】

実施例 1 0 3

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド塩酸塩

【0 4 6 5】

【化 1 3 7】



10

【0 4 6 6】

一般手順 I と同様にして、（市販の） N^1 ， N^1 －ジメチル－エタン－1，2－ジアミンとの、{6－クロロ－3－[4－（2－トリフルオロメチル－フェニル）－ピペリジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 534.8 ($M+H^+$)。

【0 4 6 7】

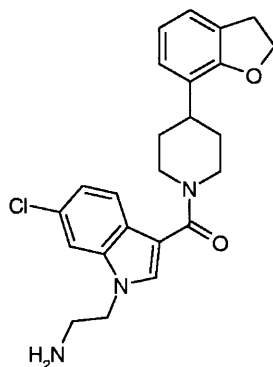
実施例 1 0 4

[1－（2－アミノ－エチル）－6－クロロ－1H－インドール－3－イル]－[4－（2，3－ジヒドロ－ベンゾフラン－7－イル）－ピペリジン－1－イル]－メタノン

20

【0 4 6 8】

【化 1 3 8】



30

【0 4 6 9】

一般手順IIに従って、（市販の）2－クロロ－エチルアミンを用いた、（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－[4－（2，3－ジヒドロ－ベンゾフラン－7－イル）－ピペリジン－1－イル]－メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 424.5 ($M+H^+$)。

【0 4 7 0】

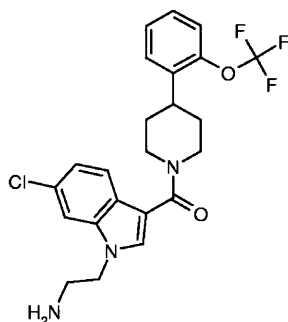
実施例 1 0 5

[1－（2－アミノ－エチル）－6－クロロ－1H－インドール－3－イル]－[4－（2－トリフルオロメトキシ－フェニル）－ピペリジン－1－イル]－メタノン

40

【0 4 7 1】

【化 1 3 9】



10

【0 4 7 2】

一般手順IIと同様にして、（市販の）2-クロロ-エチルアミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書における調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 466.4 (M+H⁺)。

【0 4 7 3】

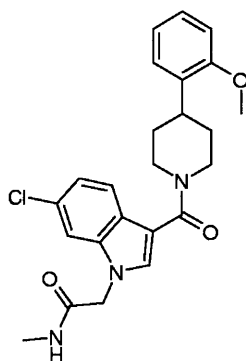
実施例 1 0 6

2- { 6-クロロ-3- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル } -N-メチル-アセトアミド

20

【0 4 7 4】

【化 1 4 0】



30

【0 4 7 5】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 440.4 (M+H⁺)。

【0 4 7 6】

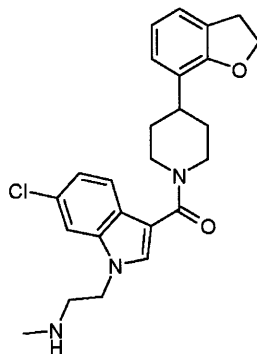
実施例 1 0 7

[6-クロロ-1-（2-メチルアミノエチル）-1H-インドール-3-イル] - [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-イル] -メタノン

40

【0 4 7 7】

【化 1 4 1】



10

【0 4 7 8】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-メチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 438.4 ($M+H^+$).

【0 4 7 9】

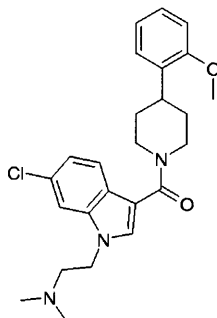
実施例 1 0 8

[6-クロロ-1-（2-ジメチルアミノエチル）-1H-インドール-3-イル]- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

20

【0 4 8 0】

【化 1 4 2】



30

【0 4 8 1】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-ジメチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 440.3 ($M+H^+$).

【0 4 8 2】

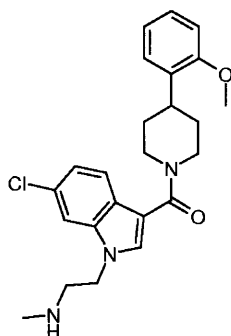
実施例 1 0 9

[6-クロロ-1-（2-メチルアミノエチル）-1H-インドール-3-イル]- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

【0 4 8 3】

【化 1 4 3】



10

【0 4 8 4】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-メチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 426.3 ($M+H^+$)。

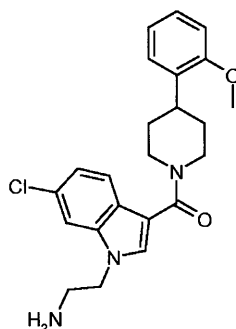
【0 4 8 5】

実施例 1 1 0

[1-（2-アミノエチル）-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン 20

【0 4 8 6】

【化 1 4 4】



30

【0 4 8 7】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロエチルアミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 412.3 ($M+H^+$)。

【0 4 8 8】

実施例 1 1 1

2- {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

a) （6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

一般手順Iに従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン（下記に記載）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 357.3 ($M+H^+$)。

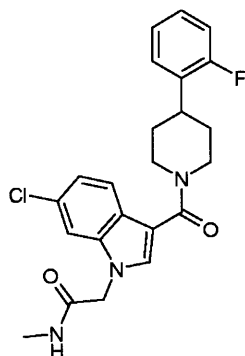
【0 4 8 9】

b) 2- {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-カル 50

ボニル] - インドール - 1 - イル] - N - メチル - アセトアミド

【 0 4 9 0 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 4 9 1 】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノンのアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 428.2 (M+H⁺)。

【 0 4 9 2 】

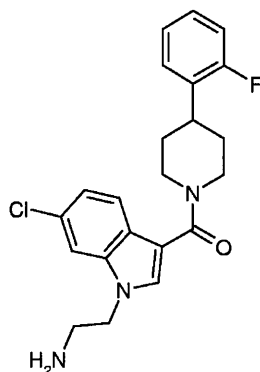
実施例 1 1 2

20

[1-(2-アミノエチル) - 6-クロロ-1H-インドール-3-イル] - [4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン

【 0 4 9 3 】

【 化 1 4 6 】



30

【 0 4 9 4 】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロエチルアミンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 400.1 (M+H⁺)。

【 0 4 9 5 】

40

実施例 1 1 3

2-{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル} - アセトアミド

a) {6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-カルボニル] - インドール-1-イル} - 酢酸:

一般手順IIに従って、(市販の) プロモ酢酸を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-フルオロフェニル) - ピペリジン-1-イル] - メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 413.0 (M-H⁺)。

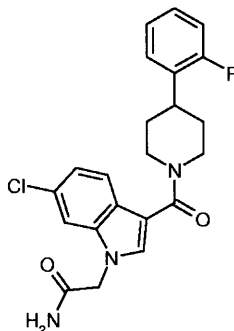
【 0 4 9 6 】

50

b) 2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -アセトアミド

【0497】

【化147】



10

【0498】

一般手順Iに従って、THF中の(市販の)アンモニアとの、{6-クロロ-3- [4- (2-フルオロフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -酢酸のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 414.2 (M+H⁺)。

【0499】

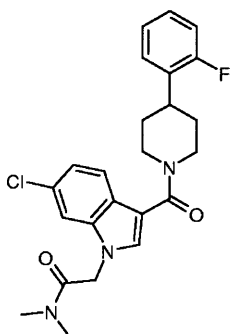
20

実施例114

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロフェニル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド

【0500】

【化148】



30

【0501】

一般手順IIに従って、(市販の) 2-クロロ-N, N-ジメチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4- (2-フルオロフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン(本明細書の下記に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 442.3 (M+H⁺)。

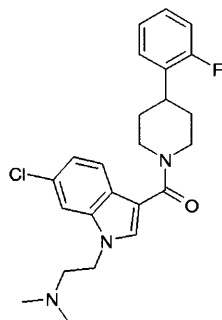
【0502】

実施例115

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-インドール-3-イル] - [4- (2-フルオロフェニル) -ピペリジン-1-イル] -メタノン

【0503】

【化 1 4 9】



10

【0 5 0 4】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-ジメチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 428.2 ($M+H^+$)。

【0 5 0 5】

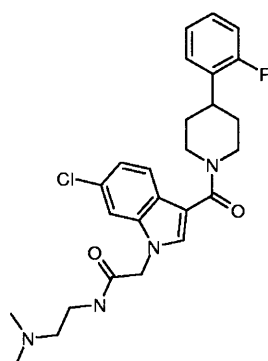
実施例 1 1 6

2- {6-クロロ-3-[4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル} -1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノン

20

【0 5 0 6】

【化 1 5 0】



30

【0 5 0 7】

一般手順Iに従って、（市販の） N^1 , N^1 -ジメチル-エタン-1, 2-ジアミンとの、{6-クロロ-3-[4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 485.2 ($M+H^+$)。

【0 5 0 8】

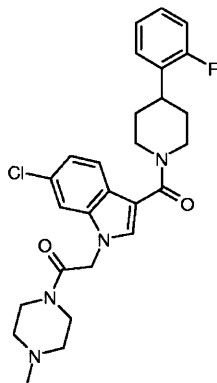
実施例 1 1 7

2- {6-クロロ-3-[4-（2-フルオロフェニル）-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル} -1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノン

40

【0 5 0 9】

【化 1 5 1】



10

【0 5 1 0】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロ-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 497.2 ($M+H^+$).

【0 5 1 1】

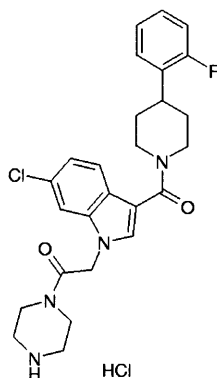
実施例 1 1 8

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロ-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-1-ピペラジン-1-イル-エタノン塩酸塩

20

【0 5 1 2】

【化 1 5 2】



30

【0 5 1 3】

一般手順Iに従って、（市販の）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロ-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 483.2 ($M+H^+$).

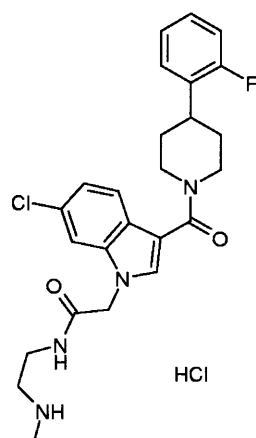
【0 5 1 4】

実施例 1 1 9

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロ-フェニル）-ピペリジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-メチルアミノ-エチル）-アセトアミド塩酸塩

【0 5 1 5】

【化 1 5 3】



10

【0 5 1 6】

一般手順 I に従って、（市販の）（2-アミノ-エチル）-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 471.2 (M+H⁺)。

【0 5 1 7】

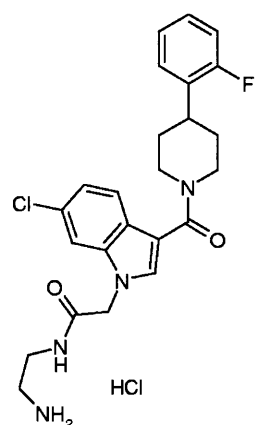
20

実施例 1 2 0

N-(2-アミノ-エチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド塩酸塩

【0 5 1 8】

【化 1 5 4】



30

【0 5 1 9】

一般手順 I に従って、（市販の）（2-アミノ-エチル）-カルバミン酸tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 457.2 (M+H⁺)。

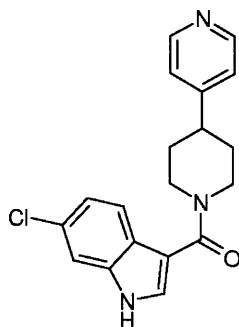
【0 5 2 0】

実施例 1 2 1

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']-ビピリジニル-1-イル)-メタノン

【0 5 2 1】

【化 1 5 5】



10

【0 5 2 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-[4, 4']-ビピリジニルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 340.1 ($M+H^+$)。

【0 5 2 3】

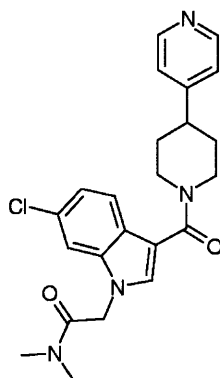
実施例 1 2 2

2-[6-クロロ-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']-ビピリジニル-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド

【0 5 2 4】

20

【化 1 5 6】



30

【0 5 2 5】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）2-ピペラジン-1-イル-ニコチノニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 425.2 ($M+H^+$)。

【0 5 2 6】

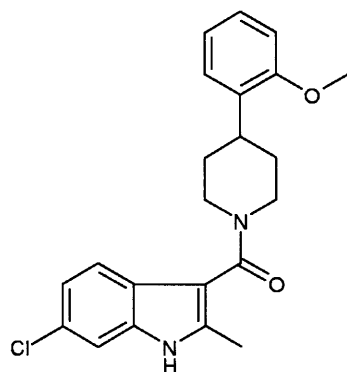
実施例 1 2 3

（6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-メタノン

40

【0 5 2 7】

【化 1 5 7】



10

【0 5 2 8】

乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 中の 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 0.040 g (0.19 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.069 ml (0.40 mmol) 及び 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート 0.061 g (0.19 mmol) の溶液に、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン 0.038 g (0.20 mmol) を室温に加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 30 ml) 及びブライン (1 × 30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (0.050 g; 69%) を白色の固体として得た。

20

MS m/e (%): 381 (M-H⁺, 100)。

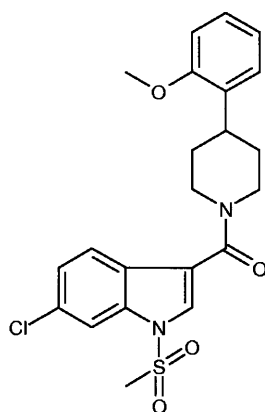
【0 5 2 9】

実施例 1 2 4

(6-クロロ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン

【0 5 3 0】

【化 1 5 8】



30

40

【0 5 3 1】

N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中の (6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル] - メタノン 0.035 g (0.09 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (油中 50%) 0.005 g (0.10 mmol) を加えた。45 分後、メタンスルホニルクロリド 0.008 ml (0.10 mmol) を加えた。3 時間後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 30 ml) 及びブライン (1 × 30) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣をクロマトグラフィー (トルエン中の溶液として装填; Flashpac 5 g; n-ヘプタン/酢酸エチル 100:0 → 75:25) に付して、標記化

50

合物 (0.007 g; 17%) を明黄色の固体として得た。

MS m/e (%): 447 (M+H⁺, 100)。

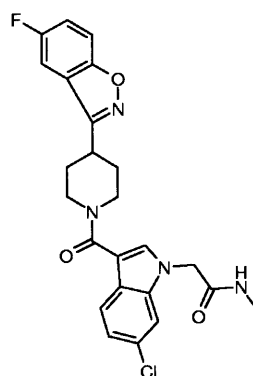
【0532】

実施例 125

2- {6-クロロ-3- [4- (5-フルオロ-ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) -ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-メチル-アセトアミド

【0533】

【化159】



10

20

【0534】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (本明細書に記載のように調製) との、(市販の) 5-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンゾ [d] イソオキサゾールのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 469.1 (M+H⁺)。

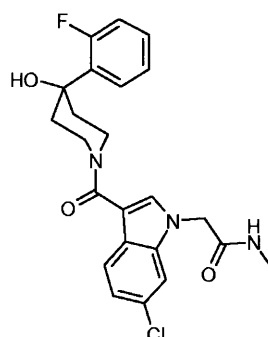
【0535】

実施例 126

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-メチル-アセトアミド

【0536】

【化160】



40

【0537】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (本明細書に記載のように調製) との、4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-4-オール (WO 2005118587に記載) のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 444.1 (M+H⁺)。

【0538】

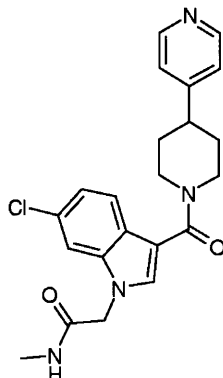
実施例 127

50

2-[6-クロロ-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']ピピリジニル-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

【0539】

【化161】



10

【0540】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）2-ピペラジン-1-イル-ニコチノニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 411.2 ($M+H^+$).

20

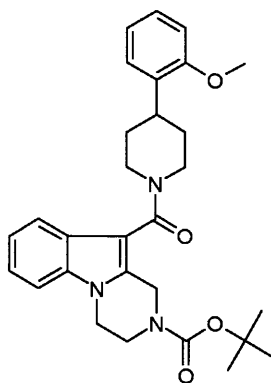
【0541】

実施例 128

10-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0542】

【化162】



30

【0543】

N,N-ジメチルホルムアミド 3.5 ml 中の 3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2,10-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 0.10 g (0.32 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン 0.067 g (0.35 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.051 g (0.38 mmol) の溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 0.073 g (0.38 mmol) を室温で加えた。3時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (1 × 30 ml) 及び水 (1 × 30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（アミノプロピル改質シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル）により精製して、標記化合物 (0.087 g、56%) を明黄色の固体として得た。

40

50

MS m/e (%): 490 (M+H⁺, 47)。

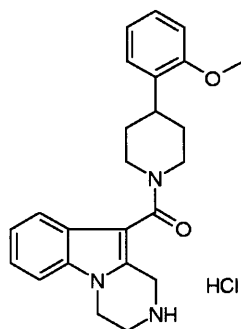
【0544】

実施例 129

[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-10-イル)-メタノン塩酸塩

【0545】

【化163】



10

【0546】

メタノール中の10-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボニル]-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル0.085g(0.17mmol)及び塩酸(1.7mmol)の1.25M溶液1.4mlの混合物を50℃で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物(0.072g、97%)を明黄色の固体として得た。

20

MS m/e (%): 390 (M+H⁺, 100)。

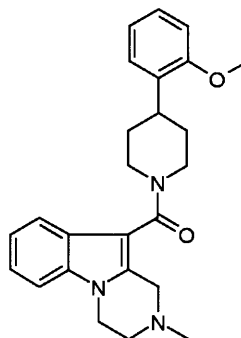
【0547】

実施例 130

[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-10-イル)-メタノン

【0548】

【化164】



30

【0549】

メタノール2ml中の[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-(1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-10-イル)-メタノン塩酸塩0.040g(0.094mmol)、トリエチルアミン0.026ml(0.19mmol)及びパラホルムアルデヒド0.023g(0.77mmol)の溶液を1時間加熱還流した。反応混合物を氷水浴で0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム0.0089g(0.14mmol)で処理した。添加の終了後、混合物を室温に温め、2時間攪拌した。水でクエンチし、2M炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、続いてジクロロメタン(2×50ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(アミノプロピル改質シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル)

40

50

により精製して、標記化合物（0.031 g、82%）をオフホワイトの固体として得た。

MS m/e (%): 404 ($M+H^+$, 100)。

【0550】

式 I - c の化合物の実施例

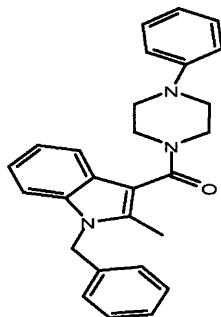
実施例 131

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-（4-フェニル-ピペラジン-1-イル）-メタノン

【0551】

【化165】

10



【0552】

20

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

—アミン：1-フェニル-ピペラジン（市販）、

—酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 410.6 ($M+H^+$)。

【0553】

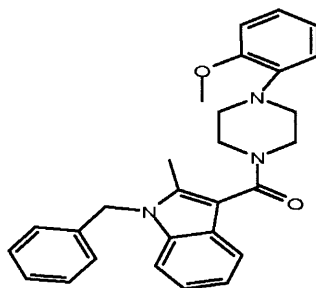
実施例 132

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-[4-（2-メトキシ-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0554】

【化166】

30



【0555】

40

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

—アミン：1-（2-メトキシ-フェニル）-ピペラジン（市販）、

—酸：1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 440.6 ($M+H^+$)。

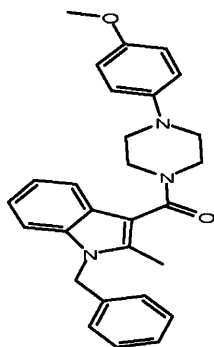
【0556】

実施例 133

（1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル）-[4-（4-メトキシ-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0557】

【化 1 6 7】



10

【0 5 5 8】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（4－メトキシフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：440.6 ($M+H^+$)。

【0 5 5 9】

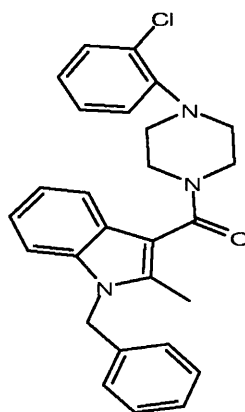
実施例 1 3 4

(1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－イル)－[4－(2－クロロフェニル)－ピペラジン－1－イル]－メタノン

20

【0 5 6 0】

【化 1 6 8】



30

【0 5 6 1】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（2－クロロフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：1－ベンジル－1－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：444.5 ($M+H^+$)。

【0 5 6 2】

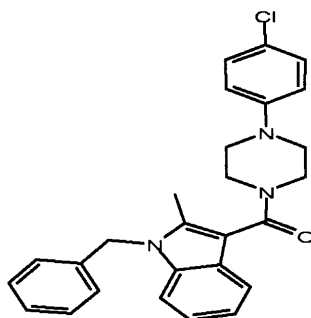
実施例 1 3 5

(1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－イル)－[4－(4－クロロフェニル)－ピペラジン－1－イル]－メタノン

40

【0 5 6 3】

【化 1 6 9】



10

【0 5 6 4】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（4－クロロフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：1－ベンジル－2－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：444.5 ($M+H^+$)。

【0 5 6 5】

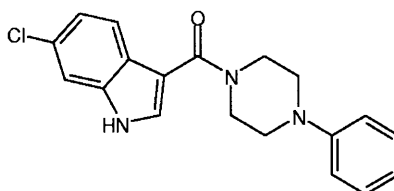
実施例 1 3 6

(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－(4－フェニル－ピペラジン－1－イル)－メタノン

【0 5 6 6】

20

【化 1 7 0】



【0 5 6 7】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

アミン：1－フェニル－ピペラジン（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：340.4 ($M+H^+$)。

30

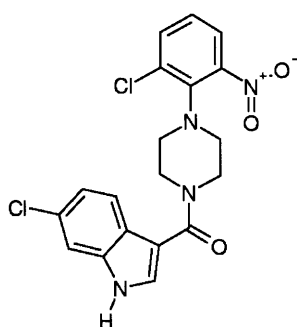
【0 5 6 8】

実施例 1 3 7

(6－クロロ－1H－インドール－3－イル)－[4－(2－クロロ－6－ニトロフェニル)－ピペラジン－1－イル]－メタノン

【0 5 6 9】

【化 1 7 1】



40

【0 5 7 0】

一般手順 I に従って、6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸との、（市販の）1－（2－クロロ－6－ニトロフェニル）－ピペラジンのカップリングにより、標記

50

化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 419.4 (M+H⁺)。

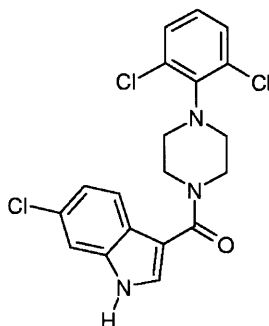
【0571】

実施例 138

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 6-ジクロロフェニル)-
-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0572】

【化172】



10

【0573】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の)
1-(2, 6-ジクロロフェニル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物
を得た。

20

ES-MS m/e (%): 408.4 (M+H⁺)。

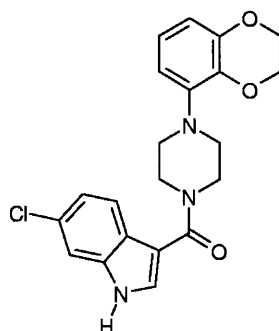
【0574】

実施例 139

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1,
4] ジオキシシン-5-イル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0575】

【化173】



30

【0576】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の)
1-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-5-イル)-ピペラジンのカ
ップリングにより、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 398.4 (M+H⁺)。

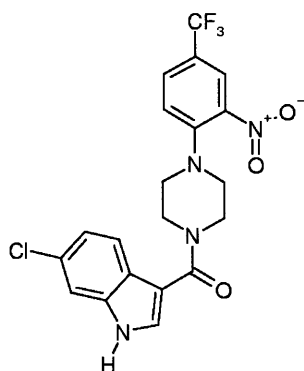
【0577】

実施例 140

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-ニトロ-4-トリフルオロ
メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0578】

【化 1 7 4】



10

【0 5 7 9】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 453.4 ($M+H^+$)。

【0 5 8 0】

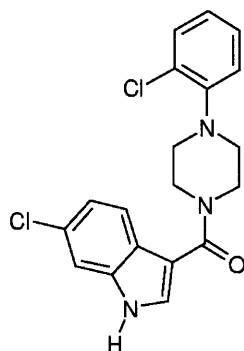
実施例 1 4 1

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-クロロ-フェニル）-ピペラジン-1-イル] -メタノン

20

【0 5 8 1】

【化 1 7 5】



30

【0 5 8 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（2-クロロ-フェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 374.4 ($M+H^+$)。

【0 5 8 3】

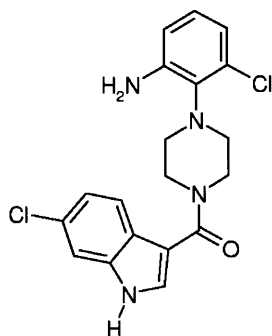
実施例 1 4 2

[4-（2-アミノ-6-クロロ-フェニル）-ピペラジン-1-イル] -（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-メタノン

40

【0 5 8 4】

【化 1 7 6】



10

【0 5 8 5】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、3-クロロ-2-ピペラジン-1-イル-フェニルアミン (Tetrahedron Letters (2001), 42(9), 1645-1646 に記載) のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 389.4 ($M+H^+$)。

【0 5 8 6】

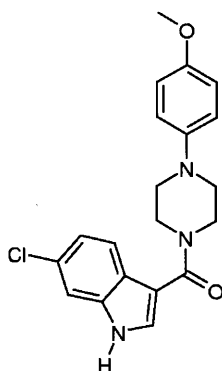
実施例 1 4 3

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (4-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【0 5 8 7】

20

【化 1 7 7】



30

【0 5 8 8】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 1-(4-メトキシフェニル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 370.4 ($M+H^+$)。

【0 5 8 9】

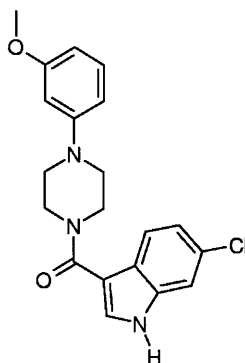
実施例 1 4 4

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (3-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

40

【0 5 9 0】

【化 1 7 8】



10

【 0 5 9 1】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（3-メトキシフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 370.4 ($M+H^+$)。

【 0 5 9 2】

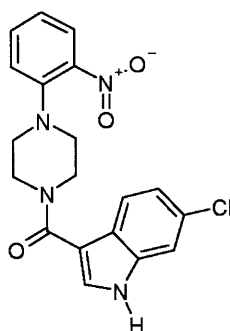
実施例 1 4 5

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-ニトロフェニル）-ピペラジン-1-イル] -メタノン

20

【 0 5 9 3】

【化 1 7 9】



30

【 0 5 9 4】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（2-ニトロフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 385.4 ($M+H^+$)。

【 0 5 9 5】

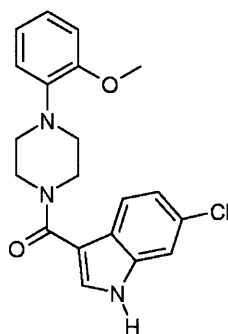
実施例 1 4 6

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペラジン-1-イル] -メタノン

40

【 0 5 9 6】

【化 1 8 0】



10

【0 5 9 7】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（2-メトキシフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 370.4 ($M+H^+$)。

【0 5 9 8】

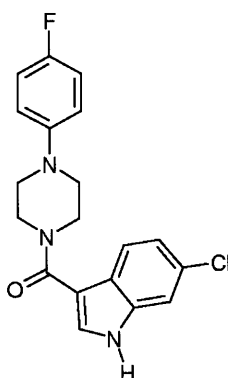
実施例 1 4 7

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（4-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0 5 9 9】

20

【化 1 8 1】



30

【0 6 0 0】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（4-フルオロフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 358.4 ($M+H^+$)。

【0 6 0 1】

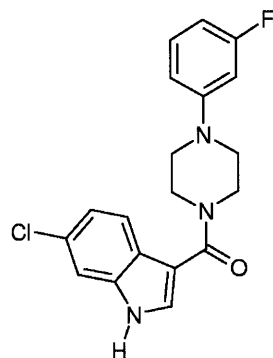
実施例 1 4 8

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（3-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル] -メタノン

40

【0 6 0 2】

【化 1 8 2】



10

【0 6 0 3】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（3-フルオロフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 358.4 ($M+H^+$)。

【0 6 0 4】

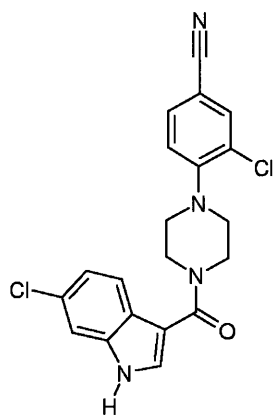
実施例 1 4 9

3-クロロ-4-[4-(6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-ベンゾニトリル

20

【0 6 0 5】

【化 1 8 3】



30

【0 6 0 6】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）3-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 399.4 ($M+H^+$)。

【0 6 0 7】

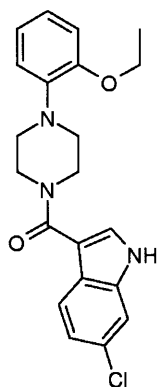
実施例 1 5 0

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

40

【0 6 0 8】

【化 1 8 4】



10

【0 6 0 9】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（2－エトキシフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：6－クロロ－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 384.0 (M+H⁺)。

【0 6 1 0】

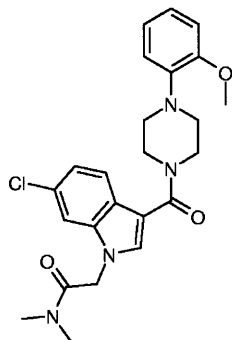
実施例 1 5 1

2－{6－クロロ－3－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニ
ル]－インドール－1－イル}－N，N－ジメチル－アセトアミド

20

【0 6 1 1】

【化 1 8 5】



30

【0 6 1 2】

一般手順IIに従って、（市販の）2－クロロ－N，N－ジメチル－アセトアミドを用いた、（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－イル]－メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 455.2 (M+H⁺)。

【0 6 1 3】

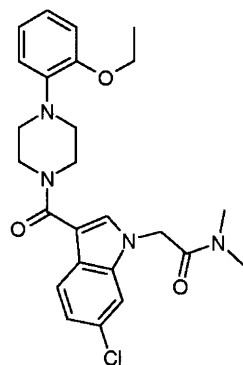
実施例 1 5 2

2－{6－クロロ－3－[4－（2－エトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニ
ル]－インドール－1－イル}－N，N－ジメチル－アセトアミド

40

【0 6 1 4】

【化 1 8 6】



10

【0 6 1 5】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（2－エトキシフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：469.1 ($M+H^+$)。

【0 6 1 6】

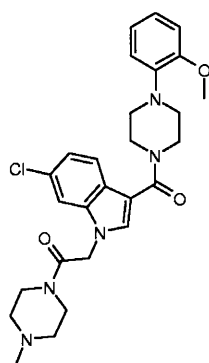
実施例 1 5 3

2－{6－クロロ－3－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－1－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－エタノン

20

【0 6 1 7】

【化 1 8 7】



30

【0 6 1 8】

一般手順IIに従って、（市販の）2－クロロ－1－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－エタノンを用いた、（6－クロロ－1H－インドール－3－イル）－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－イル]－メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%)：510.6 ($M+H^+$)。

40

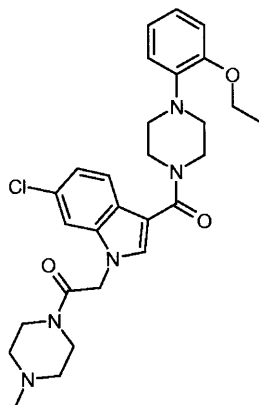
【0 6 1 9】

実施例 1 5 4

2－{6－クロロ－3－[4－（2－エトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－1－（4－メチル－ピペラジン－1－イル）－エタノン

【0 6 2 0】

【化 1 8 8】



10

【0 6 2 1】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 524.6 ($M+H^+$)。

【0 6 2 2】

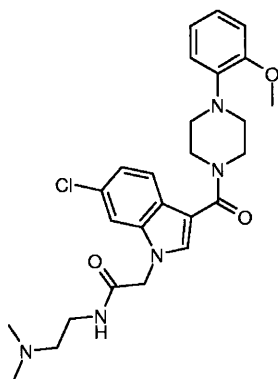
20

実施例 1 5 5

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-ジメチルアミノ-エチル）-アセトアミド

【0 6 2 3】

【化 1 8 9】



30

【0 6 2 4】

一般手順Iと同様にして、（市販の） N^1 , N^1 -ジメチル-エタン-1, 2-ジアミンとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 499.6 ($M+H^+$)。

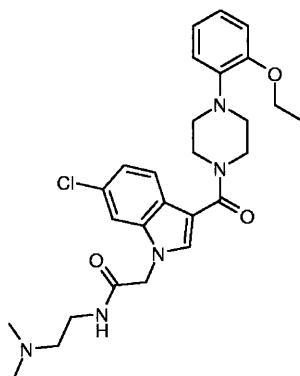
【0 6 2 5】

実施例 1 5 6

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-ジメチルアミノ-エチル）-アセトアミド

【0 6 2 6】

【化 1 9 0】



10

【0 6 2 7】

一般手順 I と同様にして、（市販の） N^1 ， N^1 -ジメチル-エタン-1，2-ジアミンとの、{6-クロロ-3-[4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 512.6 ($M+H^+$)。

【0 6 2 8】

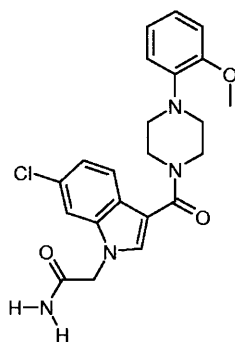
実施例 1 5 7

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド

20

【0 6 2 9】

【化 1 9 1】



30

【0 6 3 0】

一般手順 I と同様にして、THF 中の（市販の）アンモニアとの、{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 427.5 ($M+H^+$)。

【0 6 3 1】

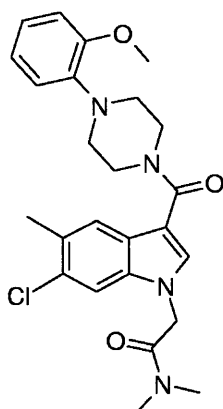
実施例 1 5 8

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-5-メチルインドール-1-イル}-N，N-ジメチルアセトアミド

40

【0 6 3 2】

【化 1 9 2】



10

【0 6 3 3】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン（市販）、

－酸：6－クロロ－1－ジメチルカルバモイルメチル－5－メチル－1H－インドール－3－カルボン酸、

ES-MS m/e (%)：469.3 ($M+H^+$)。

【0 6 3 4】

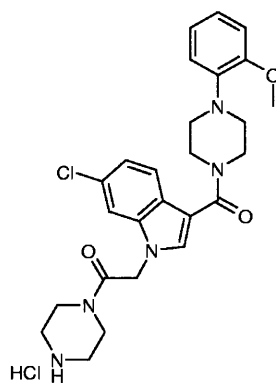
実施例 1 59

2－{6－クロロ－3－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－1－ピペラジン－1－イル－エタノン塩酸塩

20

【0 6 3 5】

【化 1 9 3】



30

【0 6 3 6】

一般手順 I と同様にして、（市販の）ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブチルエステルとの、{6－クロロ－3－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、HClでの処理の後、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%)：496.5 ($M+H^+$)。

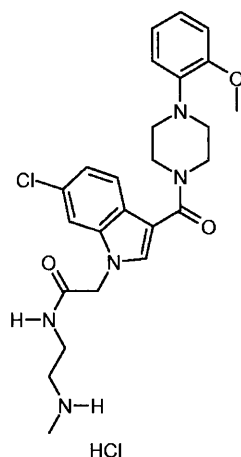
【0 6 3 7】

実施例 1 60

2－{6－クロロ－3－[4－（2－メトキシフェニル）－ピペラジン－1－カルボニル]－インドール－1－イル}－N－（2－メチルアミノエチル）－アセトアミド塩酸塩

【0 6 3 8】

【化 1 9 4】



10

【0 6 3 9】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸（本明細書における調製）のカップリングにより、HCl での処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 484.5 (M+H⁺)。

20

【0 6 4 0】

実施例 1 6 1

N-(2-アミノエチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド塩酸塩

a) {6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸

一般手順 II に従って、（市販の）プロモ酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 428.5 (M+H⁺)。

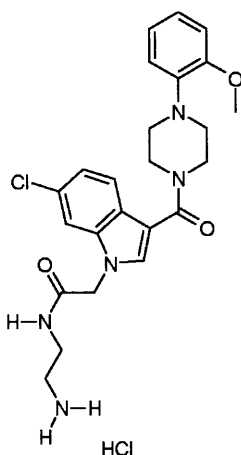
30

【0 6 4 1】

b) N-(2-アミノエチル)-2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド塩酸塩

【0 6 4 2】

【化 1 9 5】



40

【0 6 4 3】

一般手順 I と同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-カルバミン酸 tert-ブ

50

チルエステルとの、{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸のカップリングにより、H C 1での処理の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 470.6 (M+H⁺)。

【0644】

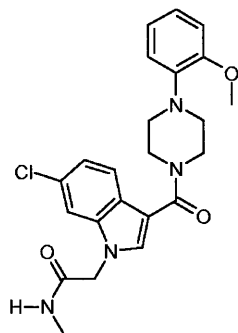
実施例 162

2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

【0645】

【化196】

10



【0646】

20

一般手順IIに従って、(市販の)2-クロロ-N-メチル-アセトアミドを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 441.5 (M+H⁺)。

【0647】

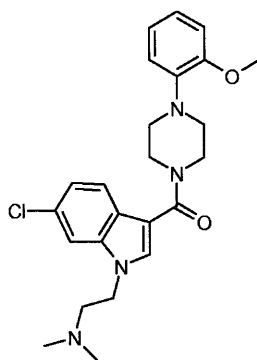
実施例 163

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0648】

30

【化197】



40

【0649】

一般手順IIと同様にして、(市販の)(2-クロロエチル)-ジメチル-アミンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書における調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 441.5 (M+H⁺)。

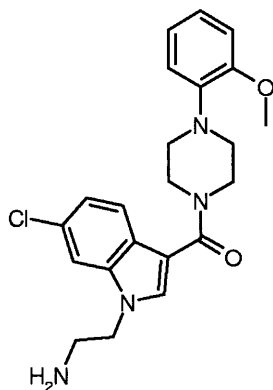
【0650】

実施例 164

[1-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(

50

2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン
 【0651】
 【化198】



10

【0652】

一般手順IIと同様にして、(市販の) 2-クロロエチルアミンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書における調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 413.4 (M+H⁺)。

20

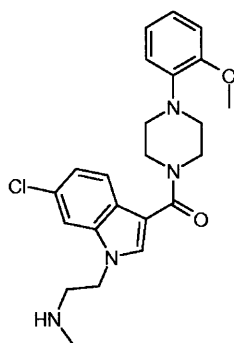
【0653】

実施例165

[6-クロロ-1-(2-メチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0654】

【化199】



30

【0655】

一般手順IIと同様にして、(市販の) (2-クロロエチル)-N-メチルアミンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書における調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 427.5 (M+H⁺)。

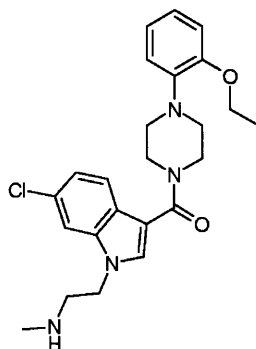
【0656】

実施例166

[6-クロロ-1-(2-メチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0657】

【化 2 0 0】



10

【0 6 5 8】

一般手順IIに従って、（市販の）（2-クロロエチル）-メチル-アミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 441.5 ($M+H^+$)。

【0 6 5 9】

実施例 1 6 7

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-メチルアミノエチル）-アセトアミド

20

a) 〔6-クロロ-3-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸

一般手順IIに従って、（市販の）プロモ-酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 440.0 ($M+H^+$)。

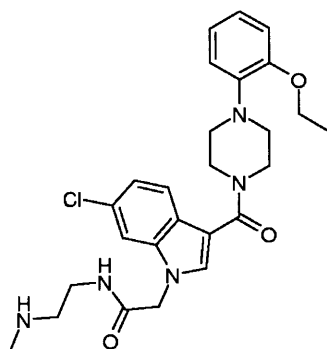
【0 6 6 0】

b) 2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-メチルアミノエチル）-アセトアミド

30

【0 6 6 1】

【化 2 0 1】



40

【0 6 6 2】

一般手順Iと同様にして、（市販の）（2-アミノエチル）-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-エトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸のカップリングにより、H C 1での処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 498.5 ($M+H^+$)。

【0 6 6 3】

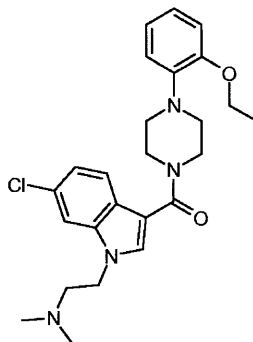
実施例 1 6 8

50

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-イル] -
[4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0664】

【化202】



10

【0665】

一般手順IIに従って、(市販の)(2-クロロエチル)-ジメチルアミンを用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-エトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 455.3 (M+H⁺)。

20

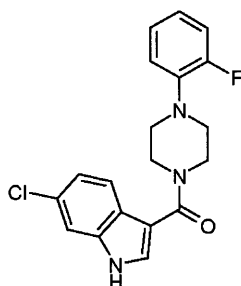
【0666】

実施例169

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0667】

【化203】



30

【0668】

一般手順Iに従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の)1-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン(本明細書に記載)のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 358.0 (M+H⁺)。

【0669】

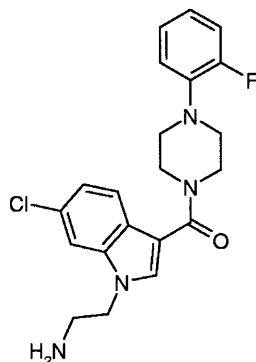
実施例170

[1-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル] - [4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル] -メタノン

【0670】

40

【化 2 0 4】



10

【 0 6 7 1 】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロエチルアミンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 401.2 ($M+H^+$)。

【 0 6 7 2 】

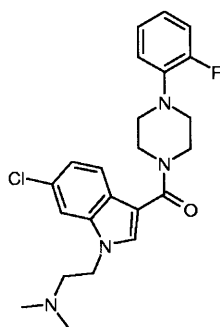
实施例 171

[6-クロロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-イル]-
[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

20

【 0 6 7 3 】

【化 2 0 5】



30

【 0 6 7 4 】

一般手順IIに従って、（市販の）（２－クロロ－エチル）－ジメチルーアミンを用いた、（６－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）－〔４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－イル〕－メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 429.3 ($M+H^+$)₀.

【 0 6 7 5 】

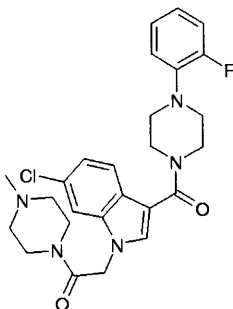
实施例 172

2- { 6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル } -1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エタノン

40

【 0 6 7 6 】

【化 2 0 6】



10

【0 6 7 7】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-1-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-エタノンを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 498.3 ($M+H^+$)。

【0 6 7 8】

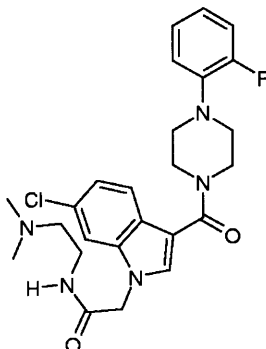
実施例 1 7 3

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-（2-ジメチルアミノ-エチル）-アセトアミド

20

【0 6 7 9】

【化 2 0 7】



30

【0 6 8 0】

一般手順Iに従って、（市販の） N^1 , N^1 -ジメチル-エタン-1, 2-ジアミンとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 486.3 ($M+H^+$)。

【0 6 8 1】

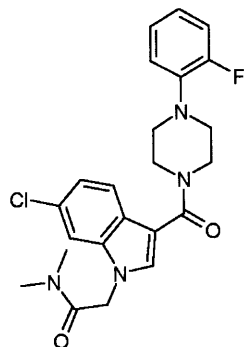
実施例 1 7 4

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N, N-ジメチル-アセトアミド

40

【0 6 8 2】

【化 2 0 8】



10

【0 6 8 3】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 443.2 ($M+H^+$).

【0 6 8 4】

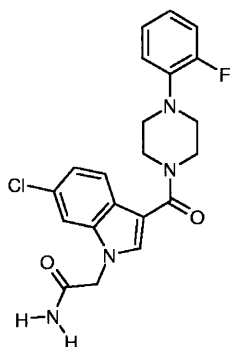
実施例 1 7 5

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-アセトアミド

20

【0 6 8 5】

【化 2 0 9】



30

【0 6 8 6】

一般手順Iに従って、THF中の（市販の）アンモニアとの、〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-酢酸（本明細書に記載の調製）のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 415.2 ($M+H^+$).

【0 6 8 7】

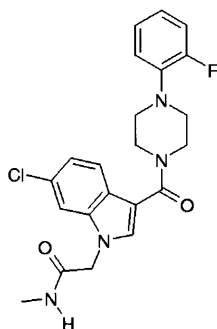
実施例 1 7 6

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-メチルアセトアミド

40

【0 6 8 8】

【化 2 1 0】



10

【0 6 8 9】

一般手順IIに従って、（市販の）2-クロロ-N-メチルーアセトアミドを用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 429.2 ($M+H^+$)。

【0 6 9 0】

実施例 1 7 7

2- {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノン

20

a) {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸

一般手順IIに従って、（市販の）ブロモ酢酸を用いた、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 414.0 ($M-H^+$)。

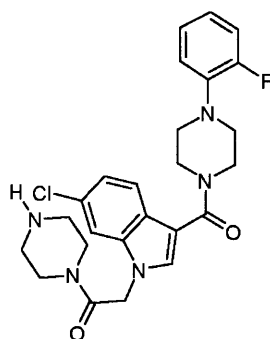
【0 6 9 1】

b) 2- {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノン

【0 6 9 2】

30

【化 2 1 1】



40

【0 6 9 3】

一般手順Iと同様にして、（市販の）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの、 {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-酢酸のカップリングにより、HClでの処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 484.2 ($M+H^+$)。

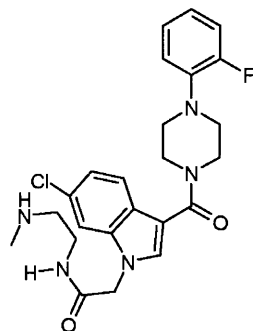
【0 6 9 4】

実施例 1 7 8

2- {6-クロロ-3- [4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノン

50

ル} - インドール - 1 - イル} - N - (2 - メチルアミノ - エチル) - アセトアミド
 【0695】
 【化212】



10

【0696】

一般手順IIと同様にして、(市販の)(2 - アミノ - エチル) - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用いた、{6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル} - 酢酸(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、HC1での処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 472.2 (M+H⁺)。

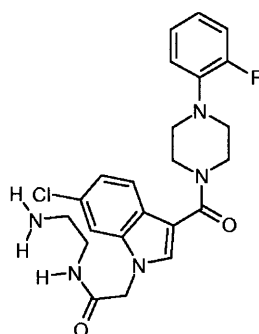
【0697】

実施例179

N - (2 - アミノ - エチル) - 2 - {6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル} - アセトアミド

【0698】

【化213】



30

【0699】

一般手順Iと同様にして、(市販の)(2 - アミノ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルとの、{6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル} - 酢酸(本明細書に記載の調製)のカップリングにより、HC1での処理及び中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 458.2 (M+H⁺)。

【0700】

実施例180

2 - {6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル} - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド

a) 4 - (2 - メトキシメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

THFに溶解した(市販の)4 - (2 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及びMeI(1当量)の溶液をNaH(2当量)で処理し、室温で2時間攪拌した。処理後、粗固体をSiO₂クロマトグラフィー(酢酸エチル - ヘプタン 1 : 4)により精製して、標記化合物を得た。

50

ES-MS m/e (%): 307.5 ($M+H^+$).

【0701】

b) 1-(2-メトキシメチルフェニル)ピペラジン

ジオキサン中の4-(2-メトキシメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(本明細書の下記に記載のように調製)の溶液をジオキサン中の4当量の4M HClで処理し、室温で16時間撹拌した。中和後、混合物を完全に蒸発して、粗標記化合物を得た。

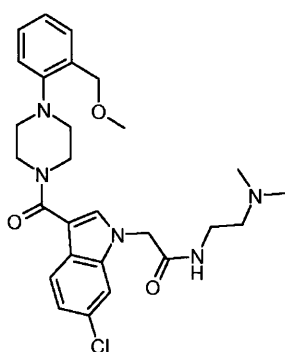
ES-MS m/e (%): 207.1 ($M+H^+$).

【0702】

c) 2-{6-クロロ-3-[4-(2-メトキシメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)アセトアミド

【0703】

【化214】



【0704】

一般手順Iに従って、6-クロロ-1-[(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載の調製)との、1-(2-メトキシメチルフェニル)ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 512.3 ($M+H^+$).

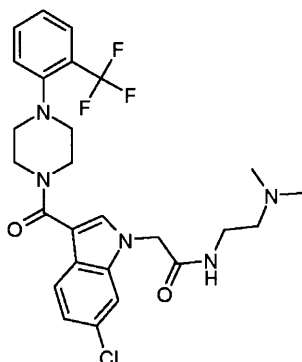
【0705】

実施例181

2-{6-クロロ-3-[4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-(2-ジメチルアミノエチル)アセトアミド

【0706】

【化215】



【0707】

一般手順Iに従って、6-クロロ-1-[(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載の調製)との、(市

販の) 1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジンのカップリングにより、
標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 536.2 ($M+H^+$)。

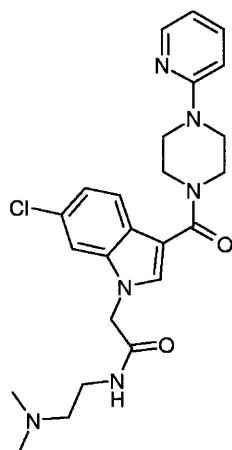
【0708】

実施例 182

2-[6-クロロ-3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド

【0709】

【化216】



10

20

【0710】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-[(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載の調製)との、(市販の)1-ピリジン-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 469.2 ($M+H^+$)。

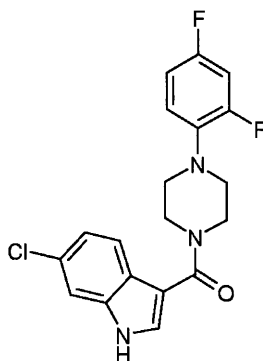
【0711】

実施例 183

2-[6-クロロ-3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アセトアミド

【0712】

【化217】



40

【0713】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の)1-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 376.1 ($M+H^+$)。

【0714】

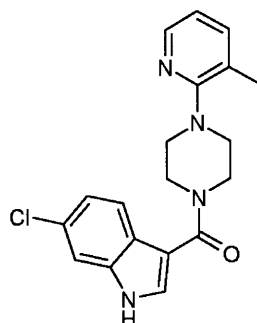
実施例 184

50

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(3-メチル-ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【0715】

【化218】



10

【0716】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 1-(3-メチル-ピリジン-2-イル) - ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 355.1 (M+H⁺)。

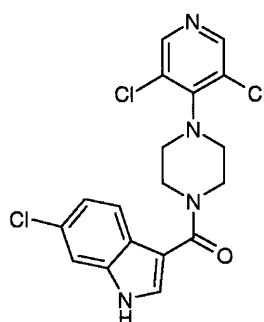
【0717】

実施例 185

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【0718】

【化219】



30

【0719】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 1-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 409.0 (M+H⁺)。

【0720】

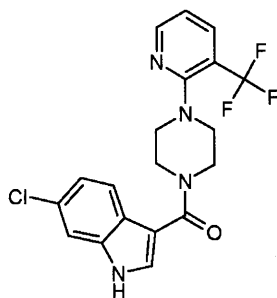
実施例 186

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル] - メタノン

【0721】

40

【化 2 2 0】



10

【0 7 2 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-（3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 409.1 ($M+H^+$)。

【0 7 2 3】

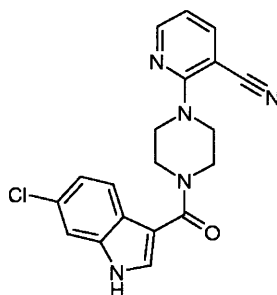
実施例 1 8 7

2-〔4-（6-クロロ-1H-インドール-3-カルボニル）-ピペラジン-1-イル〕-ニコチノニトリル

【0 7 2 4】

【化 2 2 1】

20



30

【0 7 2 5】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）2-ピペラジン-1-イル-ニコチノニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 366.1 ($M+H^+$)。

【0 7 2 6】

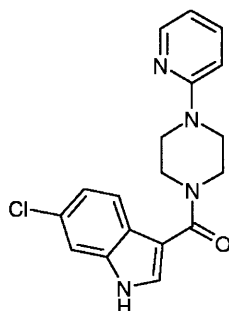
実施例 1 8 8

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-（4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル）-メタノン

【0 7 2 7】

【化 2 2 2】

40



【0 7 2 8】

50

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-ピリジン-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 341.1 ($M+H^+$)。

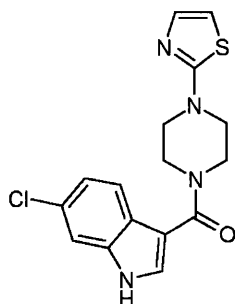
【0729】

実施例 189

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-（4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル）-メタノン

【0730】

【化223】



10

【0731】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸との、（市販の）1-チアゾール-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 347.0 ($M+H^+$)。

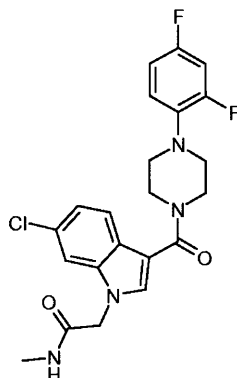
【0732】

実施例 190

2-〔6-クロロ-3-〔4-（2,4-ジフルオロフェニル）-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N-メチル-アセトアミド

【0733】

【化224】



30

【0734】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書の下記に記載のように調製）との、（市販の）1-（2,4-ジフルオロフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

40

ES-MS m/e (%): 447.1 ($M+H^+$)。

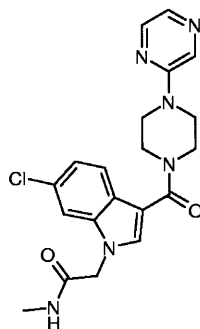
【0735】

実施例 191

2-〔6-クロロ-3-（2,3,5,6-テトラヒドロ-〔1,2'〕ビピラジニル-4-カルボニル）-インドール-1-イル〕-N-メチル-アセトアミド

【0736】

【化 2 2 5】



10

【0 7 3 7】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']-ビピラジニルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 413.1 ($M+H^+$)。

【0 7 3 8】

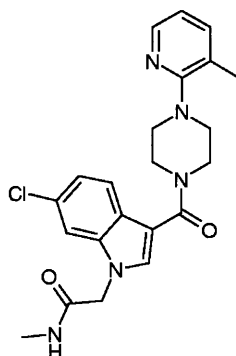
実施例 1 9 2

2-{6-クロロ-3-[4-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

20

【0 7 3 9】

【化 2 2 6】



30

【0 7 4 0】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 426.2 ($M+H^+$)。

【0 7 4 1】

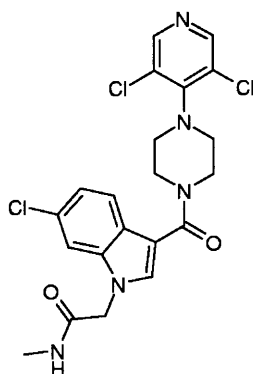
実施例 1 9 3

2-{6-クロロ-3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド

40

【0 7 4 2】

【化 2 2 7】



10

【0 7 4 3】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 480.1 ($M+H^+$).

【0 7 4 4】

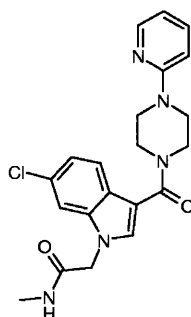
実施例 1 9 4

2-[6-クロロ-3-（4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル）-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

20

【0 7 4 5】

【化 2 2 8】



30

【0 7 4 6】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-ピリジン-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 412.1 ($M+H^+$).

【0 7 4 7】

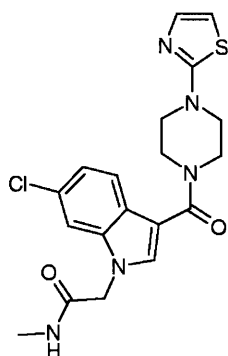
実施例 1 9 5

2-[6-クロロ-3-（4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル）-インドール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

40

【0 7 4 8】

【化 2 2 9】



10

【0 7 4 9】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-チアゾール-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 418.1 ($M+H^+$)。

【0 7 5 0】

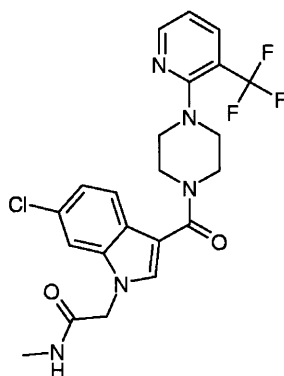
実施例 1 9 6

2- {6-クロロ-3- [4- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-メチル-アセトアミド

20

【0 7 5 1】

【化 2 3 0】



30

【0 7 5 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 480.1 ($M+H^+$)。

【0 7 5 3】

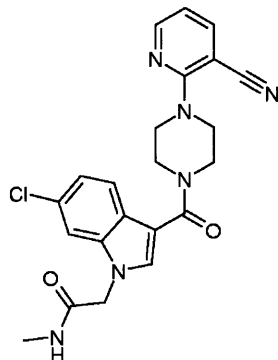
実施例 1 9 7

2- {6-クロロ-3- [4- (3-シアノ-ピリジン-2-イル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N-メチル-アセトアミド

40

【0 7 5 4】

【化 2 3 1】



10

【0 7 5 5】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）2-ピペラジン-1-イル-ニコチノニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 437.1 ($M+H^+$)。

【0 7 5 6】

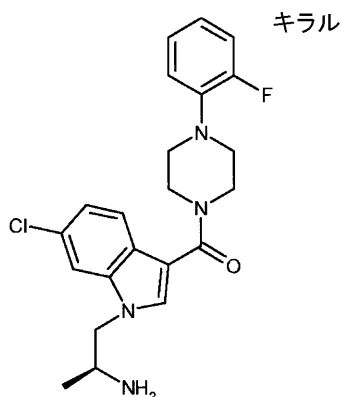
実施例 1 9 8

[1-((S)-2-アミノプロピル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]
- [4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

20

【0 7 5 7】

【化 2 3 2】



30

【0 7 5 8】

一般手順 II と同様にして、メタンスルホン酸 (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルエステル (W02005100321 に記載) を用いた、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化により、TFA での処理及びその後の中和の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 415.2 ($M+H^+$)。

40

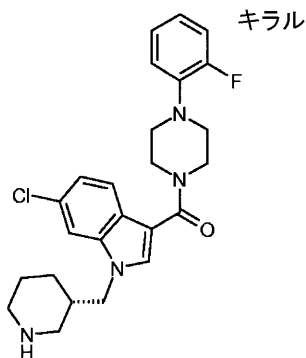
【0 7 5 9】

実施例 1 9 9

(6-クロロ-1-((S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0 7 6 0】

【化 2 3 3】



10

【0 7 6 1】

一般手順IIにおいて使用した反応条件と同様にして、メタンスルホン酸 (S) - 3 - メタンスルホニルオキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (JP 2001278872に記載) を用いる、(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化、続いての T F A での処理及びその後の中和により、標記化合物を収率 56 % で得た。

ES-MS m/e (%): 455.3 (M+H⁺)。

【0 7 6 2】

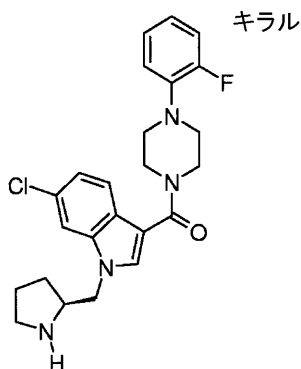
20

実施例 2 0 0

(6 - クロロ - 1 - (S) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン

【0 7 6 3】

【化 2 3 4】



30

【0 7 6 4】

(6 - クロロ - 1 - (S) - 1 - ピペリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン (本明細書に記載) の調製と同様にして、(S) - 2 - メタンスルホニルオキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (Tetrahedron: Asymmetry (1997), 8(13), 2209-2213に記載) を用いる、(6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン (本明細書に記載の調製) のアルキル化、続いての T F A での処理及びその後の中和により、標記化合物を収率 55 % で得た。

40

ES-MS m/e (%): 441.3 (M+H⁺)。

【0 7 6 5】

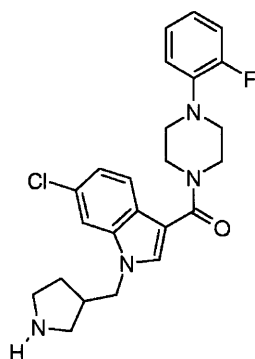
実施例 2 0 1

(6 - クロロ - 1 - (R S) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン

【0 7 6 6】

50

【化 2 3 5】



10

【0 7 6 7】

(6-クロロ-1-(S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載)の調製と同様にして、(RS)-3-メタンシルホニルオキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(WO 9742189に記載)を用いる、(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化、続いてのTFAでの処理及びその後の中和により、標記化合物を収率51%で得た。

ES-MS m/e (%): 441.3 (M+H⁺)。

20

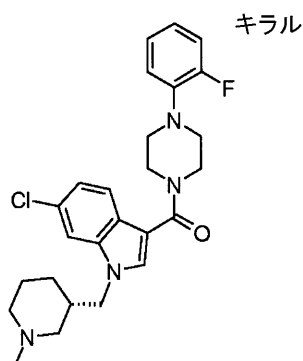
【0 7 6 8】

実施例 2 0 2

[6-クロロ-1-(S)-1-メチル-ピペリジン-3-イルメチル]-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0 7 6 9】

【化 2 3 6】



30

【0 7 7 0】

MeOH中の(6-クロロ-1-(S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(下記に記載の調製)の溶液をH₂CO水溶液(1.5当量)及びAcOH(1.1当量)で処理し、室温で15分間攪拌し、次にNaCNBH₃(1.1当量)で処理し、室温で1時間攪拌した。濃縮し、分取HPLCにより精製して、所望の生成物を収率71%で得た

40

ES-MS m/e (%): 469.3 (M+H⁺)。

【0 7 7 1】

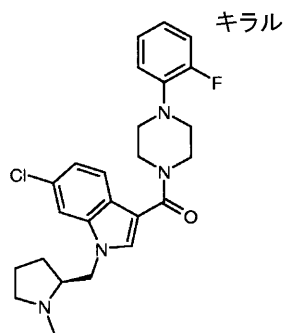
実施例 2 0 3

[6-クロロ-1-(S)-1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル]-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

50

【0772】

【化237】



10

【0773】

(6-クロロ-1-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)を、室温にて2時間、ホルムアルデヒドの37%水溶液(1.05当量)、酢酸(1.05当量)及びMeOH中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.0当量)で処理して、分取HPLCによる精製の後、標記化合物を収率62%で得た。

ES-MS m/e (%): 455.3 ($M+H^+$)。

【0774】

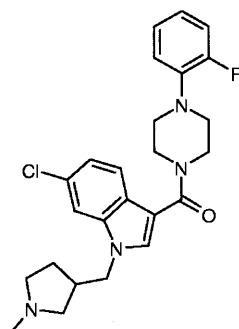
実施例204

20

[6-クロロ-1-((RS)-1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【0775】

【化238】



30

【0776】

(6-クロロ-1-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載)の調製において記載した手順に従って、(6-クロロ-1-(RS)-1-ピロリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を収率64%で得た。

40

ES-MS m/e (%): 455.3 ($M+H^+$)。

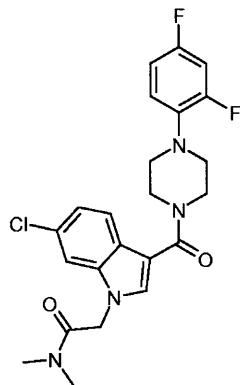
【0777】

実施例205

2-{6-クロロ-3-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

【0778】

【化 2 3 9】



10

【0 7 7 9】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 461.2 ($M+H^+$)。

【0 7 8 0】

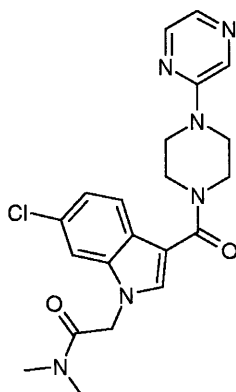
実施例 2 0 6

2-[6-クロロ-3-(2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-[1, 2']ビピラジニル-4-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド

20

【0 7 8 1】

【化 2 4 0】



30

【0 7 8 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載のように調製)との、(市販の) 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピラジニルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 427.2 ($M+H^+$)。

40

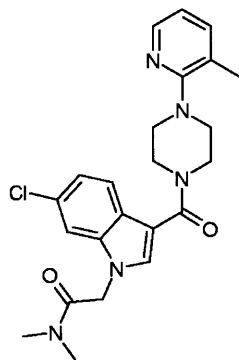
【0 7 8 3】

実施例 2 0 7

2-{6-クロロ-3-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチルアセトアミド

【0 7 8 4】

【化 2 4 1】



10

【0 7 8 5】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（3-メチル-ピリジン-2-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 440.2 ($M+H^+$).

【0 7 8 6】

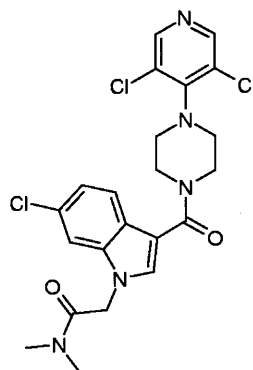
実施例 208

2- {6-クロロ-3- [4- (3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド

20

【0 7 8 7】

【化 2 4 2】



30

【0 7 8 8】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 494.1 ($M+H^+$).

【0 7 8 9】

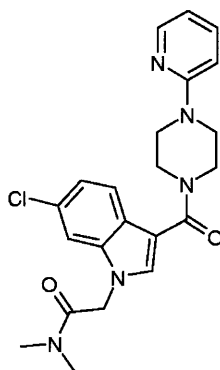
実施例 209

2- [6-クロロ-3- (4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル) -インドール-1-イル] -N-メチル-アセトアミド

40

【0 7 9 0】

【化 2 4 3】



10

【0 7 9 1】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-ピリジン-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 426.2 ($M+H^+$).

【0 7 9 2】

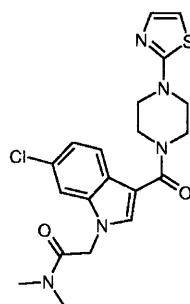
実施例 2 1 0

2-[6-クロロ-3-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド

20

【0 7 9 3】

【化 2 4 4】



30

【0 7 9 4】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-チアゾール-2-イル-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 432.2 ($M+H^+$).

【0 7 9 5】

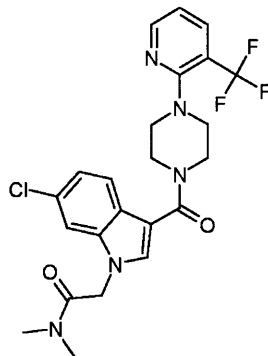
実施例 2 1 1

2-{6-クロロ-3-[4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

40

【0 7 9 6】

【化 2 4 5】



10

【0 7 9 7】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の) 1-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 494.2 ($M+H^+$)。

【0 7 9 8】

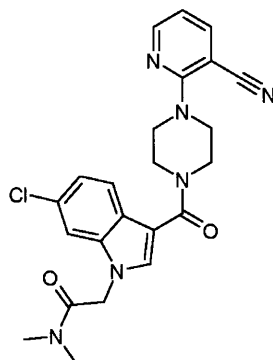
実施例 2 1 2

2-〔6-クロロ-3-〔4-(3-シアノ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル〕-N, N-ジメチル-アセトアミド

20

【0 7 9 9】

【化 2 4 6】



30

【0 8 0 0】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載のように調製)との、(市販の) 2-ピペラジン-1-イル-ニコチノニトリルのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 451.2 ($M+H^+$)。

【0 8 0 1】

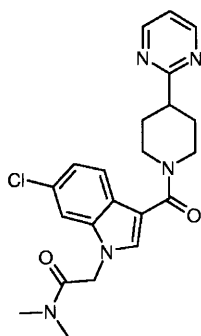
実施例 2 1 3

2-〔6-クロロ-3-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル〕-N, N-ジメチル-アセトアミド

40

【0 8 0 2】

【化 2 4 7】



10

【0803】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-ジメチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）2-ピペリジン-4-イル-ピリミジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 427.2 ($M+H^+$).

【0804】

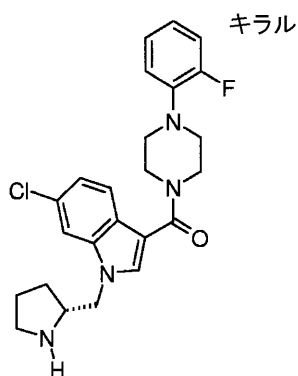
実施例 2 1 4

（6-クロロ-1-（R）-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン

【0805】

20

【化 2 4 8】



30

【0806】

（6-クロロ-1-（S）-1-ピペリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載）の調製と同様にして、（R）-2-メタンシルホニルオキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（Tetrahedron: Asymmetry (1997), 8(13), 2209-2213に記載）を用いる、（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン（本明細書に記載の調製）のアルキル化、続いての T F A での処理及びその後の中和により、標記化合物を収率 26% で得た。

40

ES-MS m/e (%): 441.3 ($M+H^+$).

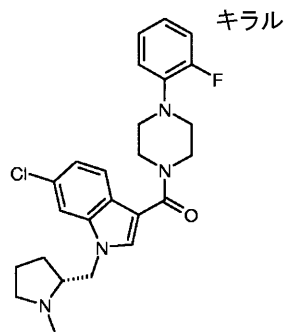
【0807】

実施例 2 1 5

〔6-クロロ-1-（（R）-1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル）-1H-インドール-3-イル〕-〔4-（2-フルオロフェニル）-ピペラジン-1-イル〕-メタノン

【0808】

【化 2 4 9】



10

【0 8 0 9】

〔6-クロロ-1-((S)-1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル〕-〔4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-メタノンの調製において記載した手順に従って、(6-クロロ-1-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-〔4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-メタノン(本明細書に記載の調製)のアルキル化により、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 455.3 ($M+H^+$)。

【0 8 1 0】

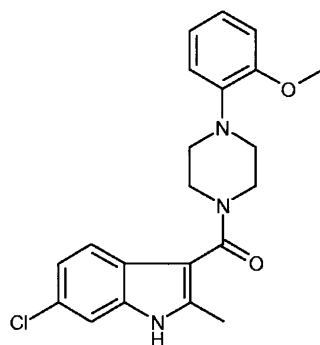
実施例 2 1 6

(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-メタノン

20

【0 8 1 1】

【化 2 5 0】



30

【0 8 1 2】

(6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-メタノンの調製について記載した手順に従って、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジンの代わりに1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンを使用して、標記化合物を白色の固体として収率16%で得た。

MS m/e (%): 382 ($M-H^+$, 100)。

40

【0 8 1 3】

実施例 2 1 7

N-(2-{6-クロロ-3-〔4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル〕-インドール-1-イル}-エチル)-アセトアミド

a) 〔1-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル〕-〔4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-メタノン:

乾燥DMF中の(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)-〔4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-メタノンの溶液に、アルゴン下、0℃で、NaH(1.1当量)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。2, 2-ジオキソ-2λ⁶-〔1, 2, 3〕オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.

50

1 当量) (WO 2003037327に記載)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。DMFの蒸発後、ジオキサンに再溶解し、5当量のHCl (ジオキサン中の4.0M溶液)及び水数滴を加え、反応混合物を50℃で2時間攪拌した。LC-MSは粗生成物の完全な変換を示した。

減圧下で濃縮し、EtOAcに再溶解し、1N NaHCO₃で洗浄して、濃縮後、粗生成物を得て、それをCH₂Cl₂/MeOHを用いるSiO₂ゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を収率55%で得た。

ES-MS m/e (%): 401.2 (M+H⁺)。

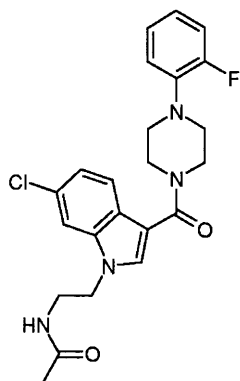
【0814】

b) N-(2-{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-エチル)-アセトアミド

10

【0815】

【化251】



20

【0816】

[1-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノンを、アルゴン下、室温にて2時間、CH₂Cl₂中の塩化アセチル(1.05当量)及びトリエチルアミン(1.05当量)で処理して、分取HPLCによる精製の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 443.2 (M+H⁺)。

30

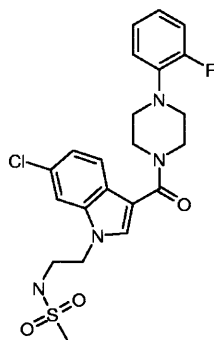
【0817】

実施例218

N-(2-{6-クロロ-3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-エチル)-メタンスルホンアミド

【0818】

【化252】



40

【0819】

[1-(2-アミノエチル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン(本明細書に記載の調製)を、アルゴン下、室温にて、CH₂Cl₂中のメシルクロリド(1.05当量)及びト

50

リエチルアミン（１．０５当量）で処理して、分取ＨＰＬＣによる精製の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 479.1 ($M+H^+$)。

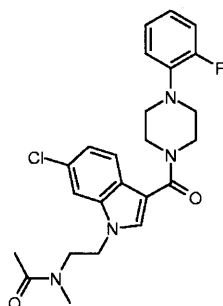
【０８２０】

実施例２１９

N-（２-〔６-クロロ-３-〔４-（２-フルオロフェニル）-ピペラジン-１-カルボニル〕-インドール-１-イル〕-エチル）-N-メチルアセトアミド

【０８２１】

【化２５３】



10

【０８２２】

N-（２-〔６-クロロ-３-〔４-（２-フルオロフェニル）-ピペラジン-１-カルボニル〕-インドール-１-イル〕-エチル）-アセトアミド（本明細書に記載の調製）を、アルゴン下、室温にて２時間、乾燥DMF中のNaH（１．０５当量）、MeI（１．０５当量）で処理して、分取ＨＰＬＣによる精製の後、標記化合物を得た。

20

ES-MS m/e (%): 457.1 ($M+H^+$)。

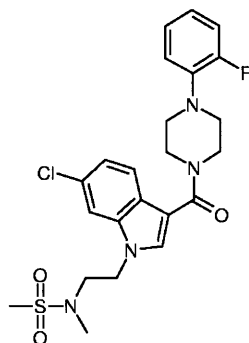
【０８２３】

実施例２２０

N-（２-〔６-クロロ-３-〔４-（２-フルオロフェニル）-ピペラジン-１-カルボニル〕-インドール-１-イル〕-エチル）-N-メチルアセトアミド

【０８２４】

【化２５４】



30

【０８２５】

N-（２-〔６-クロロ-３-〔４-（２-フルオロフェニル）-ピペラジン-１-カルボニル〕-インドール-１-イル〕-エチル）-メタンсульホンアミド（本明細書に記載の調製）を、アルゴン下、室温にて２時間、乾燥DMF中のNaH（１．０５当量）、MeI（１．０５当量）で処理して、分取ＨＰＬＣによる精製の後、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 493.1 ($M+H^+$)。

【０８２６】

実施例２２１

２-〔６-クロロ-３-〔４-（６-クロロピリジン-２-イル）-ピペラジン-１-

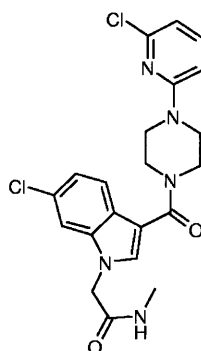
50

40

カルボニル] - インドール - 1 - イル} - N - メチル - アセトアミド

【 0 8 2 7 】

【 化 2 5 5 】



10

【 0 8 2 8 】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（6-クロロピリジン-2-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 446.1 (M+H⁺)。

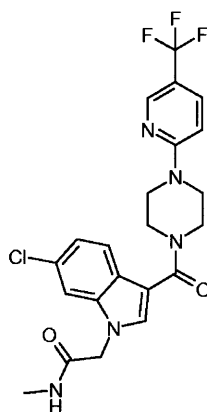
【 0 8 2 9 】

実施例 2 2 2

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド

【 0 8 3 0 】

【 化 2 5 6 】



30

【 0 8 3 1 】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 480.1 (M+H⁺)。

【 0 8 3 2 】

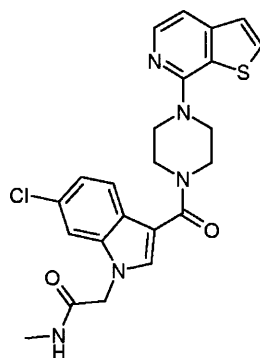
実施例 2 2 3

2 - [6 - クロロ - 3 - (4 - チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - インドール - 1 - イル] - N - メチル - アセトアミド

【 0 8 3 3 】

40

【化 2 5 7】



10

【0 8 3 4】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）7-ピペラジン-1-イル-チエノ[2, 3-c]ピリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 468.1 ($M+H^+$).

【0 8 3 5】

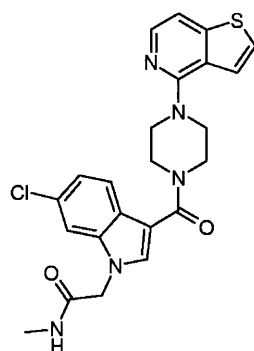
実施例 2 2 4

2-[6-クロロ-3-(4-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N-メチルアセトアミド

20

【0 8 3 6】

【化 2 5 8】



30

【0 8 3 7】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）4-ピペラジン-1-イル-チエノ[3, 2-c]ピリジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 468.1 ($M+H^+$).

【0 8 3 8】

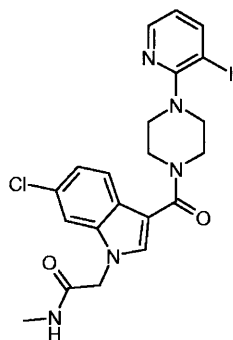
実施例 2 2 5

2-{6-クロロ-3-[4-(3-ヨードピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチルアセトアミド

40

【0 8 3 9】

【化 2 5 9】



10

【0 8 4 0】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸との、(市販の)1-(3-ヨード-ピリジン-2-イル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 538.0 ($M+H^+$)。

【0 8 4 1】

実施例 2 2 6

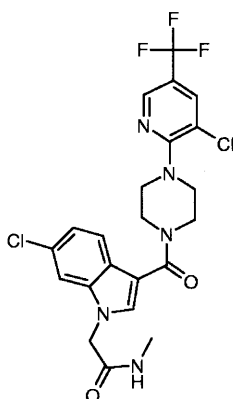
2-{6-クロロ-3-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセト

20

アミド

【0 8 4 2】

【化 2 6 0】



30

【0 8 4 3】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸(本明細書に記載のように調製)との、(市販の)1-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 514.1 ($M+H^+$)。

40

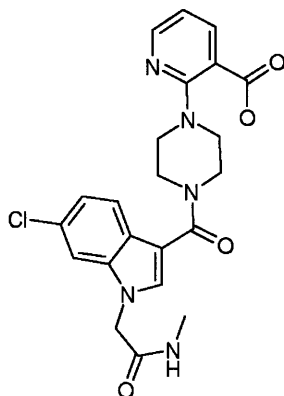
【0 8 4 4】

実施例 2 2 7

2-[4-(6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-ニコチン酸

【0 8 4 5】

【化 2 6 1】



10

【0 8 4 6】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）2-ピペラジン-1-イル-ニコチン酸のカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 456.1 ($M+H^+$)。

【0 8 4 7】

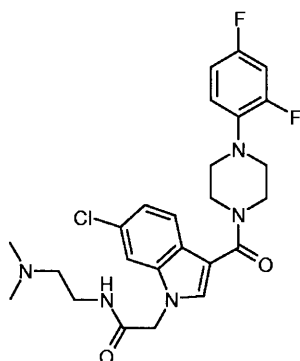
実施例 2 2 8

2- { 6-クロロ-3- [4- (2, 4-ジフルオロフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル } -N- (2-ジメチルアミノエチル) -アセトアミド

20

【0 8 4 8】

【化 2 6 2】



30

【0 8 4 9】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1- [(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル) -メチル] -1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 504.3 ($M+H^+$)。

40

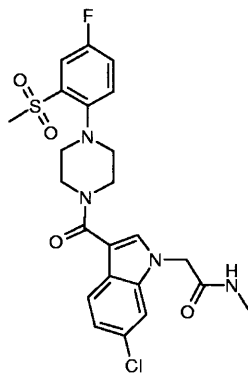
【0 8 5 0】

実施例 2 2 9

2- { 6-クロロ-3- [4- (4-フルオロ-2-メタンサルホニルフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル } -N-メチル-アセトアミド

【0 8 5 1】

【化 2 6 3】



10

【0 8 5 2】

一般手順 I に従って、6-クロロ-1-メチルカルバモイルメチル-1H-インドール-3-カルボン酸（本明細書に記載のように調製）との、（市販の）1-（4-フルオロ-2-メタンスルホニルフェニル）-ピペラジンのカップリングにより、標記化合物を得た。

ES-MS m/e (%): 506.9 ($M+H^+$)。

【0 8 5 3】

式 I - d の化合物の実施例

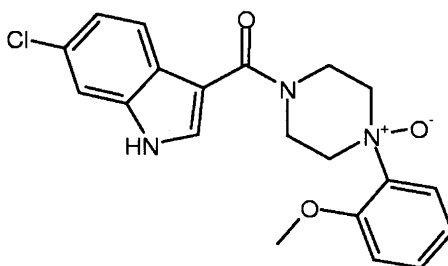
実施例 2 3 0

（6-クロロ-1H-インドール-3-イル）- [4-（2-メトキシーフェニル）-4-オキシピペラジン-1-イル]-メタノン

20

【0 8 5 4】

【化 2 6 4】



30

【0 8 5 5】

一般手順 I に従ったアミドカップリング：

－アミン：1-（2-メトキシーフェニル）-ピペラジン 1-オキシド（EP126480に記載）、

－酸：6-クロロ-1H-インドール-3-カルボン酸、

ES-MS m/e (%): 386.4 ($M+H^+$)。

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月27日(2008.3.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

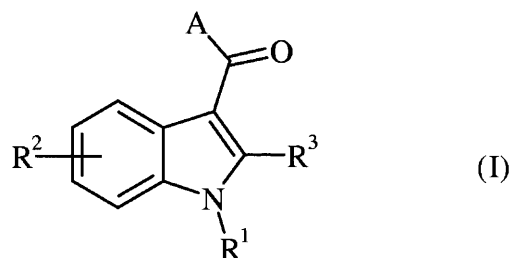
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式（I）：

【化 1】



[式中、

R^1 は、Hであるか、又は

CN、 C_{1-6} -アルコキシ、OH、ハロ、若しくは NR^iR^{ii} により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

C_{2-6} -アルキルであるか、又は

場合により1個以上のBによって置換されている、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R^1 及び R^3 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル(=O、C(O)O— C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい)を形成し；

R^2 は、1個以上のH、OH、ハロ、CN、ニトロ、 C_{1-6} -アルコキシ、—O— CH_2 — C_{2-6} -アルケニル、ベンジルオキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ 若しくはハロによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、あるいは

2個の R^2 は、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R^3 は、Hであるか、又は

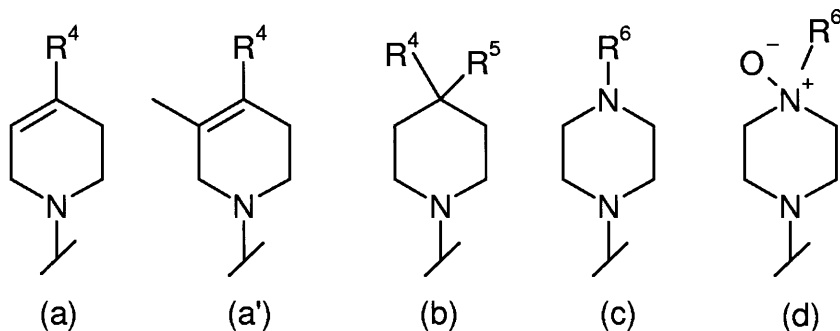
Fであるか、又は

— $(CO)-R^c$ (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、— $(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$ 、— $(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである)であるか、又は

C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、—O(CO)— C_{1-6} -アルキル、又は—NH(CO) R^d (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

Aは、式(a)、(a')、(b)、(c)及び(d)：

【化 2】



で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 は、 $-\text{NH}(\text{CO})R^e$ （式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである）であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、 CN であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、 CN 、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 NR^iR^{ii} 、 $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $\text{S}(\text{O})_2$ - C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であり；そして

R^5 は、 H 、 OH 、 CN 、 COOR^{iii} 又は $\text{CONR}^{iii}\text{R}^{iv}$ であり；

R^6 は、 C_{2-6} -アルキルであるか、又は

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$ （式中、 R^f は、アリール基（ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又は CN により置換されている）である）であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、 CN 、ニトロ、 NR^iR^{ii} 、 $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 COOH 、 $\text{S}(\text{O})_2$ - C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であるか、又は

ベンジル（ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋により置換されている）であり；

B は、ハロ、 CN 、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、 CN 、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -フェニル、又は $(\text{CR}^{iii}\text{R}^{iv})_n$ -5員若しくは6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、 CN 、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、 CN 又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^i\text{R}^{ii}$ よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

R^i 及び R^{ii} は、 H 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -アルキル又は $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{iii}\text{R}^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} は、 H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

m は、1～6であり；

n は、0～4である]で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 2】

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

場合により1個以上のBによって置換されている、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール又はスルホニルアリールであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、CN、 OR^i 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ (式中、 R^b は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、— $(CH_2)_m-NR^{iii}R^{iv}$ 、 NR^iR^{ii} ；場合により1個以上のBによって置換されている、 C_{3-6} -シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、(CO)により置換されていてもよい、5員又は6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 が、1個以上のH、OH、ハロ、CN、ニトロ、場合により— $NR^{iii}R^{iv}$ によって置換されている C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、— $O-CH_2-C_{2-6}$ -アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個の R^2 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R^3 が、Hであるか、又は

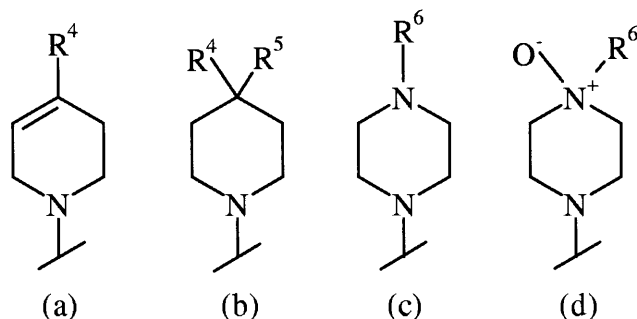
ハロであるか、又は

—(CO)— R^c (式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、— $(CH_2)_n-NR^iR^{ii}$ 、— $(CH_2)_n-NR^{iii}R^{iv}$ 、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルである)であるか、又は

C_{1-6} -アルキル若しくはアリール (場合により、ハロ、— $O(CO)-C_{1-6}$ -アルキル、又は— $NH(CO)R^d$ (式中、 R^d は、 C_{1-6} -アルキル (場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいは R^d は、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール (場合により、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル又は C_{1-6} -ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

Aが、式(a)、(b)、(c)及び(d)：

【化 3】



で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、— $NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである)であるか、又は

C_{1-6} -アルコキシ、CNであるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)

であり；そして

R^5 が、H、OH、CN、 $COOR^{iii}$ 又は $CONR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^6 が、 C_{1-6} -アルキルであるか、又は

—C(O)— R^f （式中、 R^f は、アリール基（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルコキシ、又はCNによって置換されている）である）であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN又はジオキソ橋によって置換されている）であり；

Bが、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、—C(O)O— C_{1-6} -アルキル、—C(O) NR^iR^{ii} 、—C(O)— C_{1-6} -アルキル、—S(O)₂— C_{1-6} -アルキル、—S(O)₂— NR^iR^{ii} 、($CR^{iii}R^{iv}$)_n-フェニル、又は($CR^{iii}R^{iv}$)_n-5員若しくは6員ヘテロアリール（ここで、フェニル又は5員若しくは6員ヘテロアリール基は、場合により、ハロ、CN、 NR^iR^{ii} 、 C_{1-6} -アルキル（場合により、CN又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、—C(O)O— C_{1-6} -アルキル、—C(O)— NR^iR^{ii} 、—C(O)— C_{1-6} -アルキル、—S(O)₂— C_{1-6} -アルキル、—S(O)₂— NR^iR^{ii} よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）であり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル— $NR^{iii}R^{iv}$ 、—(CO)O— C_{1-6} -アルキル、—C(O)— $NR^{iii}R^{iv}$ 、—C(O)— C_{1-6} -アルキル、—S(O)₂— C_{1-6} -アルキル又は—S(O)₂— $NR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である、請求項1記載の一般式(I)の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項3】

R^1 が、Hであるか、又は

場合によりCN若しくは C_{1-6} -アルコキシによって置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

アリールであるか、又は

5員若しくは6員ヘテロアリールであるか、又は

スルホニルアリールであるか、又は

—(CH₂)_m— R^a （式中、 R^a は、 C_{3-6} -シクロアルキル、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリール（場合により、ハロ、CN、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、—C(O)O— C_{1-6} -アルキル及びフェニル（場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている）よりなる群から選択される、1個以上の置換基によって置換されている）である）であるか、又は

—(CH₂)_m— NR^iR^{ii} であるか、又は

—(CH₂)_n—(CO)— R^b （式中、 R^b は、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルである）であり；

R^2 が、1個以上のH、ハロ、CN、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、—O—CH₂— C_{2-6} -アルケニル、ベンジルオキシであるか、あるいは

2個の R^2 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、オキソ又はジオキソ橋を形成してもよく；

R^3 が、Hであるか、又は

ハロであるか、又は

—(CO)— R^c （式中、 R^c は、 C_{1-6} -アルキル、場合により C_{1-6} -アルキルによって置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキルであるか、あるいは R^c は、

—(CH₂)_n—NRⁱRⁱⁱである)であるか、又は

C₁₋₆—アルキル若しくはアリール(場合により、—O(CO)—C₁₋₆—アルキル、又は—NH(CO)R^d(式中、R^dは、C₁₋₆—アルキル(場合により、ハロ又はニトロによって置換されている)であるか、あるいはR^dは、アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリール(場合により、ハロ、ニトロ、C₁₋₆—アルキル又はC₁₋₆—ハロアルキルによって置換されている)である)によって置換されている)であり；

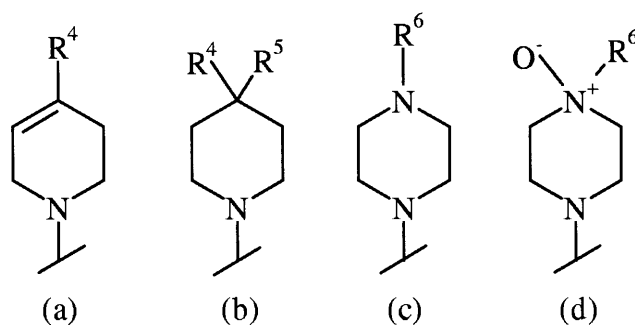
Rⁱ及びRⁱⁱが、H、C₁₋₆—アルキル又は—(CO)O—C₁₋₆—アルキルから独立に選択され；

mが、1～6であり；

nが、0～4であり；

Aが、式(a)、(b)、(c)及び(d)：

【化4】



で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R⁴が、—NH(CO)R^e(式中、R^eは、C₁₋₆—アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである)であるか、又は

アリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)であり；そして

R⁵が、H、OH又はCNであり；

R⁶が、C₁₋₆—アルキルであるか、又は

—C(O)—R^f(式中、R^fは、場合によりハロによって置換されているアリール基である)であるか、又は

アリール、ベンジル、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環(場合により、ハロ、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、C₁₋₆—ハロアルキル、又はジオキソ橋によって置換されている)である、請求項1又は2記載の式(I)の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項4】

R¹が、Hであるか、又は

NRⁱRⁱⁱにより置換されているC₁₋₆—アルキルであるか、又は

—(CH₂)_m—R^a(式中、R^aは、NRⁱRⁱⁱ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、又は

—(CH₂)_n—(CO)—R^b若しくは—(CH₂)_n—(SO₂)—R^b(式中、R^bは、C₁₋₆—アルキル、C₁₋₆—アルコキシ、NRⁱRⁱⁱ；場合により1個以上のBによって置換されている、5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は5員若しくは6員ヘテロアリールである)であるか、あるいは

R¹及びR³が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル(=O、C(O)O—C₁₋₆—アルキル又はC₁₋₆—アルキルにより置換されていてもよい)を形成し；

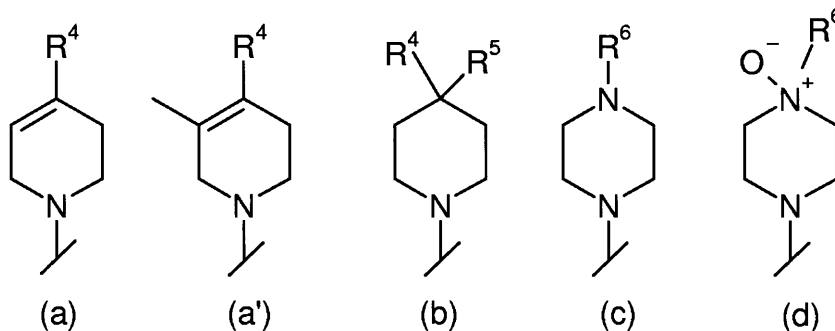
R²が、1個以上のH、ハロ、C₁₋₆—アルキルであり；

R^3 が、Hであるか、又は

C_{1-6} -アルキルであり；

Aが、式 (a)、(a')、(b)、(c) 及び (d)：

【化 5】



で示される基よりなる群から選択され；ここで、

R^4 が、 $-NH(CO)R^e$ (式中、 R^e は、 C_{1-6} -アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである) であるか、又は

アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、ベンジル、アリールオキシ又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；そして

R^5 が、H、OH、CNであり；

R^6 が、アリール、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は9員若しくは10員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；

Bが、ハロ、 C_{1-6} -アルキル (場合により、CN、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている)、 C_{1-6} -アルコキシであり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii}R^{iv}$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル又は $-S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} -アルキルであり；

mが、1～6であり；

nが、0～4である、請求項1～3のいずれか1項記載の一般式 (I) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

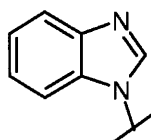
【請求項 5】

R^1 、 R^2 及び R^3 が、同時にHではない、請求項1～4のいずれか1項記載の一般式 (I) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 6】

R^4 が、場合により、CN、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 NR^iR^{ii} 、 $NR^{iii}R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている、下記式：

【化 6】

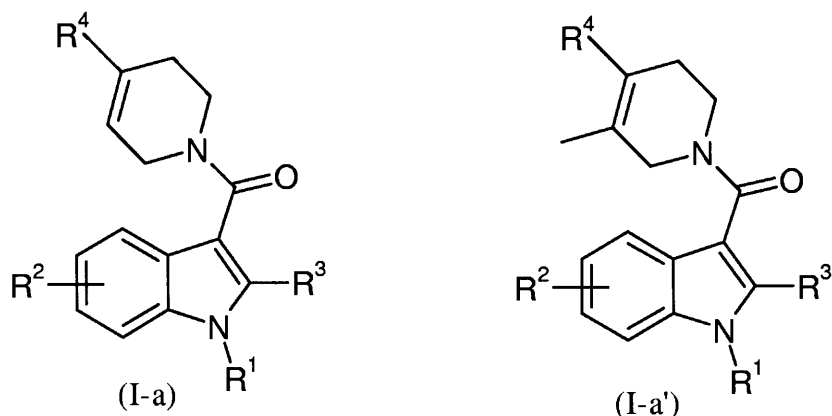


で示される基ではない、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-a) 又は (I-a') :

【化 7】



[式中、 $R^1 \sim R^4$ は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である] で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 8】

R^1 が、H 又は $-(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、アリールであり、そして m は、1～6 である) であり；

R^2 が、1 個以上の H 又はハロであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^4 が、アリール (場合により、ハロ又は C_{1-6} -アルコキシによって置換されている) である、請求項 7 記載の式 (I-a) 又は (I-a') の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 9】

下記：

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；

(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - [4-(2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4-(4-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] - メタノン；

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - (4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン；及び

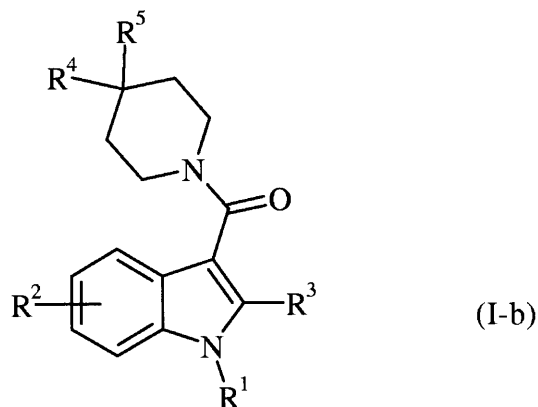
(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-3-イル) - (5-メチル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - メタノン

よりなる群から選択される、請求項 1 記載の式 (I-a) 又は式 (I-a') の化合物。

【請求項 10】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-b) :

【化 8】



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である〕で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 1 1】

R^1 が、Hであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ （式中、 R^a は、 NR^iR^{ii} ；アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール（場合により、1 個以上のハロ、 C_{1-6} —アルキル、 C_{1-6} —アルコキシによって置換されている）である）であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ 若しくは— $(CH_2)_n-(SO_2)-R^b$ （式中、 R^b は、 C_{1-6} —アルキル、 C_{1-6} —アルコキシ、 NR^iR^{ii} ；5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール（場合により、1 個以上のハロ、 C_{1-6} —アルキル、 C_{1-6} —アルコキシによって置換されている）である）であるか、あるいは

R^1 及び R^3 が、これらが結合しているインドール環と一緒に、5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル（ $C(O)O-C_{1-6}$ —アルキル又は C_{1-6} —アルキルにより置換されていてもよい）を形成し；

R^2 が、1 個以上の H、ハロ又は C_{1-6} —アルキルであり；

R^3 が、H又は C_{1-6} —アルキルであり；

R^4 が、— $NH(CO)R^e$ （式中、 R^e は、 C_{1-6} —アルコキシ、又は場合によりハロによって置換されているアリールである）であるか、又は

アリール、ベンジル、アリールオキシ又は 9 員若しくは 10 員二環式ヘテロアリール環（場合により、ハロ、 C_{1-6} —アルキル、 C_{1-6} —アルコキシ、 C_{1-6} —ハロアルキル、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-6} —ハロアルコキシ、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている）であり；そして

R^5 が、H、OH又はCNであり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} —アルキル、 C_{1-6} —アルキル— $NR^{iii}R^{iv}$ であり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H又は C_{1-6} —アルキルであり；

m が、1～6であり；

n が、0～4である、請求項 10 記載の式 (I-b) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 1 2】

下記：

(1—ベンジル—2—メチル—1H—インドール—3—イル)—(4—フェニル—ピペリジン—1—イル)—メタノン；

(6—クロロ—1H—インドール—3—イル)—[4—(2, 6—ジメトキシ—フェニル)—ピペリジン—1—イル]—メタノン；

2—{6—クロロ—3—[4—(2, 6—ジメトキシ—フェニル)—ピペリジン—1—カルボニル]—インドール—1—イル}—N, N—ジメチル—アセトアミド；

2—{6—クロロ—3—[4—(2, 6—ジメトキシ—フェニル)—ピペリジン—1—

カルボニル] - インドール - 1 - イル} - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 酢酸tert-ブチルエステル ;

(6 - クロロ - 1 - ピラジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

{ 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 酢酸tert-ブチルエステル ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - イソプロポキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) - ピペ

リジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {5, 6-ジクロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

N- (2-アミノ-エチル) -2- {6-クロロ-3- [4- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-アセトアミド ;

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

[6-クロロ-1- (2-メチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N-メチル-アセトアミド ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド ;

[6-クロロ-1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -1H-インドール-3-イル]- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-イル]-メタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン ;

2- {6-クロロ-3- [4- (2-フルオロ-フェニル) -ピペリジン-1-カルボニル]-インドール-1-イル}-1-ピペラジン-1-イル-エタノンまたはその塩酸塩 ; および

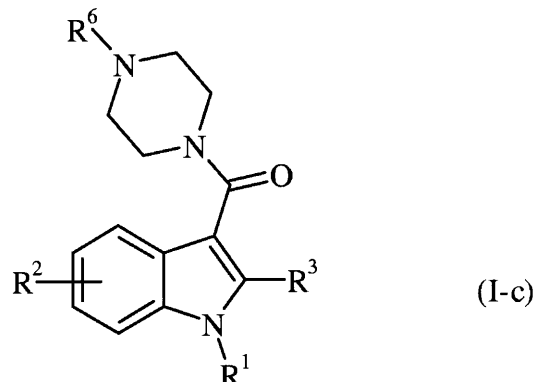
2- [6-クロロ-3- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [4, 4'] ビピリジニル-1-カルボニル)-インドール-1-イル]-N, N-ジメチル-アセトアミド

よりなる群から選択される、請求項 10 又は 11 記載の式 (I-b) の化合物。

【請求項 13】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-c)：

【化 9】



[式中、 $R^1 \sim R^3$ 及び R^6 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である] で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 14】

R^1 が、H であるか、又は

$NR^i R^{ii}$ により置換されている C_{1-6} -アルキルであるか、又は

— $(CH_2)_m-R^a$ (式中、 R^a は、 $NR^i R^{ii}$ ；場合により 1 個以上の C_{1-6} -アルキルによって置換されている、5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、アリール、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである) であるか、又は

— $(CH_2)_n-(CO)-R^b$ (式中、 R^b は、 $NR^i R^{ii}$ 、場合により 1 個以上の C_{1-6} -アルキルによって置換されている、5～7 員ヘテロシクロアルキルである) であり；

R^2 が、1 個以上の H、ハロ又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^3 が、H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

R^6 が、アリール、5 員若しくは 6 員ヘテロアリール、又は 9 員若しくは 10 員二環式ヘテロアリール環 (場合により、ハロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、ニトロ、 $NR^i R^{ii}$ 、 $NR^{iii} R^{iv}$ 、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキレン、 $COOH$ 、 $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキル、又はオキソ若しくはジオキソ橋によって置換されている) であり；

R^i 及び R^{ii} が、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- $NR^{iii} R^{iv}$ 、— $C(O)-C_{1-6}$ -アルキル、又は— $S(O)_2-C_{1-6}$ -アルキルであり；

R^{iii} 及び R^{iv} が、H 又は C_{1-6} -アルキルであり；

m が、1～6 であり；

n が、0～4 である、請求項 13 記載の式 (I-c) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 15】

下記：

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-エトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミド；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボニル] -インドール-1-イル} -1- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エタノン；

2- {6-クロロ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-カルボ

ニル] - インドール - 1 - イル} - N - メチル - アセトアミド ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]
- [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]
- [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エタノ
ン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル] - インドール - 1 - イル } - 1 - ピペラジン - 1 - イル - エタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピ
ペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド ;

[1 - ((S) - 2 - アミノ - プロピル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル
] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

(6 - クロロ - 1 - (S) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3
- イル) - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - ((S) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] -
メタノン ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピ
ペラジン - 1 - カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N, N - ジメチル - アセトアミ
ド ;

(6 - クロロ - 1 - (R) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3
- イル) - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ;

[6 - クロロ - 1 - ((R) - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル] - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] -
メタノン ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - アセトアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - メタンスルホンアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - N - メチル - アセトアミド ;

N - (2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボニル] - インドール - 1 - イル } - エチル) - N - メチル - メタンスルホンアミド
;

2 - [6 - クロロ - 3 - (4 - チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル - ピペラジン
- 1 - カルボニル) - インドール - 1 - イル] - N - メチル - アセトアミド ; および

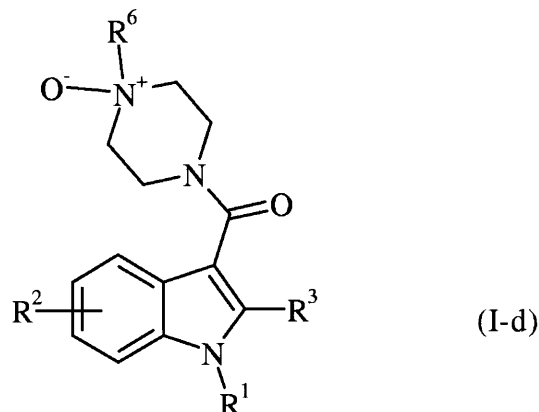
2 - { 6 - クロロ - 3 - [4 - (3 - ヨード - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1
- カルボニル] - インドール - 1 - イル } - N - メチル - アセトアミド

よりなる群から選択される、請求項 13 記載の式 (I-c) の化合物。

【請求項 16】

請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の式 (I-d)：

【化 10】



〔式中、 $R^1 \sim R^3$ 及び R^6 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項と同義である〕で示される化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

【請求項 17】

R^1 が、H であり；

R^2 が、1 個以上のハロであり；

R^3 が、H であり；

R^6 が、 C_{1-6} -アルコキシにより置換されているアリールである、請求項 16 記載の式 (I-d) の化合物、並びに薬剤学的に許容しうるその塩。

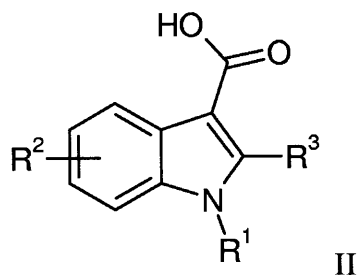
【請求項 18】

(6-クロロ-1H-インドール-3-イル) - [4 - (2-メトキシーフェニル) - 4-オキシピペラジン-1-イル] - メタノン
である、請求項 16 記載の式 (I-d) の化合物。

【請求項 19】

請求項 1～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II)：

【化 11】

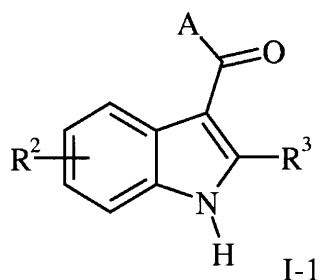


で示される化合物を、式：A-H の化合物と反応させて、A、 R^1 、 R^2 及び R^3 が請求項 1 と同義である、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 20】

請求項 1～18 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (I-1)：

【化 1 2】

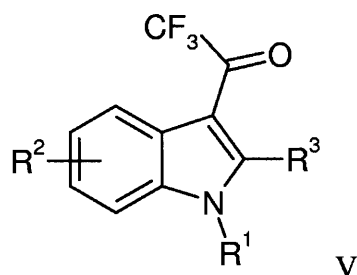


で示される化合物を、式：R¹-Xの化合物と反応させて、R¹～R³及びAが請求項1と同義であり、そしてXがハロである、式（I）の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 2 1】

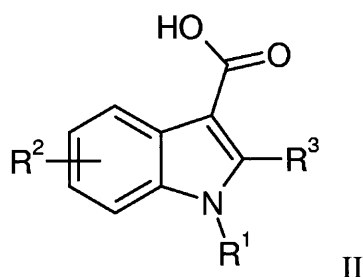
請求項1～18のいずれか1項記載の式（I）の化合物の製造方法であって、式（V）：

【化 1 3】



で示される化合物を加水分解して、式（II）：

【化 1 4】



で示される化合物を得、そして次に式（II）の化合物を、式：A-Hの化合物と反応させて、A、R¹、R²及びR³が請求項1と同義である、式（I）の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項 2 2】

請求項19～21記載の方法により得られる、式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物。

【請求項 2 3】

月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害の予防又は治療において使用するための、請求項1～18のいずれか1項記載の式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物。

【請求項 2 4】

請求項1～18のいずれか1項記載の式（I-a）、（I-a'）、（I-b）、（I-c）又は（I-d）の化合物を含む、薬剤組成物。

【請求項 25】

月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、請求項 24 記載の薬剤組成物。

【請求項 26】

医薬の製造のための、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項記載の式 (I-a)、(I-a')、(I-b)、(I-c) 又は (I-d) の化合物の使用。

【請求項 27】

医薬が、月経困難症、高血圧、慢性心不全、バソプレシンの分泌異常、肝硬変、ネフローゼ症候群、強迫性障害、不安及び抑鬱障害に対して有用である、請求項 26 記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/064395				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D401/06	C07D405/14	C07D209/22	C07D209/42
	C07D401/12	C07D417/12	C07D403/12	C07D403/06
	A61K31/454	A61P9/12		C07D405/12
				C07D495/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
Y	WO 2005/068466 A (PFIZER LTD [GB]; RYCKMANS THOMAS [GB]; PFIZER [US]) 28 July 2005 (2005-07-28) pages 4,29-32; claim 1; example 1			1-27
Y	US 2005/154024 A1 (BRYANS JUSTIN S [GB] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) paragraphs [0290] - [0297]; claim 1; example 383			1-27
A	WO 95/25443 A (MERCK & CO INC [US]; BOCK MARK G [US]; EVANS BEN E [US]; CULBERSON J C) 28 September 1995 (1995-09-28) the whole document			1-12, 19-27
	----- -/-			
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 20 February 2007			Date of mailing of the international search report 05/04/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Grassl, Damian	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064395

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 591 027 A (SYNTHELABO [FR]) 6 April 1994 (1994-04-06) page 9; claim 1; compounds 6, 7	1,2,4,6, 10,19, 22-27
X	US 5 567 711 A (SHEPPARD GEORGE S [US] ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) column 1; claim 1; example 3	1-5,7, 11,19, 22-27
A	EP 1 553 084 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) paragraph [0004]; examples 98,227	1-7,10, 11,19-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/064395**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-7(part), 8, 9, 10-11(part), 12, 19-27(part)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2006 /064395

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7,10,11,19-27(all part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is NH(CO)Re , C1-6alkoxy or CN.

2. claims: 1-7(part),8,9,10-12(part),19-27(part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is aryl.

3. claims: 1,2,4-7,10,12,19-27(all part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is 5 or 6 membered heteroaryl.

4. claims: 1-7,10,11,19-27(all part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is benzyl.

5. claims: 1-7,10,11,19-27(all part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is aryloxy.

6. claims: 1-7,10,11,19-27(all part)

Compounds of formula (I) in which A is (a), (a') or (b) and R4 is a 9 or 10 membered bicyclic heteroaryl ring.

7. claims: 1-6(part),13-18,19-27(part)

Compounds of formula (I) in which A is (c), or (d).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064395

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068466	A	28-07-2005	EP 1706409 A1	04-10-2006
US 2005154024	A1	14-07-2005	NONE	
WO 9525443	A	28-09-1995	AU 686792 B2	12-02-1998
			AU 2195295 A	09-10-1995
			CA 2186129 A1	28-09-1995
			EP 0751773 A1	08-01-1997
			JP 9512521 T	16-12-1997
			US 5464788 A	07-11-1995
			US 5756504 A	26-05-1998
EP 0591027	A	06-04-1994	AP 424 A	04-11-1995
			AU 658533 B2	13-04-1995
			AU 4860693 A	14-04-1994
			CA 2107061 A1	29-03-1994
			CN 1087339 A	01-06-1994
			CZ 9302015 A3	13-04-1994
			DZ 1718 A1	17-02-2002
			FI 934221 A	29-03-1994
			FR 2696177 A1	01-04-1994
			HU 65303 A2	02-05-1994
			HU 9500490 A3	28-09-1995
			IL 107133 A	10-03-1998
			JP 6211838 A	02-08-1994
			MA 22981 A1	01-04-1994
			MX 9305932 A1	29-04-1994
			NO 933435 A	29-03-1994
			NZ 248776 A	26-09-1995
			OA 9840 A	15-08-1994
			PL 300515 A1	05-04-1994
			SK 103193 A3	10-08-1994
			US 5434169 A	18-07-1995
			ZA 9307156 A	23-05-1994
US 5567711	A	22-10-1996	AT 206425 T	15-10-2001
			AU 705237 B2	20-05-1999
			AU 5429596 A	07-11-1996
			CA 2218020 A1	24-10-1996
			DE 69615676 D1	08-11-2001
			DE 69615676 T2	11-07-2002
			DK 821685 T3	21-01-2002
			EP 0821685 A1	04-02-1998
			ES 2164240 T3	16-02-2002
			IL 117723 A	26-07-2000
			JP 11503758 T	30-03-1999
			PT 821685 T	28-03-2002
			WO 9633196 A1	24-10-1996
			US 5654305 A	05-08-1997
			US 5643922 A	01-07-1997
EP 1553084	A	13-07-2005	AU 2003241903 A1	19-12-2003
			BR 0311425 A	15-03-2005
			CA 2487688 A1	11-12-2003
			CN 1671662 A	21-09-2005
			WO 03101964 A1	11-12-2003
			MA 27284 A1	01-04-2005
			MX PA04011730 A	14-07-2005

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1553084	A	US 2006167052 A1	27-07-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ビッサンツ, カテリーナ
フランス国、エフー 6 8 1 2 8 ヴィラージュ・ヌフ、リュ・デュ・パルムレン 3
- (72)発明者 グルントショーバー, クリストフ
スイス国、ツェーハー 4 1 1 8 ローダースドルフ、ランツクロンシュトラッセ 1 8
- (72)発明者 ラトニ, アサヌ
フランス国、エフー 6 8 4 4 0 アブシェイム、リュ・ルイ・パストゥール 4
- (72)発明者 ロジャースーエバンス, マーク
スイス国、ツェーハー 4 1 0 4 オーベルヴィル・ペーエル、ビーネンシュトラッセ 6 3
- (72)発明者 シュニダー, パトリック
スイス国、ツェーハー 4 1 0 3 ボットミンゲン、ビルンバウムヴェーク 1 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 DD10 EE02 FF03 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 BB09 CC11 CC12 CC34 CC51 CC62
CC81 CC82 DD06 DD10 EE01
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 GG10 HH17 JJ01
JJ05 JJ08 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC50 BC68 BC82 CB05 CB26
GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA36 ZA42
ZA75 ZA81 ZC03
4C204 AB02 BB01 CB03 DB03 DB26 EB03 FB10 GB01