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

特許第6347830号
(P6347830)

(45)発行日　平成30年6月27日(2018.6.27)　(24)登録日　平成30年6月8日(2018.6.8)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	140
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	487/04	CSP
A61K 31/4985	(2006.01)	C07D	519/00	311
A61K 31/55	(2006.01)	A61K	31/4985	
A61K 31/5513	(2006.01)	A61K	31/55	

請求項の数 17　(全 58 頁)　最終頁に続く

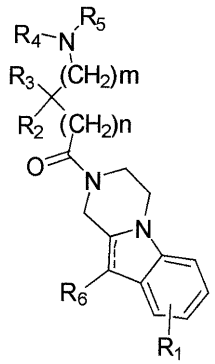
(21)出願番号　特願2016-509435 (P2016-509435)
(86)(22)出願日　平成26年4月22日 (2014.4.22)
(65)公表番号　特表2016-516828 (P2016-516828A)
(43)公表日　平成28年6月9日 (2016.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/058145
(87)国際公開番号　WO2014/173901
(87)国際公開日　平成26年10月30日 (2014.10.30)
審査請求日　平成28年11月24日 (2016.11.24)
(31)優先権主張番号　13382145.4
(32)優先日　平成25年4月23日 (2013.4.23)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　500031124
ラボラトリオス・デル・ドクトル・エステベ・ソシエダッド・アノニマ
スペイン、エ－０８０４１バルセロナ、アベニーダ・マレ・デ・ドゥ・デ・モンセラット２２１番
(74)代理人　100094640
弁理士　紺野　昭男
(74)代理人　100103447
弁理士　井波　実
(74)代理人　100111730
弁理士　伊藤　武泰
(74)代理人　100180873
弁理士　田村　慶政

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピラジノ［１，２－ａ］インドール化合物、その調製および医薬としての使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物：
【化１】



(I)

（式中、
ｍは、０、１、２、３および４から選択される；
ｎは、０、１、２、３および４から選択される；

----は、単結合または二重結合を表す；

R_1は、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－COR_8、－C（O）OR_8、－C（O）NR_8R_9、－$CH=NR_8$、－CN、－OR_8、－OC（O）R_8、－S（O）t－R_8、－NR_8R_9、－NR_8C（O）R_9、－NO_2、－$N=CR_8R_9$およびハロゲンからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す；

R_2およびR_3は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－COR_8、－C（O）OR_8、－C（O）NR_8R_9、－$CH=NR_8$、－CN、－OR_8、－OC（O）R_8、－S（O）t－R_8、－NR_8R_9、－NR_8C（O）R_9およびハロゲンからなる群から選択される。

あるいは、前記R_2およびR_3は、一緒になって、置換または非置換シクロアルキルまたは置換または非置換ヘテロシクリルを形成する；

R_4およびR_5は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－COR_8、－C（O）OR_8および－C（O）NR_8R_9からなる群から選択される；

あるいは、前記R_4およびR_5は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換ヘテロシクリルを形成するが、前記ヘテロシクリルはフタルイミジルではない；

R_6は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－COR_8、－C（O）OR_8、－C（O）NR_8R_9、－$CH=NR_8$、－CN、－OR_8、－OC（O）R_8、－S（O）t－R_8、－NR_8R_9、－NR_8C（O）R_9、－NO_2、－$N=CR_8R_9$およびハロゲンからなる群から選択される；

tは、０、１および２から選択される；

R_8およびR_9は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロシクリルおよびハロゲンから選択される；

前記R_1～R_9として選択される基のうち、置換されていてもよい基の当該置換が、OR'、＝O、SR'、SOR'、SO_2R'、OSO_2R'、OSO_3R'、NO_2、NHR'、$N(R')_2$、＝N－R'、$N(R')COR'$、$N(COR')_2$、$N(R')SO_2R'$、$N(R')C(=NR')N(R')R'$、N_3、CN、ハロゲン、COR'、$COOR'$、$OCOR'$、$OCOOR'$、$OCONHR'$、$OCON(R')_2$、$CONHR'$、$CON(R')_2$、$CON(R')OR'$、$CON(R')SO_2R'$、$PO(OR')_2$、$PO(OR')R'$、$PO(OR')(N(R')R')$、C_1～C_{12}アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_2～C_{12}アルケニル、C_2～C_{12}アルキニル、アリールおよび複素環基から選択される１つ以上の基によって、１つ以上の選択可能な位置でされていてもよく、式中、R'基のそれぞれは、独立して、水素、OH、NO_2、NH_2、SH、CN、ハロゲン、COH、COアルキル、COOH、C_1～C_{12}アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_2～C_{12}アルケニル、C_2～C_{12}アルキニル、アリールおよび複素環基からなる群から選択されるが、

但し、以下の化合物は含まれない：

３－（２－［（トリフルオロアセトアミド）アセチル］－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］－４－（１－メチル－３－インドリル

）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン、
３－［２－（アミノアセチル）－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］－４－（１－メチル－３－インドリル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン塩酸塩、
８－クロロ－２－（ジエチルアミノアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１０－フェニルピラジノ［１，２－ａ］インドール、
４－（ジメチルアミノ）－１－（１０－フェニル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、および
３－モルホリノ－１－（１０－フェニル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン

【請求項２】
前記R_1が、置換または非置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
前記ｍが０、１および２から選択され、および／または前記ｎが０、１および２から選択される、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４】
前記R_2およびR_3が、独立して、水素、置換または非置換アルキルおよび置換または非置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、前記R_2およびR_3が、架橋炭素原子と共に、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクリルを形成する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】
前記R_4およびR_5が、独立して、水素、置換または非置換アルキル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、または前記R_4およびR_5が、前記架橋窒素原子と共に、置換または非置換ヘテロシクリルを形成する、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
前記R_6が、水素および置換または非置換アルキルからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】
［１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［３］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩、
［５］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン塩酸塩、
［７］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［８］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オンマレイン酸塩、
［９］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［１１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ジメチルアミノ）ブタン－１－オン、
［１２］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン、

［１３］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１４］　１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン、
［１６］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［１７］　３－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１８］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［１９］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２１］　４－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［２２］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２３］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２４］　２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２５］　２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２６］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２７］　２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２８］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２９］　２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３０］　２－（２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（１，４－オキサゼパン－４－イル）プロパン－１－オン、
［３２］　（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３３］　（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３４］　（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３５］　（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プ

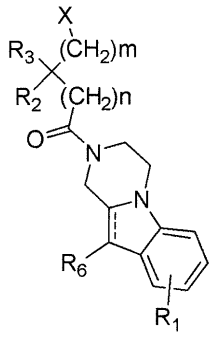
ロパン－１－オン、
［３６］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［３７］　２－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［３９］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ブタン－１－オン、
［４０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オン、
［４１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［４２］　４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［４３］　４－（ジメチルアミノ）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［４４］　２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［４５］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４６］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４７］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［４８］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［４９］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［５０］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［５１］　（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５２］　（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５３］　（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５４］　（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５５］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－モルホリノエタノン塩酸塩、
［５６］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イ

ル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩、
［５７］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オン、
［５８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オンマレイン酸塩、
［５９］　２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［６１］　（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン、
［６２］　（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン、
［６３］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（９－メチル－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロパン－１－オン、
［６４］　（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノン、
［６５］　（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）メタノン、
［６６］　２－（ピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６７］　２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
または薬理学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】
［６］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩、
［１０］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１５］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン、
または薬理学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物から選択される化合物。

【請求項９】
請求項１に定義される一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物の製造方法であって、
一般式（ＩＩ）の化合物と

【化２】



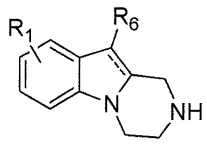
(II)

（式中、ｍ、ｎ、----、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３およびＲ６は、一般式（Ｉ）における意味を有し、Ｘは、適切な脱離基である）、
一般式（ＩＩＩ）の化合物と
【化３】



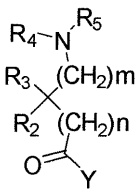
(III)

（式中、Ｒ４、Ｒ５は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
の間の反応を含む方法。
【請求項１０】
請求項１に定義される一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物の製造方法であって、
一般式（ＩＶ）の化合物と
【化４】



(IV)

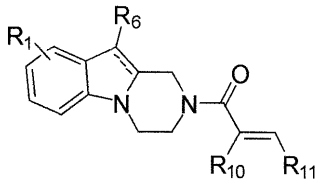
（式中、----、Ｒ１およびＲ６は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
一般式（ＶＩ）の化合物と
【化５】



(VI)

（式中、ｍ、ｎ、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４およびＲ５は一般式（Ｉ）における意味を有し、Ｙは、ＯＨまたは適切な脱離基である）、
の間の反応を含む方法。
【請求項１１】
請求項１に定義される一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物の製造方法であって、
一般式（ＶＩＩ）の化合物と

【化６】



(VII)

（式中、----、Ｒ１およびＲ６は、一般式（Ｉ）における意味を有し、
Ｒ１０およびＲ１１は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される）、
一般式（ＩＩＩ）の化合物と

【化７】



(III)

（式中、Ｒ４およびＲ５は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
の間の反応を含む方法。

【請求項１２】

請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物、および請求項８に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される少なくとも一種、及び薬学的に許容される賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項１３】

シグマ受容体介在疾患または状態の治療および／または予防に用いられる、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

前記シグマ受容体介在疾患または状態が、疼痛、下痢、リポタンパク質障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、肥満、片頭痛、関節炎、高血圧、不整脈、潰瘍、緑内障、学習障害、記憶障害および注意欠陥、認知障害、神経変性疾患、脱髄疾患、薬物・化学物質中毒、遅発性ジスキネジア、脳卒中、てんかん、ストレス、がん、精神病状態、炎症性疾患および自己免疫疾患から選択される、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

前記疼痛が、神経因性疼痛、炎症性疼痛、またはアロディニアおよび／または痛覚過敏を伴うその他の疼痛状態から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

前記薬物・化学物質が、コカイン、アンフェタミン、エタノールおよびニコチンから選択され、
前記脳卒中が虚血性脳卒中であり、
前記精神病状態が、うつ病、不安または統合失調症から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物もしくは溶媒和物、または請求項８に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の、医薬を製造するための使用

。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、化合物、化合物を含有する医薬組成物、および医学分野における、詳細には疼痛治療におけるその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
新規の治療薬の探索は、タンパク質構造および標的疾患と関連する他の生体分子の更なる理解によって、近年非常に促進されてきた。このタンパク質の１つの重要な部類は、シグマ（σ）受容体であり、これは、中枢神経系（ＣＮＳ）の細胞表面受容体であり、オピオイドの不快な、幻覚誘発性の心臓刺激効果に関連する場合がある。シグマ受容体の生物学および機能の研究から、精神病、ならびにジストニアおよび遅発性ジスキネジアなどの運動障害、ならびにハンチントン舞踏病またはトゥレット症候群と関連する運動障害、ならびにパーキンソン病の治療において、シグマ受容体リガンドが有用であり得る証拠が提示されてきた（Ｗａｌｋｅｒ、Ｊ．Ｍ．ら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ、１９９０、４２、３５５）。既知のシグマ受容体リガンドであるリムカゾールは、精神病の治療における効果を臨床的に示すとの報告がある（Ｓｎｙｄｅｒ，Ｓ．Ｈ．、Ｌａｒｇｅｎｔ，Ｂ．Ｌ．、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ、１９８９、１、７）。シグマ結合部位は、ＳＫＦ－１００４７、（＋）－シクラゾシン、および（＋）－ペンタゾシンなどのある種のオピエートベンゾモルファンの右旋性異性体に対して、さらにまた、ハロペリドールなどの一部の睡眠薬（ｎａｒｃｏｌｅｐｔｉｃｓ）に対しても、優先的な親和性を有する。
【０００３】
本出願にて使用するような「シグマ受容体（類）」は、よく知られており、以下の引用を使用して定義される：この結合部位は、オピオイド、ＮＭＤＡ、ドーパミン作動性、およびその他の既知の神経伝達物質系統もしくはホルモン受容体系統と異なる、典型的なタンパク質を表す（Ｇ．Ｒｏｎｓｉｓｖａｌｌｅら、Ｐｕｒｅ Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．７３、１４９９－１５０９（２００１））。
【０００４】
シグマ受容体には少なくとも２つのサブタイプがあり、このサブタイプの薬理活性薬物の立体選択的異性体によって識別され得る。ＳＫＦ－１００４７は、シグマ１（σ－１）部位に対してナノモルの親和性を有し、シグマ（σ－２）部位に対してマイクロモルの親和性を有する。ハロペリドールは、両方のサブタイプに対して同様の親和性を有する。
【０００５】
シグマ－１受容体は、非オピオイド（ｎｏｎ－ｏｐｉａｃｅｏｕｓ）型の受容体であり、多数の哺乳類成体組織（例えば、中枢神経系、卵巣、精巣、胎盤、副腎、脾臓、肝臓、腎臓、胃腸管）において、ならびにその最も初期段階からの胚発生において発現し、明らかに多数の生理的機能に関係している。種々の医薬に対する、例えば、ＳＫＦ－１００４７、（＋）－ペンタゾシン、ハロペリドールおよびリムカゾールは中でも、鎮痛活性、不安緩解活性、抗うつ活性、抗健忘活性、抗精神病活性および神経保護的活性を有する既知のリガンドに対するその高い親和性が、記載されてきた。シグマ－１受容体は、鎮痛、不安、中毒、健忘症、うつ病、統合失調症、ストレス、神経保護、精神病および気分障害に関連する方法において、シグマ－１受容体が果たし得る生理的役割を鑑みて、薬理学で大きな関心を引いている［Ｋａｉｓｅｒら（１９９１）、Ｎｅｕｒｏｔｒａｎｓｍｉｓｓｉｏｎｓ、７（１）、１－５］、［Ｗａｌｋｅｒ，Ｊ．Ｍ．ら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ、１９９０、４２、３５５］、［Ｂｏｗｅｎ Ｗ．Ｄ．（２０００）、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａ Ａｃｔａ Ｈｅｌｖｅｔｉａｅ、７４、２１１－２１８］および［Ｈａｙａｓｈｉ，Ｔ．ら、Ｄｒｕｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｔｕｒｅ、２００９、３４（２）、１３７］。

【０００６】
シグマ－２受容体はまた、多くの哺乳類成体組織（例えば、神経系、免疫系、内分泌系、肝臓、腎臓）で発現する。シグマ－２受容体は、細胞増殖の調節においてまたは細胞発生において重要な役割を果たす場合がある、新規なアポトーシス経路の構成要素であり得る。この経路は、細胞内膜と結合し、小胞体およびミトコンドリアなどの、カルシウムを貯蔵する細胞小器官内に位置し、また、これらの細胞小器官からカルシウムを放出する能力を有する、シグマ－２受容体からなるようである。カルシウムシグナルを、正常細胞に対するシグナル伝達経路で、および／またはアポトーシスの誘導において、使用することができる。
【０００７】
シグマ－２受容体リガンド、特に作動薬を、アポトーシスを誘導する用量で、または他の抗腫瘍薬と組み合わせて低毒性量（ｓｕｂ－ｔｏｘｉｃ　ｄｏｓｅｓ）で、抗腫瘍薬として使用し、薬物への耐性に拮抗し、それによって、より低用量で抗腫瘍薬を使用することを可能にし、その副作用を大幅に減少させることができる。
【０００８】
更に、シグマ－２受容体リガンド、特に拮抗薬は、ハロペリドールなどの典型的な抗精神病薬を用いた精神病の慢性的治療によって患者に現れた、遅発性ジスキネジアを弱める効果を改善する医薬として有用であり得る。 シグマ－２受容体はまた、ある種の変性疾患に影響を及ぼすようであり、これらの受容体を阻害することは有用であり得る。
【０００９】
内因性シグマリガンドは知られていないが、プロゲステロンがそれらの１つであることが示唆されている。考えられるシグマ部位介在薬物効果としては、グルタミン酸受容体機能、神経伝達物質応答、神経保護、行動、および認知の調節が挙げられる（Ｑｕｉｒｉｏｎ，Ｒ．ら、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．、１９９２、１３：８５－８６）。多くの研究は、シグマ結合部位（受容体）がシグナル伝達カスケードの原形質膜成分であることを暗示してきた。選択的シグマリガンドであることが報告されている薬物は、抗精神病薬として評価されてきた（Ｈａｎｎｅｒ，Ｍ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．、１９９６、９３：８０７２－８０７７）。ＣＮＳ、免疫系および内分泌系におけるシグマ受容体の存在は、シグマ受容体がこれらの３つの系を結びつける役割を果たし得るという可能性を示唆してきた。
【００１０】
シグマ受容体の作動薬または拮抗薬の潜在的治療用途を考慮して、有効なリガンドの発見に多大な努力が向けられてきた。異なるシグマ受容体リガンドが報告されている。
【００１１】
例えば、ＷＯ２００７０９８９６１Ａ１号は、シグマ受容体に対して薬理活性を有する４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン誘導体について記載する。
【００１２】
シグマ受容体上で薬理活性を有するスピロ［ベンゾピラン］誘導体およびスピロ［ベンゾフラン］誘導体は、ＷＯ２００７１２１９７６Ａ１号に開示されている。
【００１３】
シクロアルキル環と縮合するピラゾール基を有するピラゾール誘導体がまた、シグマリガンドとしてＷＯ２００６０２１４６３Ａ１号に報告されている。
【００１４】
ＷＯ２００８０５５９３２Ａ１号およびＷＯ２００８０５５９３３Ａ１号は、それぞれ、シグマ受容体に対して活性を有する１，２，４－トリアゾール化合物および１，２，３－トリアゾール化合物を取り扱う。
【００１５】
ＷＯ２００９０７１６５７Ａ１号もまた、シグマ受容体に対して活性を有する三環式トリアゾール化合物を報告する。
【００１６】

ＵＳ３３１７５２４Ａ号は、抗炎症剤として、中枢神経系抑制剤として、鎮痛薬としておよび抗けいれん薬として有用な、置換１，２，３，４－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドールおよびその調製における中間体を開示している。

【００１７】

この背景にもかかわらず、シグマ受容体に対する薬理活性を有し、好ましくは効果的かつ選択的であり、潜在的に良好な「ｄｒｕｇａｂｉｌｉｔｙ」特性、即ち、投与、分布、代謝および排泄に関連した良好な製薬特性を有する、更なる化合物を発見する必要が依然としてある。

【発明の概要】

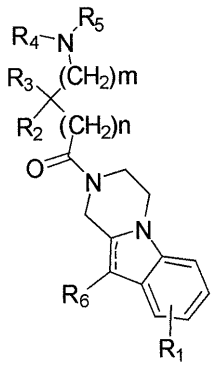
【００１８】

本発明は、シグマ受容体に対して高い親和性を有し、シグマ関連の障害または疾患の治療および／または予防に使用される可能性を有する、新規のピラジノ［１，２－ａ］インドール化合物を開示する。

【００１９】

具体的には、本発明の目的は、一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物である。

【化１】



(I)

式中、

ｍは、０、１、２、３および４から選択される； ｎは、０、１、２、３および４から選択される；

----は、単結合または二重結合を表す；

Ｒ$_1$は、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－ＣＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＣＨ＝ＮＲ$_8$、－ＣＮ、－ＯＲ$_8$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）ｔ－Ｒ$_8$、－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＮＲ$_8$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_9$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ＝ＣＲ$_8$Ｒ$_9$およびハロゲンからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す；

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－ＣＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＣＨ＝ＮＲ$_8$、－ＣＮ、－ＯＲ$_8$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）ｔ－Ｒ$_8$、－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＮＲ$_8$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_9$およびハロゲンからなる群から選択されるか、

あるいは、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって、置換または非置換シクロアルキルまたは置換または非置換ヘテロシクリルを形成する；

Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル

、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－ＣＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$および－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_9$からなる群から選択されるか、
あるいは、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換ヘテロシクリルを形成する；
Ｒ$_6$は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、－ＣＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_8$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＣＨ＝ＮＲ$_8$、－ＣＮ、－ＯＲ$_8$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_8$、－Ｓ（Ｏ）ｔ－Ｒ$_8$、－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－ＮＲ$_8$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_9$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ＝ＣＲ$_8$Ｒ$_9$およびハロゲンからなる群から選択される；
ｔは、０、１および２から選択される；
Ｒ$_8$およびＲ$_9$は、それぞれ独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロシクリルおよびハロゲンから選択されるが、
但し、以下の化合物は含まれない；
２－（２－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－オキソエチル）イソインドリン－１，３－ジオン、
２－（２－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－オキソプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン、
２－（２－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－オキソブチル）イソインドリン－１，３－ジオン、
［２－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］インドール－２－イル）－１－（４－ヒドロキシ－ベンジル）－２－オキソ－エチル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、
［２－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］インドール－２－イル）－１－（４－ヒドロキシ－ベンジル）－２－オキソ－エチル］－メチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、
［２－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］インドール－２－イル）－１－（４－ヒドロキシ－ベンジル）－２－オキソ－エチル］－メチル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、
３－（２－［（トリフルオロアセトアミド）アセチル］－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］－４－（１－メチル－３－インドリル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン、
３－［２－（アミノアセチル）－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］－４－（１－メチル－３－インドリル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン塩酸塩、
８－クロロ－２－（ジエチルアミノアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１０－フェニルピラジノ［１，２－ａ］インドール、
４－（ジメチルアミノ）－１－（１０－フェニル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、および
３－モルホリノ－１－（１０－フェニル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン
【００２０】
本発明の別の目的は、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の製造のための異なる方法に関する。
【００２１】
本発明の別の目的は、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物の少なくとも一種、ま

たは薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物、及び少なくとも一種の薬学的に許容される賦形剤を含んでなる、医薬または医薬組成物に関する。

【００２２】

本発明の別の目的は、医薬として用いられる、特に、シグマ受容体介在疾患または状態を治療および／または予防するための、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物に関する。

【００２３】

本発明の別の目的は、シグマ受容体介在疾患または状態を治療および／または予防するための医薬の製造における、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の使用に関する。

【００２４】

本発明の別の目的は、シグマ受容体介在疾患または状態の治療および／または予防のための方法に関し、方法は、治療上有効量の、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物を、このような治療または予防を必要とする被験者に投与することを含む。

【００２５】

一実施形態では、前記シグマ受容体介在疾患または状態は、具体的には、シグマ－１介在疾患または状態である。本発明の化合物が有用である、シグマ受容体によって介在される疾患または状態の群の内で、疼痛、下痢、リポタンパク質障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、肥満、片頭痛、関節炎、高血圧、不整脈、潰瘍、緑内障、学習障害、記憶障害および注意欠陥、認知障害、神経変性疾患、脱髄疾患、ならびにコカイン、アンフェタミン、エタノールおよびニコチンを含む薬物・化学物質中毒、遅発性ジスキネジア、虚血性脳卒中を含む脳卒中、てんかん、ストレス、がん、精神病状態、特にうつ病、不安または統合失調症、炎症性疾患または自己免疫疾患を挙げてもよい。１つの好ましい実施例によれば、本発明の化合物は、疼痛、特に神経因性疼痛、 炎症性疼痛、またはアロディニアおよび／または痛覚過敏を伴うその他の疼痛状態の治療および／または予防のために使用される。

【００２６】

これらの態様およびその好ましい実施形態は、以下の詳細な説明ならびに請求項において、更にまた定義される。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

本発明の文脈においては、以下の用語は、以下で詳述される意味を有する。

【００２８】

「アルキル」は、不飽和を含まない、単結合によって分子の残部に結合している直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキル基は、１個～約１２個、１個～約８個、または１個～約６個の炭素原子を有し、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチルなどである。シクロアルキルにより置換される場合、これは、シクロプロピルメチルなどの「シクロアルキルアルキル」ラジカルに相当する。アリールにより置換される場合、これは、ベンジル、ベンズヒドリルまたはフェネチルなどの「アリールアルキル」ラジカルに相当する。ヘテロシクリルにより置換される場合、これは、「ヘテロシクリル」ラジカルに相当する。

【００２９】

「アルケニル」は、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１つの不飽和を含有し、単結合によって分子の残部に結合している直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルケニルラジカルは、２個～約１２個、２個～約８個または２個～約６個の炭素原子を有する。特定の実施形態では、アルケニル基は、ビニル、１－メチル－エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、またはブテニルである。

【００３０】

「アルキニル」は、少なくとも２個炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結

合を含有し、単結合によって分子の残部に結合している直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキニルラジカルは、２個～約１２個、２個～約８個または２個～約６個の炭素原子を有する。特定の実施形態では、アルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、１－プロピニル、２－プロピニル）、またはブチニル（例えば、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル）である。

【００３１】

「シクロアルキル」は、脂環式炭化水素を指す。典型的なシクロアルキルラジカルは、１つ～４つの別々の環および／または縮合環、および３個～約１８個の炭素原子、好ましくは３～１０個の炭素原子を含有し、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはアダマンチルなどである。特定の実施形態では、シクロアルキルラジカルは、３個～約６個の炭素原子を有する。

【００３２】

「アリール」は、単環および複素環ラジカルを意味し、別々のおよび／または縮合アリール基を含む、複素環ラジカルを含む。典型的なアリール基は、１つ～３つの別々の環および／または縮合環、および６個～約１８個の炭素環原子、好ましくは、６個～約１４個の炭素環原子を含有し、フェニル、ナフチル、ビフェニル、インデニル、フェナントリル（ｐｅｎａｎｔｈｒｙｌ）またはアントラシルラジカルなどである。

【００３３】

「ヘテロシクリル」は、１つ～３つの別々の環および／または縮合環ならびに３個～約１８個の環原子を含有する複素環式芳香族基および複素脂環式基を含む。複素環式芳香族基および複素脂環式基は、５個～約１０個の環原子を含有することが好ましい。本発明の化合物中の好適な複素環式芳香族基は、Ｎ、ＯまたはＳ原子から選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有し、このような複素環式芳香族基としては、例えば、８－クマリニルを含むクマリニル、８－キノリルを含むキノリル、イソキノリル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリミジニル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ピリダジニル、トリアジニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルが挙げられる。本発明の化合物中の好適な複素脂環式基は、Ｎ、ＯまたはＳ原子から選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有し、このような複素脂環式基としては、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、アゼピニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプチル、３Ｈ－インドリル、およびキノリジニルが挙げられる。

【００３４】

上記の基は、ＯＲ’、＝Ｏ、ＳＲ’、ＳＯＲ’、SO_2R'、OSO_2R'、OSO_3R'、NO_2、ＮＨＲ’、$N(R')_2$、＝Ｎ－Ｒ’、Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ’、$N(COR')_2$、Ｎ（Ｒ’）SO_2R'、Ｎ（Ｒ’）Ｃ（＝ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）Ｒ’、N_3、ＣＮ、ハロゲン、ＣＯＲ’、ＣＯＯＲ’、ＯＣＯＲ’、ＯＣＯＯＲ’、ＯＣＯＮＨＲ’、ＯＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＮＨＲ’、ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＮ（Ｒ’）ＯＲ’、ＣＯＮ（Ｒ’）SO_2R'、ＰＯ（ＯＲ’）$_2$、ＰＯ（ＯＲ’）Ｒ’、ＰＯ（ＯＲ’）（Ｎ（Ｒ’）Ｒ’）、C_1～C_{12}アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_2～C_{12}アルケニル

、C_2～C_{12}アルキニル、アリールおよび複素環基などの１つ以上の好適な基によって、１つ以上の選択可能な位置で置換されていてもよく、式中、Ｒ’基のそれぞれは、独立して、水素、ＯＨ、NO_2、NH_2、ＳＨ、ＣＮ、ハロゲン、ＣＯＨ、ＣＯアルキル、ＣＯＯＨ、C_1～C_{12}アルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_2～C_{12}アルケニル、C_2～C_{12}アルキニル、アリールおよび複素環基からなる群から選択される。このような基がそれ自体置換される場合、置換基を、前述のリストから選択することができる。

【００３５】

「ハロゲン」、「ハロ」または「ｈａｌ」は、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素を指す。

【００３６】

用語「塩」は、本発明に従って使用される化合物の任意の形態として理解されなければならず、前記化合物は、イオン性形態であるか、または荷電して対イオン（カチオンまたはアニオン）と結合するか、または溶液中にある。また、この定義は、四級アンモニウム塩、ならびに他の分子およびイオンを有する分子の錯体、特に、イオン相互作用を介して形成された錯体を含む。この定義は、特に、生理学的に許容される塩を含むが、この用語は、「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される塩」の等価物として理解されなければならない。

【００３７】

用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の文脈において、特にヒトおよび／または哺乳類に、治療のための適切な方法で使用される、適用されるまたは使用される場合、生理学的に容認される（通常、これは、特に対イオンの結果として有毒でないことを意味する）任意の塩を意味する。これらの生理学的に許容される塩は、カチオンまたは塩基によって形成されてもよく、本発明の文脈においては、本発明で使用される少なくとも一種の化合物により形成された塩であり、通常、酸（脱プロトン化されている）であると理解され、特にヒトおよび／または哺乳類に使用する場合、アニオン、および少なくとも一種の生理的に容認される、好ましくは無機のカチオンなどである。アルカリ金属およびアルカリ土類金属を有する塩、アンモニウムカチオン（NH_4^+）で形成されたものが特に好ましい。好ましい塩は、モノナトリウムまたはジナトリウム、モノカリウムまたはジカリウム、マグネシウムまたはカルシウムで形成される。また、これらの生理学的に許容される塩は、アニオンまたは酸によって形成されてもよく、本発明の文脈においては、特にヒトおよび／または哺乳類に使用する場合、カチオンおよび少なくとも一種の生理学的に容認できるアニオンなどの、本発明で使用される少なくとも一種の化合物（これは通常、例えば窒素中でプロトン化されている）により形成された塩と理解されている。この定義は、具体的には、本発明の文脈において、特にヒトおよび／または哺乳類に使用する場合、生理学的に容認できる酸により形成された塩、即ち、生理学的に容認できる有機酸または無機酸を有する特定の活性化合物の塩を含む。この種類の塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸またはクエン酸で形成される。

【００３８】

本発明に従う用語「溶媒和物」は、本発明に従う化合物の任意の形態を意味するものであり、前記化合物が非共有結合によって別の分子（通常、極性溶媒）と結合し、特に、水和物と、例えばメタノレートのようなアルコール化合物とを含むものとして理解されなければならない。好ましい溶媒和物は、水和物である。

【００３９】

式（Ｉ）の化合物のプロドラッグである任意の化合物もまた、本発明の範囲内である。用語「プロドラッグ」は、最も広義に使用され、本発明の化合物へインビボ変換されるこれらの誘導体を包含する。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、および生加水分解性ホスフェート類似体などの生加水分解性部分を含む式（Ｉ）の化合物の誘導体および代謝産物が挙げられるが、これらに限定されない。カルボキシル官

能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルであることが好ましい。カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することによって、都合よく形成される。プロドラッグは、典型的には、Ｂｕｒｇｅｒ著「Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ」６ｔｈ ｅｄ、（Ｄｏｎａｌｄ Ｊ. Ａｂｒａｈａｍ、２００１、Ｗｉｌｅｙ）および「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」（Ｈ. Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、１９８５、Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ）によって記載されたものなどの、周知の方法を使用して調製することができる。

【００４０】

本明細書で参照される任意の化合物は、このような特定の化合物ならびに特定の変動または形態を表すことを意図している。特に、本明細書で参照される化合物は、不斉中心を有してもよい。したがって、異なるエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態で存在する。したがって、本明細書で参照される任意の所与の化合物は、ラセミ化合物のいずれか、一種以上のエナンチオマー形態、一種以上のジアステレオマー形態、およびこれらの混合物を表すことを意図している。同様に、二重結合についての立体異性または幾何学的異性もまた可能であり、したがって、場合により、分子は、（Ｅ）－異性体または（Ｚ）－異性体（トランス異性体およびシス異性体）として存在することができるであろう。分子が幾つかの二重結合を含有する場合、それぞれの二重結合は、それ自体の立体異性を有するであろうし、この立体異性が分子のその他の二重結合の立体異性と同一か、または異なる場合もあるであろう。更に、本明細書で参照される化合物は、アトロプ異性体として存在してもよい。本明細書で参照される化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何学的異性体およびアトロプ異性体ならびにこれらの混合物を含む全ての立体異性体は、本発明の範囲と考えられる。

【００４１】

更に、本明細書で参照される任意の化合物は、互変異性体として存在してもよい。具体的には、用語「互変異性体」は、平衡状態で存在し、１つの異性体から別の異性体に速やかに変換される化合物の２つ以上の構造異性体の１つを指す。一般的な互変異性の対は、エナミン－イミン、アミド－イミド酸、ケト－エノール、ラクタム－ラクチムなどである。

【００４２】

特に指示しない限り、本発明の化合物はまた、同位体標識形、即ち、１つ以上の同位体濃縮原子の存在だけが異なる化合物を含むように意図されている。例えば、重水素もしくは三重水素による少なくとも１つの水素原子の置換、または^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃ濃縮炭素による少なくとも１つの炭素の置換、または^{15}Ｎ濃縮窒素による少なくとも１つの窒素の置換を除く、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【００４３】

化合物式（Ｉ）またはその塩または溶媒和物は、薬学的に許容されるか、実質的に純粋な形態であることが好ましい。薬学的に許容される形態とは、とりわけ、希釈剤および担体などの通常の医薬品添加物を除き薬学的に許容される水準の純度を有し、通常の投与量で有毒であるとみなされる材料を含まないことを意味する。原薬のための純度水準は、好ましくは５０％超、より好ましくは７０％超、最も好ましくは９０％超であることが好ましい。好ましい実施形態では、それは、式（Ｉ）の化合物の、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの９５％超である。

【００４４】

当業者は、どの物質が「脱離基」の定義に該当するかを容易に同定することができる。本発明の目的上、用語「脱離基」は、一般に是認されている意味を有する：Ｍａｒｃｈ，Ｊ. 著「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ： Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、 Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ」、５ｔｈ Ｅｄ.、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、の２７５ページに、脱離基は、反応において開裂した分

子の一部として定義されている。したがって、好適な脱離基は、ある種の反応条件下で開裂する傾向がある分子のフラグメントである。それらは、反応の始めから分子中に存在しても、その場生成されてもよい。本明細書で開示される方法に関して、好適な脱離基は、一般に既知であり、参考図書、例えば、Ｍａｒｃｈ，Ｊ．「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ」、５ｔｈ Ｅｄ．、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅの４８４～４８８ページに見出され得る。特定の脱離基の例としては、ハロゲン、メチルスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ｐ－ニトロフェニル、トリフルオロ酢酸エチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

本明細書で使用する場合、用語「治療する」、「治療すること」および「治療」は、疾患または状態の開始後の、それらの根絶、除去、回復、緩和、修飾、または制御を含む。

【００４６】

本明細書で使用する場合、用語「予防」、「予防すること」、「予防的」、「予防する」および「予防」とは、疾患または状態の開始前に、それらの開始もしくは発現を回避する、最小限に抑えるまたは困難にする、治療学上の能力を指す。

【００４７】

したがって、「治療すること」もしくは「治療」および／または「予防すること」もしくは「予防」は、全体として、被験者を悩ませる状態と関連する症状の少なくとも抑制または改善を意味し、ここで、抑制および改善は広義で使用され、パラメータ、例えば治療されている状態と関連した症状、の大きさの少なくとも減少を指す。そのようなものであるから、本発明の方法はまた、状態を完全に阻害する、例えば、発生を予防する、または被験者が状態をもはや経験しないように、停止、例えば終了する状況を含む。

【００４８】

本発明の発明者らは、上で定義するような一般式（Ｉ）を有するピラジノ［１，２－ａ］インドール化合物が、予想外にも、良好から優秀の範囲のシグマ受容体に対する親和性を示すことを観察した。したがって、これらの化合物は、シグマ受容体に関連した障害または疾患の予防および／または治療のための医薬において、薬理活性物質として特に適している。

【００４９】

詳細には、シグマ－１受容体リガンドとして作用する、上で定義するような一般式（Ｉ）を有するピラジノ［１，２－ａ］インドール化合物が好ましい。

【００５０】

より詳細には、シグマ－１受容体拮抗薬リガンドとして作用する、上で定義するような一般式（Ｉ）を有するピラジノ［１，２－ａ］インドール化合物が好ましい。

【００５１】

特定の実施形態では、R_1は、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す。

【００５２】

より特定的な実施形態では、R_1は、置換または非置換アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す。

【００５３】

R_1は、置換または非置換C_1～C_6アルキルおよびハロゲンからなる群から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表すことが好ましい。より好ましくは、R_1は、独立して、メチルおよびフッ素から選択される、ベンゼン部分の１つ以上の任意のかつ独立した置換基を表す。

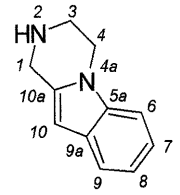
【００５４】

特定の実施形態によれば、一般式（Ｉ）の化合物中のＲ$_1$は、ベンゼン部分の１つ～３つ（１つ、２つまたは３つ）の置換基を表す。更に、ピラジノ［１，２－ａ］インドール環の８位で置換された化合物が、特に好適であることが見出された。

【００５５】

明確にするために、ピラジノ［１，２－ａ］インドール環の原子の通常の番号付けを、下に示す。

【化２】



【００５６】

特定の実施形態では、ｍは、０、１および２から選択され、および／またはｎは、０、１および２から選択される。より特定的な実施形態では、ｍは０および１から選択され、および／またはｎは０および１から選択される。ｍとｎの合計が０、１または２である一般式（Ｉ）の化合物が好ましい。

【００５７】

特定の実施形態では、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される。

【００５８】

別の特定の実施形態では、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、水素、置換または非置換アルキルおよび置換または非置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって、置換または非置換シクロアルキル、または置換または非置換ヘテロシクリルを形成する。

【００５９】

より特定的な実施形態では、独立して、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、水素および置換または非置換アルキルからなる群から選択されるか、または、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって、置換または非置換シクロアルキルを形成する。

【００６０】

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、水素および置換または非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択されるか、または、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって、置換または非置換Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成することが好ましい。より好ましくは、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して、水素、メチルおよびエチルからなる群から選択されるか、または、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって、シクロプロピルまたはシクロペンチルを形成する。

【００６１】

本発明の特定の実施形態では、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、独立して置換または非置換ベンジルではない。

【００６２】

特定の実施形態では、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される。

【００６３】

別の特定の実施形態では、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、水素、置換または非置換アル

キル、および置換または非置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、または、R_4およびR_5は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換ヘテロシクリルを形成する。

【００６４】

別の特定の実施形態では、R_4およびR_5は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、またはハロゲンによって場合により置換されていてもよいヘテロシクリル基を形成する。

【００６５】

より特定的な実施形態では、R_4およびR_5は、独立して、水素および置換または非置換C_1～C_6アルキルからなる群から選択されるか、または、R_4およびR_5は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換５～１０員ヘテロシクリル、好ましくは、置換または非置換５、６もしくは７員ヘテロシクリルを形成する。前記置換または非置換５、６もしくは７員ヘテロシクリルは、非芳香族（ヘテロ脂環基）であることが好ましい。

【００６６】

本発明の特定の実施形態では、R_4およびR_5により架橋窒素原子と共に形成されたヘテロシクリルは、フタルイミジルでない。

【００６７】

R_4およびR_5は、独立して、水素および置換または非置換メチルまたはエチルからなる群から選択されるか、または、R_4およびR_5は、架橋窒素原子と共に、置換または非置換アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル（ｏｘａｚｅｐａｎｙｌ）、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ ピロリルまたはモルホリニルを形成することが好ましい。R_4およびR_5により架橋窒素原子と共に形成された特定のヘテロシクリルラジカルは、４－メチルピペラジン－１－イル、３，５－ジメチルピペラジン－１－イル、４－アセチルピペラジン－１－イル、４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル、（４－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル、１，４’－ビピペリジン－１’－イル、４－メチル－１．４－ジアゼパン－１－イル、４－エチルピペラジン－１－イル、アゼパン－１－イル、ピペリジン－１－イル、４－ベンジルピペリジン－１－イル、１，４－オキサゼパン－４－イル、９－メチル－３，９－ジアザスピロ［５，５］ウンデカン－３－イル、５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロリルおよびモルホリニルである。

【００６８】

本発明のある種の変形では、R_4およびR_5は、独立して水素でないか、またはR_4およびR_5は、同時に水素でない。

【００６９】

特定の実施形態では、R_6は、水素および置換または非置換C_1～C_6アルキルなどの置換または非置換アルキルからなる群から選択される。R_6は、水素およびメチルからなる群から選択されることが好ましい。

【００７０】

更なる実施形態では、R_6は、置換または非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクリルでない。

【００７１】

付加的な好ましい実施形態では、異なる置換基について前述した選好が組み合わせられる。本発明はまた、上記の式（Ｉ）の好ましい置換のこのような組合せに関する。

【００７２】

式（Ｉ）に該当する本発明の特定の個々の化合物は、以下に記載される化合物を含む：

［１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、

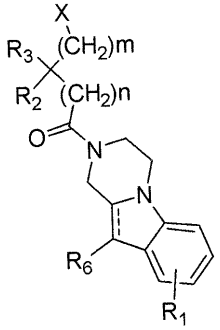
［２］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、

［３］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩、
［５］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン塩酸塩、
［６］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩、
［７］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［８］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オンマレイン酸塩、
［９］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［１０］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ジメチルアミノ）ブタン－１－オン、
［１２］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン、
［１３］　２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１４］　１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン、
［１５］　２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン、
［１６］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［１７］　３－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［１８］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［１９］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２１］　４－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［２２］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２３］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［２４］　２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２５］　２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２６］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２７］　２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３

，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［２８］　１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）プロパン－１－オン、
［２９］　２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３０］　２－（２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（１，４－オキサゼパン－４－イル）プロパン－１－オン、
［３２］　（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３３］　（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３４］　（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３５］　（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３６］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［３７］　２－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［３８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［３９］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ブタン－１－オン、
［４０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オン、
［４１］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［４２］　４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［４３］　４－（ジメチルアミノ）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
［４４］　２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［４５］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４６］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［４７］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、

［４８］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［４９］　（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［５０］　（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン、
［５１］　（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５２］　（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５３］　（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５４］　（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［５５］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－モルホリノエタノン塩酸塩、
［５６］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩、
［５７］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オン、
［５８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オンマレイン酸塩、
［５９］　２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６０］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン、
［６１］　（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン、
［６２］　（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン、
［６３］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（９－メチル－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロパン－１－オン、
［６４］　（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノン、
［６５］　（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）メタノン、
［６６］　２－（ピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６７］　２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン、
［６８］　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イ

ル）－２－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン、
または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【００７３】
一般式（Ｉ）の化合物は、利用可能な合成法によって得ることができる。例えば、これを、以下の基本手順に従って調製することができる。
【００７４】
（方法Ａ）
上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の合成のための方法であって、方法は、一般式（ＩＩ）の化合物と
【化３】



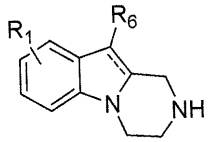
(II)

（式中、ｍ、ｎ、----、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_6$は、一般式（Ｉ）における意味を有し、Ｘは、適切な脱離基である）、
一般式（ＩＩＩ）の化合物と
【化４】



(III)

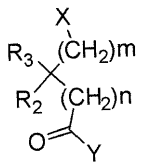
（式中、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
の間の反応を含む。
【００７５】
そして、一般式（ＩＩ）の化合物を、一般式（ＩＶ）の化合物と
【化５】



(IV)

（式中、----、Ｒ$_1$およびＲ$_6$は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
一般式（Ｖ）の化合物と

【化６】



(V)

（式中、ｍ、ｎ、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、一般式（Ｉ）における意味を有し、ＸおよびＹは、独立した適切な脱離基を表す）、
の間の反応によって調製してもよい。

【００７６】

上記の反応を、適切な塩基および有機溶媒の存在下で実施することができる。塩基の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩および硫酸塩などの無機塩基、ならびにモノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキル）アミン、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキル）アミンなどのような有機塩基が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒の例としては、本発明に関係する技術分野において従来から使用される有機溶媒、好ましくは不活性有機溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。より具体的には、本発明で使用する有機溶媒の例は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル、メタノール、エタノール、プロパノールなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$一級アルコール、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化合物、アセトニトリルなどのニトリル化合物などである。これらの反応を、－３０℃から使用する溶媒の還流温度の間の温度で都合よく実施することができる。ハロゲンは、これらの反応に特に適した脱離基である。

【００７７】

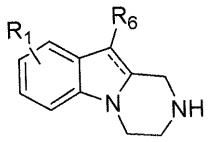
一般式（ＩＩＩ）、（ＩＶ）および（Ｖ）の化合物は市販されているが、既知の方法もしくはそれを変更した方法に従って市販の製品から合成することができる。

【００７８】

（方法Ｂ）

上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の合成のための方法であって、方法は、一般式（ＩＶ）の化合物と

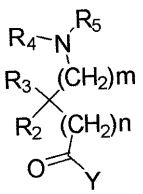
【化７】



(IV)

（式中、----、Ｒ$_1$およびＲ$_6$は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
一般式（ＶＩ）の化合物と

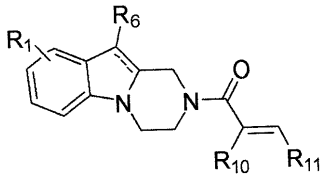
【化８】



(VI)

（式中、ｍ、ｎ、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は一般式（Ｉ）における意味を有し、Ｙは適切な脱離基である）
の間の反応を含む。

【００７９】
アミド化を、異なる経路により実施することができる。例えば、ジクロロメタンまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中において、ＤＭＡＰまたはＨＯＢＴなどの有機塩基の触媒量の存在下で、１，１－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）または１－エチル３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）などのカルボジイミドによるカルボン酸の活性化によって、アミド化を達成してもよい。アミド化を、同様に、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒およびジイソプロピルエチルアミンもしくはトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下で、塩化アシルを使用することによって達成することができる。Ｒが、ｐ－ニトロフェニルまたはトリフルオロ酢酸エチルなどの、容易に解離することのできる脱離基である場合、本反応をまた、エステル（Ｙ＝ＯＲ）から出発して、触媒塩基性条件を使用して、実施することができる。
【００８０】
一般式（ＩＶ）および（ＶＩ）の化合物は市販されているが、既知の方法もしくはそれを変更した方法に従って市販の製品から合成することができる。
【００８１】
（方法Ｃ）
上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の合成のための方法であって、方法は、一般式（ＶＩＩ）の化合物と
【化９】



(VII)

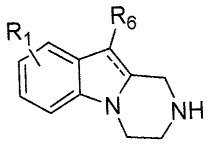
（式中、----、Ｒ$_1$およびＲ$_6$は、一般式（Ｉ）における意味を有し、
Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、および置換または非置換ヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される）、
一般式（ＩＩＩ）の化合物と
【化１０】



(III)

（式中、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
の間の反応を含む。
【００８２】
上記の方法は、一般式（Ｉ）の化合物を得るために有効であり、式中、ｎまたはｍは、０（ゼロ）であり、少なくとも１つのＲ$_{10}$またはＲ$_{11}$が水素である。
【００８３】
そして、一般式（ＶＩＩ）の化合物を、一般式（ＩＶ）の化合物と

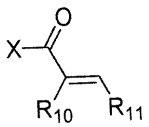
【化１１】



(IV)

（式中、----、Ｒ$_{1}$およびＲ$_{6}$は、一般式（Ｉ）における意味を有する）、
一般式（ＶＩＩＩ）の化合物と

【化１２】



(VIII)

（式中、Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は、一般式（ＶＩＩ）における意味を有し、Ｘは、適切な脱離基である）、
の間の反応によって調製してもよい。

【００８４】

上記の反応を、適切な塩基および有機溶媒の存在下で実施することができる。塩基の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩および硫酸塩などの無機塩基、ならびにモノ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル）アミン、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル）アミンなどのような有機塩基が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒の例としては、本発明に関係する技術分野において従来から使用される有機溶媒、好ましくは不活性有機溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。より具体的には、本発明で使用する有機溶媒の例は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル、メタノール、エタノール、プロパノールなどのＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$一級アルコール、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化合物、アセトニトリルなどのニトリル化合物などである。反応を、－３０℃から使用する溶媒の還流温度の間の温度で、都合よく実施することができる。ハロゲンは、本反応に特に適した脱離基である。

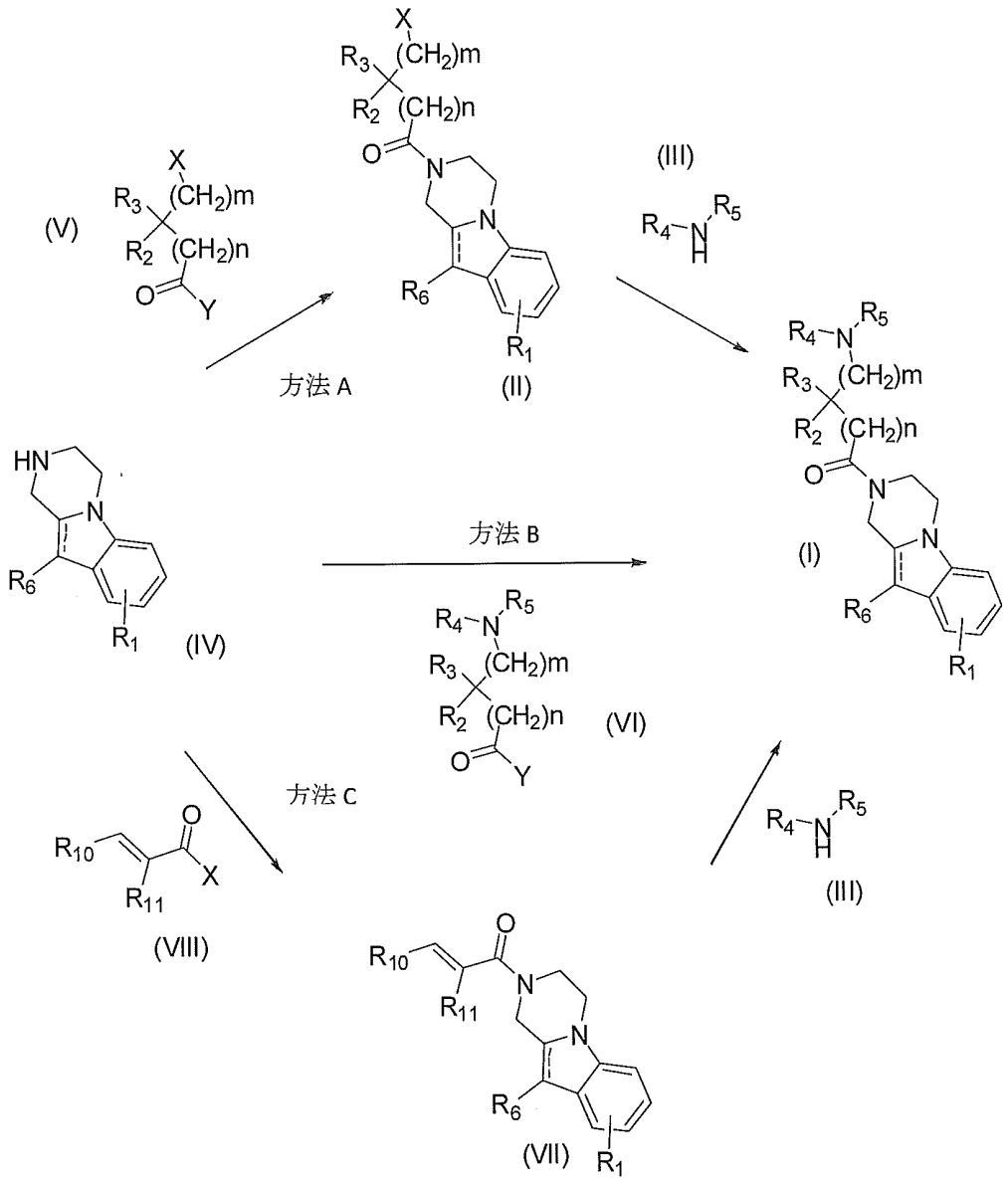
【００８５】

一般式（ＩＶ）および（ＶＩＩＩ）の化合物は市販されているが、既知の方法もしくはそれを変更した方法に従って市販の製品から合成することができる。

【００８６】

一般式（Ｉ）の化合物の調製のための一般の合成経路を、以下のスキームに示す。

【化１３】



【００８７】

本発明の別の目的はまた、上で定義するような一般式（Ｉ）の化合物の少なくとも一種、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物、及び少なくとも一種の薬学的に許容される賦形剤を含んでなる、医薬または医薬組成物を提供することである。

【００８８】

用語「賦形剤」は、活性成分以外の医薬化合物の成分を指す（欧州医薬品庁（ＥＭＡ）から得られた定義）。この賦形剤は、「担体、補助剤および／またはビヒクル」を含むことが好ましい。担体は、物質が組み込まれる形態であり、送達および薬の有効性を改善する。薬物担体は、徐放性技術などの薬物送達システムで使用され、インビボ薬物作用を持続させ、薬物代謝を減少させ、薬物毒性を減少させる。担体はまた、設計で使用され、薬理作用の標的部位に対する薬物送達の有効性を増加させる（米国国立医学図書館、 国立衛生研究所）。補助剤は、予測可能な方法で活性成分の作用に影響を及ぼす、製剤処方に加えられる物質である。ビヒクルは、賦形剤または物質であり、好ましくは治療効果なしで、媒体として使用され、医薬の投与のための量を増す（Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｐｅｌｌｃｈｅｃｋｅｒ ２００６ Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ）。このような医薬担体、補助剤またはビヒクルは、水、ならび

にピーナッツ油、大豆油、鉱油、胡麻油などのような、石油、動物、植物または合成由来のものを含む油などの、滅菌済みの液体である場合があり、賦形剤、崩壊剤（ｄｉｓｇｒｅｇａｎｔ）、湿潤剤、または希釈剤を含む。適切な医薬担体は、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ著に記載されている。これらの賦形剤および使用される量の選択は、医薬組成物の適用の形態に依存する。

【００８９】

本発明に従う医薬組成物を適合させ、任意の投与経路によって、経口であろうと非経口であろうと、例えば肺に、鼻に、直腸におよび／もしくは静注で、投与することができる。したがって、本発明に従う製剤は、局所適用または全身適用に、特に真皮、皮下、筋肉内、関節内、腹膜内、肺、頬側、舌下腺、経鼻、経皮、膣、経口または非経口適用に適していてもよい。直腸適用の好ましい形態は、坐薬を用いることである。

【００９０】

経口適用のための好適な調製は、錠剤、丸薬、チューインガム、カプセル剤、顆粒、ドロップまたはシロップである。非経口適用のための適切な調製は、溶液、懸濁液、再調製可能な（ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔａｂｌｅ）乾燥調製、またはスプレーである。

【００９１】

本発明の医薬組成物を、溶存形態の堆積物としてまたはパッチで調製して、経皮適用してもよい。皮膚塗布は、軟膏剤、ジェル、クリーム、ローション剤、懸濁液またはエマルションを含む。

【００９２】

本発明の別の態様は、シグマ受容体介在疾患または状態の治療および／または予防のための方法であり、方法は、上で定義するような式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物の治療上有効量をこのような治療または予防を必要とする被験者に投与することを含む。

【００９３】

一般に、本発明で使用する化合物の有効な投与量は、選択した化合物の相対的有効性、治療されている障害の重症度、または年齢、体重または投与様式に依存するであろう。しかし、活性化合物は、通常、１日１回以上、例えば、毎日１回、２回、３回または４回、典型的な１日総投与量で、０．１～５００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内で投与されるであろう。

【００９４】

本発明は一般論として記載され、図として示される以下の実施例を参照することでより容易に理解されるであろうが、これは、本発明を限定することを意図するものではない。

【００９５】

実施例：

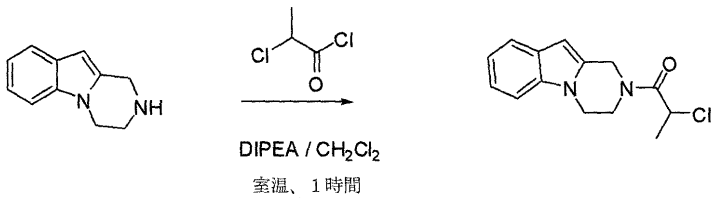
（方法Ａ）

実施例１：

（１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン）

（１．１．　２－クロロ－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オンの合成）

【化１４】

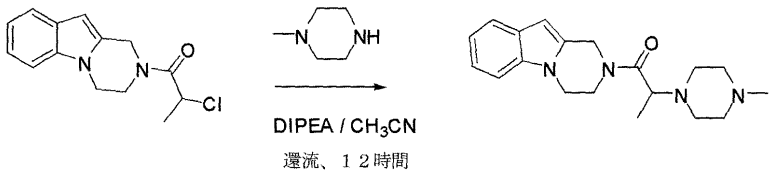


塩化メチレン（２０ｍＬ）中１，２，３，４－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール（２００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（３００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて２－クロロプロパノイルクロリド（１６２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を１時間撹拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。結合した有機層を、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に、蒸発乾固し、オレンジ色の油として粗生成物を得た（２８３ｍｇ、９３％収率）。

【００９６】

（１．２．　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オンの合成）

【化１５】



無水アセトニトリル（２０ｍＬ）中の２－クロロ－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン（１７０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（１６７ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてメチルピペラジン（１３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を、１２時間還流下で攪拌した。冷却および蒸発乾固後、水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。結合した有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸発乾固し、茶色の油として粗生成物を得た（１００ｍｇ、４７％収率）。

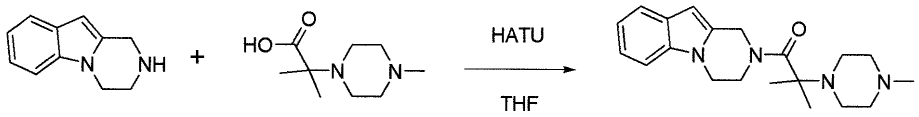
【００９７】

（方法Ｂ）

実施例２：

（１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン）

【化１６】



無水ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン酸二臭化水素酸塩（３０８ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン（２２５ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１０分間攪拌した。得られた白色の懸濁液に、１，２，３，４－テトラヒドロ－ピラジノ［１，２－ａ］インドール（１５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）と２－（１Ｈ－７－アザ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ヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム（ＨＡＴＵ）（５１９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）とを添加し、混合物を６時間５５～６５℃で、および室温で一晩、撹拌した。粗生成物を濃縮し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。結合した有機層を、水および塩水で逐次的に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸発乾固し、粗生成物を得て、シリカゲル上でクロマトグラフ処理して、標題化合物を得た（１５５ｍｇ、５２％収率）。

【００９８】

（方法Ｃ）

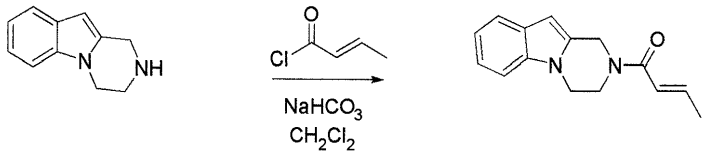
実施例３：

（１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－

３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン）

（３．１．　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブター２－エン－１－オンの合成）

【化１７】

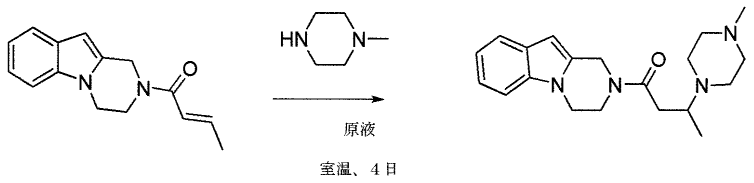


塩化メチレン（２０ｍＬ）中の１，２，３，４－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール（２ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ナトリウム炭酸水素塩（１．９５ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて塩化クロトノイル（１．８２ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を室温で２時間撹拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。結合した有機層を、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸発乾固し、油として粗生成物を得た（１．１１ｇ、４０％収率）。

【００９９】

（３．２．　１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オンの合成）

【化１８】

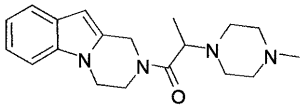
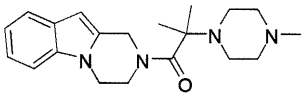
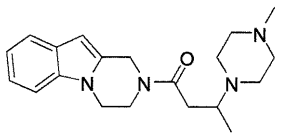


Ｎ－メチルピペラジン（３ｍＬ）に、１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブター２－エン－１－オン（１１２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を、４日間にわたって完了までＴＬＣでモニタリングして撹拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。結合した有機層を、水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次に蒸発乾固し、固体として粗生成物を得た（５６ｍｇ、３５％収率）。

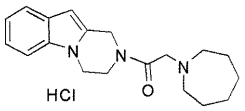
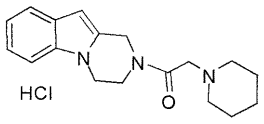
【０１００】

式（Ｉ）の特定の化合物を、下記の第１表に示す。

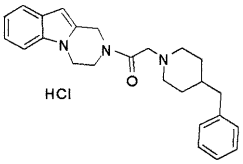
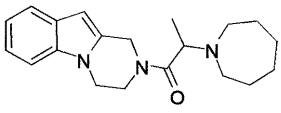
【表１】

実施例	構造	名称	NMR
1		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，４６％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５４％）（１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５４％）ａｎｄ５．１８（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，４６％）（１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５４％）ａｎｄ４．７７（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４６％）（１Ｈ），４．３９-３．９４（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝１３．４，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７７-２．３５（ｍ，８Ｈ），２．３０（ｓ，４６％）ａｎｄ２．２６（ｓ，５４％）（３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４６％）ａｎｄ１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５４％）（３Ｈ）．
2		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，７．１，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，７．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．０８-４．６８（ｍ，２Ｈ），４．２５-３．９０（ｍ，４Ｈ），２．８４-２．２５（ｍ，８Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ）．
3		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，３５％）ａｎｄ４．９１（ｓ，６５％）（２Ｈ），４．２４-３．９４（ｍ，４Ｈ），３．３６-３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８６-２．１５（ｍ，１３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３５％）ａｎｄ１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６５％）（３Ｈ）．

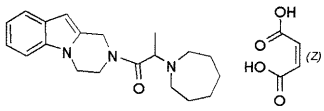
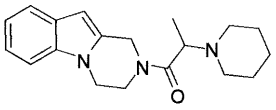
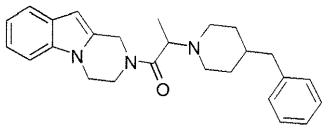
【表２】

4		２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：９．５９（ｂｓ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝９．１，７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１-６．９８（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，６０％）ａｎｄ６．３３（ｓ，４０％）（１Ｈ），４．９３（ｓ，６０％）ａｎｄ４．８８（ｓ，４０％）（２Ｈ），４．４６（ｓ，６０％）ａｎｄ４．４２（ｓ，４０％）（２Ｈ），４．２９-４．２０（ｍ，６０％）ａｎｄ４．２０-４．１０（ｍ，４０％）（２Ｈ），４．０９-３．９８（ｍ，４０％）ａｎｄ３．９８-３．８５（ｍ，６０％）（２Ｈ），３．２８-３．０４（ｍ，４Ｈ），１．９３-１．７３（ｍ，４Ｈ），１．７３-１．４８（ｍ，４Ｈ）．
5		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：９．５２（ｂｓ，１Ｈ），７．６０-７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，６０％）ａｎｄ７．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，４０％）（１Ｈ），７．１９-７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０８-６．９８（ｍ，１Ｈ），６．３６（ｓ，６０％），６．３４（ｓ，４０％）（１Ｈ），４．９３（ｓ，６０％）ａｎｄ４．８９（ｓ，４０％）（２Ｈ），４．４３（ｓ，６０％）ａｎｄ４．３８（ｓ，４０％）（２Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，６０％）ａｎｄ４．２０-４．１０（ｍ，４０％）（２Ｈ），４．０８-４．００（ｍ，４０％）ａｎｄ３．９４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，６０％）（２Ｈ），３．５２-３．３７（ｍ，２Ｈ），３．０９-２．８７（ｍ，２Ｈ），１．９０-１．５７（ｍ，５Ｈ），１．５２-１．３３（ｍ，１Ｈ）．

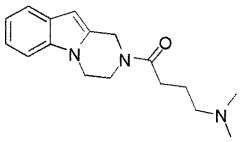
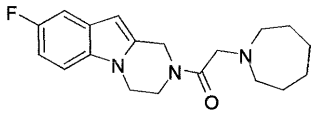
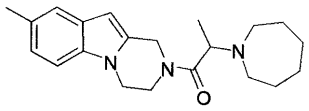
【表３】

6		２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：９．５４（ｂｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５-７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｓ，６８％）ａｎｄ６．３２（ｓ，３２％）（１Ｈ），４．９２（ｓ，６８％）ａｎｄ４．８６（ｓ，３２％）（２Ｈ），４．５５-４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６８％）ａｎｄ４．１４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３２％）（２Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，３２％）ａｎｄ３．９２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，６８％）（２Ｈ），３．５４-３．３９（ｍ，２Ｈ），３．０６-２．８３（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８６-１．４２（ｍ，５Ｈ）．
7		２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８-７．０６（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｓ，４４％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５６％）（１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５６％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４４％）（１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，５６％）ａｎｄ４．８５（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４４％）（１Ｈ），４．４４-３．９１（ｍ，３Ｈ），３．７５-３．５３（ｍ，１Ｈ），２．７８-２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６４-２．４５（ｍ，２Ｈ），１．７４-１．２８（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，４４％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５６％）（３Ｈ）．

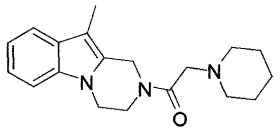
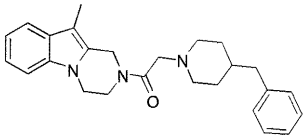
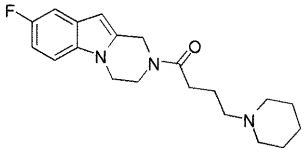
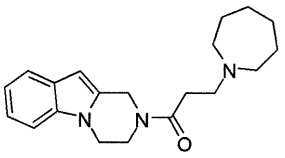
【表４】

8		２－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オンマレイン酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：９．３４（ｂｓ，１Ｈ），７．５９-７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８-７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｓ，５６％）ａｎｄ６．３３（ｓ，４４％）（１Ｈ），６．０５（ｓ，２Ｈ），５．１８-４．６３（ｍ，２Ｈ），４．３６-３．８３（ｍ，４Ｈ），３．５７-２．９４（ｍ，５Ｈ），２．０１-１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６９-１．５２（ｍ，４Ｈ）．
9		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１８-７．０６（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｓ，５１％）ａｎｄ６．２９（ｓ，４９％）（１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，４９％）ａｎｄ５．２３（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５１％）（１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，４９％）ａｎｄ４．７２（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，５１％）（１Ｈ），４．４４-３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６５-３．４６（ｍ，１Ｈ），２．６１-２．２６（ｍ，４Ｈ），１．５９-１．２８（ｍ，６Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５１％）ａｎｄ１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４９％）（３Ｈ）．
10		２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．６０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５０％）ａｎｄ７．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），７．３５-６．９７（ｍ，８Ｈ），６．３２（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．２０（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７３（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．４０-３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６８-３．４６（ｍ，１Ｈ），２．８０-２．２７（ｍ，５Ｈ），２．２１-１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７３-１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３６-１．０５（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５０％）（３Ｈ），１．０２-０．７９（ｍ，１Ｈ）．

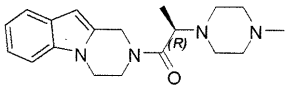
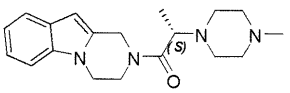
【表５】

11		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ジメチルアミノ）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２４-７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１６-７．０６（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｓ，４１％）ａｎｄ６．３０（ｓ，５９％）（１Ｈ），４．９７（ｓ，４１％）ａｎｄ４．９１（ｓ，５９％）（２Ｈ），４．２２-３．９２（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３８-２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，４１％）ａｎｄ２．２０（ｓ，５９％）（６Ｈ），１．８６（ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）．
12		２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．２７-７．１３（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝９．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２７（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２６（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．１３（ｓ，５０％）ａｎｄ４．９４（ｓ，５０％）（２Ｈ），４．２１-４．０２（ｍ，４Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），２．７５-２．５５（ｍ，４Ｈ），１．７１-１．４６（ｍ，８Ｈ）．
13		２－（アゼパン－１－イル）－１－（８－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，４３％）ａｎｄ６．２０（ｓ，５７％）（１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５７％）ａｎｄ５．０６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５７％）ａｎｄ４．８２（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．４２-３．８７（ｍ，４Ｈ），３．７８-３．５０（ｍ，１Ｈ），２．８７-２．５０（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．６９-１．３７（ｍ，８Ｈ），１．２８-１．０７（ｍ，３Ｈ）．

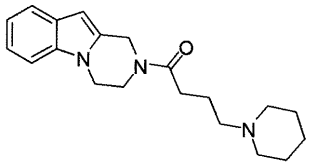
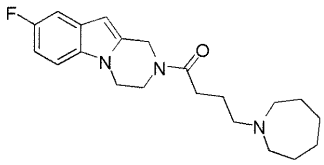
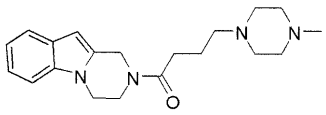
【表６】

14		１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ピペリジン－１－イル）エタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，４０％）ａｎｄ４．８９（ｓ，６０％）（２Ｈ），４．１９-３．９５（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．２６（ｓ，４０％）ａｎｄ２．２５（ｓ，６０％）（３Ｈ），１．６２-１．４８（ｍ，４Ｈ），１．４８-１．３４（ｍ，２Ｈ）．
15		２－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）－１－（１０－メチル－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）エタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３-７．０４（ｍ，８Ｈ），５．０６（ｓ，４２％）ａｎｄ４．８８（ｓ，５８％）（２Ｈ），４．２１-３．９８（ｍ，４Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），２．９１-２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６０-２．４２（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１４-１．９４（ｍ，３Ｈ），１．７１-１．４１（ｍ，３Ｈ），１．３７-１．１２（ｍ，１Ｈ）．
16		１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．２４-７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０１-６．８４（ｍ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，３９％）ａｎｄ４．９０（ｓ，６１％）（２Ｈ），４．２６-３．８８（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１-２．２３（ｍ，６Ｈ），１．８７（ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６０-１．４９（ｍ，４Ｈ），１．５０-１．３３（ｍ，２Ｈ）．
17		３－（アゼパン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，３８％）ａｎｄ４．９２（ｓ，６２％）（２Ｈ），４．２５-３．８０（ｍ，４Ｈ），３．０２-２．８２（ｍ，２Ｈ），２．８０-２．５７（ｍ，６Ｈ），１．７５-１．４５（ｍ，８Ｈ）．

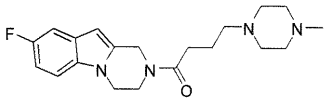
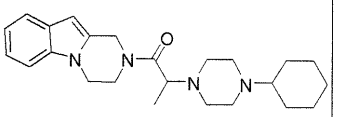
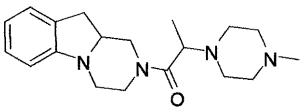
【表７】

18		（R）-1－（3，4－ジヒドロピラジノ［1，2－a］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：7．49（d，Ｊ＝7．3Ｈｚ，１Ｈ），7．34（d，Ｊ＝7．8Ｈｚ，46%）ａｎｄ7．32（d，Ｊ＝7．3Ｈｚ，54%）（１Ｈ），7．12（t，Ｊ＝7．5Ｈｚ，１Ｈ），7．04（t，Ｊ＝7．5Ｈｚ，１Ｈ），6．28（s，１Ｈ），5．26（d，Ｊ＝16．1Ｈｚ，54%）ａｎｄ5．08（d，Ｊ＝17．0Ｈｚ，46%）（１Ｈ），5．03（d，Ｊ＝16．5Ｈｚ，54%）ａｎｄ4．79（d，Ｊ＝17．3Ｈｚ，46%）（１Ｈ），4．37-3．89（m，４Ｈ），3．79（ｄｑ，Ｊ＝16．3，6．7Ｈｚ，１Ｈ），2．70-2．32（m，８Ｈ），2．26（s，54%）ａｎｄ2．14（s，46%）（３Ｈ），1．22（d，Ｊ＝6．6Ｈｚ，54%）ａｎｄ1．20（d，Ｊ＝6．8Ｈｚ，46%）（３Ｈ）．
19		（S）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：7．49（d，Ｊ＝7．3Ｈｚ，１Ｈ），7．34（d，Ｊ＝7．8Ｈｚ，46%）ａｎｄ7．32（d，Ｊ＝7．3Ｈｚ，54%）（１Ｈ），7．12（t，Ｊ＝7．5Ｈｚ，１Ｈ），7．04（t，Ｊ＝7．5Ｈｚ，１Ｈ），6．28（s，１Ｈ），5．26（d，Ｊ＝16．1Ｈｚ，54%）ａｎｄ5．08（d，Ｊ＝17．0Ｈｚ，46%）（１Ｈ），5．03（d，Ｊ＝16．5Ｈｚ，54%）ａｎｄ4．79（d，Ｊ＝17．3Ｈｚ，46%）（１Ｈ），4．37-3．89（m，４Ｈ），3．79（ｄｑ，Ｊ＝16．3，6．7Ｈｚ，１Ｈ），2．70-2．32（m，８Ｈ），2．26（s，54%）ａｎｄ2．14（s，46%）（３Ｈ），1．22（d，Ｊ＝6．6Ｈｚ，54%）ａｎｄ1．20（d，Ｊ＝6．8Ｈｚ，46%）（３Ｈ）．

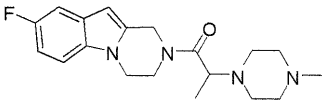
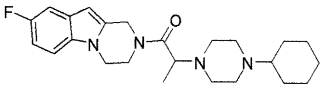
【表８】

20		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，３９％）ａｎｄ４．９２（ｓ，６１％）（２Ｈ），４．２２-３．９２（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４３-２．２５（ｍ，６Ｈ），１．９９-１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６６-１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４８-１．３４（ｍ，２Ｈ）．
21		４－（アゼパン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｔ，Ｊ＝９．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｔ，Ｊ＝９．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２８（ｓ，５０％）（１Ｈ），４．９８（ｓ，５０％）ａｎｄ４．９３（ｓ，５０％）（２Ｈ），４．２６-４．００（ｍ，４Ｈ），２．７９-２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６３-２．４７（ｍ，４Ｈ），１．８５（ｄｐ，Ｊ＝１４．９，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７６-１．４８（ｍ，８Ｈ）．
22		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，７．１，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０-６．９８（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．００（ｓ，５０％）ａｎｄ４．９５（ｓ，５０％）（２Ｈ），４．２５-４．０１（ｍ，４Ｈ），２．７３-２．３８（ｍ，１２Ｈ），２．３２（ｓ，５０％）ａｎｄ２．２７（ｓ，５０％）（３Ｈ），２．００-１．７８（ｍ，２Ｈ）．

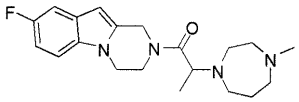
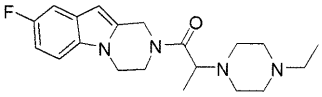
【表９】

23		１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｄ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２８（ｓ，５０％）（１Ｈ），４．９９（ｓ，５０％）ａｎｄ４．９３（ｓ，５０％）（２Ｈ），４．２４-３．９８（ｍ，４Ｈ），２．６５-２．２６（ｍ，１２Ｈ），２．２３（ｓ，５０％）ａｎｄ２．２０（ｓ，５０％）（３Ｈ），１．９５-１．７４（ｍ，２Ｈ）．
24		２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．４８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．０９（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．４５-３．８４（ｍ，４Ｈ），３．８５-３．６９（ｍ，１Ｈ），２．７２-２．４２（ｍ，７Ｈ），２．４３-２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９９-１．４８（ｍ，５Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５０％）（３Ｈ），１．３３-０．９５（ｍ，５Ｈ）．
25		２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．１９-６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６-６．４０（ｍ，１Ｈ），４．７７-４．５４（ｍ，１Ｈ），４．３６-４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７０-３．４６（ｍ，３Ｈ），３．４６-２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７５-２．３９（ｍ，９Ｈ），２．３５（ｓ，４１％）ａｎｄ２．３２（ｓ，５９％）（３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４１％）ａｎｄ１．２０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５９％）（３Ｈ）．

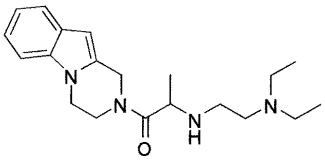
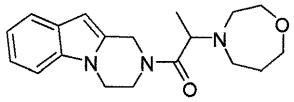
【表１０】

26		１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．３６-７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，４．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｔ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７８（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．３６-４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１７-３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ３．７７（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），２．７１-２．２７（ｍ，８Ｈ），２．２６（ｓ，５０％）ａｎｄ２．１５（ｓ，５０％）（３Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５０％）（３Ｈ）．
27		２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝９．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２４（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．１６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．３７-３．８３（ｍ，５Ｈ），３．７１-３．４５（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｍ，８Ｈ），１．８０（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．２３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，５０％）（３Ｈ），１．２２-０．９９（ｍ，６Ｈ）．

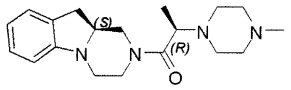
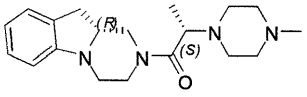
【表１１】

28		１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：７．４１（ｔｄ，Ｊ＝８．０，７．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．４，６．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔｔ，Ｊ＝９．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，４０％）ａｎｄ４．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，６０％）（１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，４０％）ａｎｄ４．７９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，６０％）（１Ｈ），４．３３-３．６３（ｍ，５Ｈ），２．８１-２．５５（ｍ，６Ｈ），２．１６-１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８２-１．５３（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６０％）ａｎｄ１．０４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４０％）（３Ｈ）．
29		２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１－（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．３１（ｄｔ，Ｊ＝９．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｔ，Ｊ＝９．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｔ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７８（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．３５-３．９０（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ３．７７（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），２．７０-２．２０（ｍ，８Ｈ），２．４２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５０％）ａｎｄ２．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５０％）（２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．０１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，５０％）（３Ｈ）．

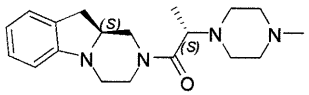
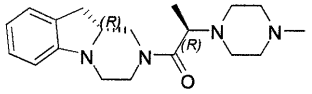
【表１２】

30		２－（２－（ジエチルアミノ）エチルアミノ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１５-４．８７（ｍ，２Ｈ），４．３１-３．９６（ｍ，４Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７７-２．３８（ｍ，８Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４０％）ａｎｄ１．２５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６０％）（３Ｈ），１．００（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，６．９Ｈｚ，６Ｈ）．
31		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（１，４－オキサゼパン－４－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，４３％）ａｎｄ６．３０（ｓ，５７％）（１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５７％）ａｎｄ５．１３（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５７％）ａｎｄ４．８１（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．４４-３．９０（ｍ，４Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７８-３．４４（ｍ，１Ｈ），２．９４-２．６３（ｍ，４Ｈ），１．９５-１．７５（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５７％）ａｎｄ１．２３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，４３％）（３Ｈ）．

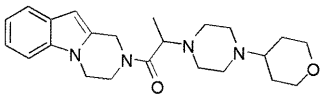
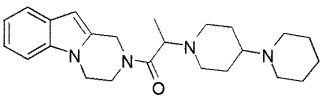
【表１３】

32		（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１０（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，５７％）ａｎｄ６．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．７３-４．６１（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４３％）ａｎｄ４．２０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，５７％）（１Ｈ），３．６４-３．４６（ｍ，４Ｈ），３．１１-２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８７-２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７０-２．３５（ｍ，９Ｈ），２．３１（ｓ，４３％）ａｎｄ２．２９（ｓ，５７％）（３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４３％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５７％）（３Ｈ）．
33		（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１０（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，５７％）ａｎｄ６．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．７３-４．６１（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４３％）ａｎｄ４．２０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，５７％）（１Ｈ），３．６４-３．４６（ｍ，４Ｈ），３．１１-２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８７-２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７０-２．３５（ｍ，９Ｈ），２．３１（ｓ，４３％）ａｎｄ２．２９（ｓ，５７％）（３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４３％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５７％）（３Ｈ）．

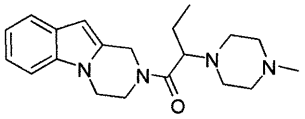
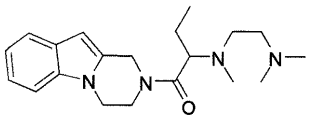
【表１４】

34		（Ｓ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，６４％）ａｎｄ４．６４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，３６％）（１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，３６％）ａｎｄ４．１９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，６４％）（１Ｈ），３．６７-３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４６-３．２８（ｍ，１Ｈ），３．２３-３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１１-２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，２．９Ｈｚ，６４％）ａｎｄ２．８０（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．１Ｈｚ，３６％）（１Ｈ），２．７１-２．３５（ｍ，９Ｈ），２．２９（ｓ，３６％）ａｎｄ２．２８（ｓ，６４％）（３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３６％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６４％）（３Ｈ）．
35		（Ｒ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，６４％）ａｎｄ４．６４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，３６％）（１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，３６％）ａｎｄ４．１９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，６４％）（１Ｈ），３．６７-３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４６-３．２８（ｍ，１Ｈ），３．２３-３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１１-２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，２．９Ｈｚ，６４％）ａｎｄ２．８０（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．１Ｈｚ，３６％）（１Ｈ），２．７１-２．３５（ｍ，９Ｈ），２．２９（ｓ，３６％）ａｎｄ２．２８（ｓ，６４％）（３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３６％）ａｎｄ１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６４％）（３Ｈ）．

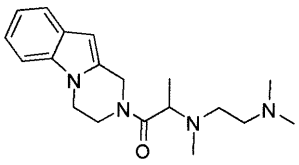
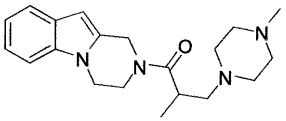
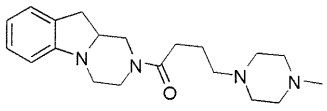
【表１５】

36		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，４４％）ａｎｄ７．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５６％）（１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４-７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，４４％）ａｎｄ６．２７（ｓ，５６％）（１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，４４％）ａｎｄ５．１８（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，５６％）（１Ｈ），５．００（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，５６％）ａｎｄ４．７７（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４４％）（１Ｈ），４．３５-３．９０（ｍ，６Ｈ），３．７０-３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４５-３．２２（ｍ，２Ｈ），２．７９-２．２８（ｍ，９Ｈ），１．８９-１．４１（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４４％）ａｎｄ１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５６％）（３Ｈ）．
37		２－（１，４'－ビピペリジン－１'－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，４４％）ａｎｄ７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，５６％）（１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１６-７．０６（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｓ，４４％）ａｎｄ６．２７（ｓ，５６％）（１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，４４％）ａｎｄ５．１７（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５６％）（１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５６％）ａｎｄ４．７６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，４４％）（１Ｈ），４．３７-３．７８（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｑｄ，Ｊ＝６．７，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９０-２．２４（ｍ，８Ｈ），２．２４-２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０２-１．５１（ｍ，８Ｈ），１．５０-１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４４％）ａｎｄ１．１８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５６％）（３Ｈ）．

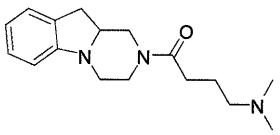
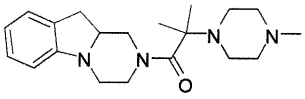
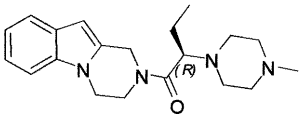
【表１６】

38		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，４５％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５５％）（１Ｈ），５．２３-４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３１-３．９６（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｄｔ，Ｊ＝９．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７９-２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６３-２．５０（ｍ，２Ｈ），２．５０-２．１４（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，４５％）ａｎｄ２．２３（ｓ，５５％）（３Ｈ），１．８９-１．５５（ｍ，２Ｈ），０．９６-０．７８（ｍ，３Ｈ）．
39		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．１３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．８３（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．４５-３．９１（ｍ，４Ｈ），３．５９-３．４４（ｍ，１Ｈ），２．５５-２．２３（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．９８-１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０-１．４９（ｍ，１Ｈ），０．９５-０．７４（ｍ，３Ｈ）．

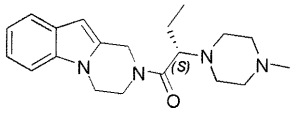
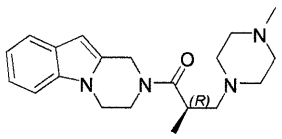
【表１７】

40		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２８（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．１８（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７５（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．５４－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．７９（ｄｑ，Ｊ＝９．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－１．８９（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．１７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５０％）（３Ｈ）．
41		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，５８％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，５８％）ａｎｄ４．８０（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．５６－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９１－１．７３（ｍ，１０Ｈ），２．１３（ｓ，４２％）ａｎｄ１．８８（ｓ，５８％）（３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，４２％），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５８％）（３Ｈ）．
42		４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１５－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝２４．１，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．３７（ｍ，１３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）．

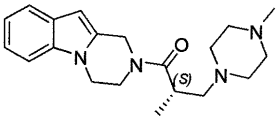
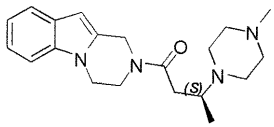
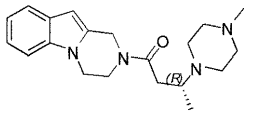
【表１８】

43		４－（ジメチルアミノ）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１９-７．０２（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝２３．４，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２-３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６-３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５１-３．３３（ｍ，１Ｈ），３．３１-３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０６-２．７２（ｍ，３Ｈ），２．７１-２．３３（ｍ，５Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ），１．８６（ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）．
44		２－メチル－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：７．１８-６．９５（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０-４．４４（ｍ，１Ｈ），４．２１-４．００（ｍ，１Ｈ），３．８３-３．６０（ｍ，１Ｈ），３．６０-３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０９-２．４２（ｍ，１３Ｈ），２．４２-２．２１（ｍ，４Ｈ），１．０８（ｄｄ，Ｊ＝１９．５，６．７Ｈｚ，３Ｈ）．
45		（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，４５%）ａｎｄ６．２９（ｓ，５５%）（１Ｈ），５．２３-４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３１-３．９６（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｄｔ，Ｊ＝９．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７９-２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６３-２．５０（ｍ，２Ｈ），２．５０-２．１４（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，４５%）ａｎｄ２．２３（ｓ，５５%）（３Ｈ），１．８９-１．５５（ｍ，２Ｈ），０．９６-０．７８（ｍ，３Ｈ）．

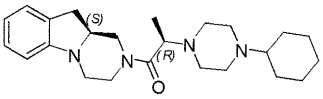
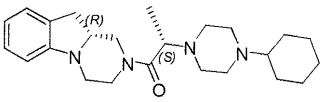
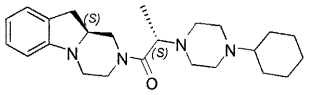
【表１９】

46		（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，４５％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５５％）（１Ｈ），５．２３-４．７２（ｍ，２Ｈ），４．３１-３．９６（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｄｔ，Ｊ＝９．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７９-２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６３-２．５０（ｍ，２Ｈ），２．５０-２．１４（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｓ，４５％）ａｎｄ２．２３（ｓ，５５％）（３Ｈ），１．８９-１．５５（ｍ，２Ｈ），０．９６-０．７８（ｍ，３Ｈ）．
47		（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，５８％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，５８％）ａｎｄ４．８０（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．５６-３．７５（ｍ，４Ｈ），３．７０-３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９１-１．７３（ｍ，１０Ｈ），２．１３（ｓ，４２％）ａｎｄ１．８８（ｓ，５８％）（３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，４２％），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５８％）（３Ｈ）．

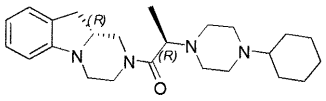
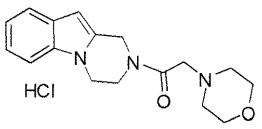
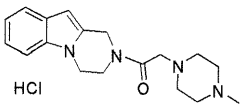
【表２０】

48		（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－メチル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，５８％）ａｎｄ５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，５８％）ａｎｄ４．８０（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，４２％）（１Ｈ），４．５６－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９１－１．７３（ｍ，１０Ｈ），２．１３（ｓ，４２％）ａｎｄ１．８８（ｓ，５８％）（３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，４２％），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５８％）（３Ｈ）．
49		（Ｓ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，３５％）ａｎｄ４．９１（ｓ，６５％）（２Ｈ），４．２４－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．１５（ｍ，１３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３５％）ａｎｄ１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６５％）（３Ｈ）．
50		（Ｒ）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．５７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，３５％）ａｎｄ４．９１（ｓ，６５％）（２Ｈ），４．２４－３．９４（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．１５（ｍ，１３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３５％）ａｎｄ１．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６５％）（３Ｈ）．

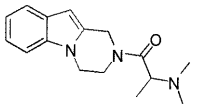
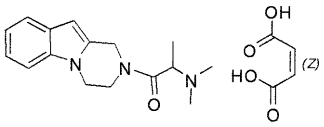
【表２１】

51		（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．１４-６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６３-４．４７（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，４０％）ａｎｄ４．２３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，６０％）（１Ｈ），３．７９-３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２８-３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６-２．６８（ｍ，４Ｈ），２．６７-２．４９（ｍ，８Ｈ），２．３７-２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３-１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８６-１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６９-１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３８-０．９６（ｍ，８Ｈ）．
52		（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．１４-６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６３-４．４７（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，４０％）ａｎｄ４．２３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，６０％）（１Ｈ），３．７９-３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２８-３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６-２．６８（ｍ，４Ｈ），２．６７-２．４９（ｍ，８Ｈ），２．３７-２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３-１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８６-１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６９-１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３８-０．９６（ｍ，８Ｈ）．
53		（Ｓ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（（Ｓ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．１５-６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５-４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，３７％）ａｎｄ４．２２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，６３％）（１Ｈ），３．７９-３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４８-２．７４（ｍ，５Ｈ），２．７４-２．４６（ｍ，９Ｈ），２．３３-２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１-１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８６-１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０-１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４０-０．９７（ｍ，８Ｈ）．

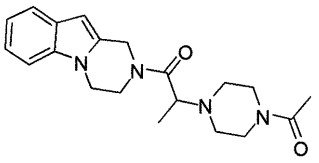
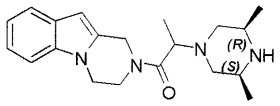
【表２２】

54		（Ｒ）－２－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）－１－（Ｒ）－３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．１５-６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５-４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，３７％）ａｎｄ４．２２（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，６３％）（１Ｈ），３．７９-３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４８-２．７４（ｍ，５Ｈ），２．７４-２．４６（ｍ，９Ｈ），２．３３-２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１-１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８６-１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０-１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４０-０．９７（ｍ，８Ｈ）．
55		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－モルホリノエタノン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：１０．２７（ｂｓ，１Ｈ），７．５７-７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，６２％）ａｎｄ７．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，３８％）（１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，６２％）ａｎｄ６．３４（ｓ，３８％）（１Ｈ），４．９３（ｓ，６２％）ａｎｄ４．８９（ｓ，３８％）（２Ｈ），４．６８-４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０２-３．６９（ｍ，６Ｈ），３．５３-３．０３（ｍ，２Ｈ）．
56		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：１１．６７（ｂｓ，１Ｈ），７．５８-７．４６（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，６３％）ａｎｄ７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３７％）（１Ｈ），７．１８-７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｓ，６３％）ａｎｄ６．３３（ｓ，３７％）（１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．５１-４．０８（ｍ，４Ｈ），４．０７-３．９２（ｍ，２Ｈ），３．５９-３．２３（ｍ，８Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ）．

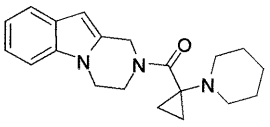
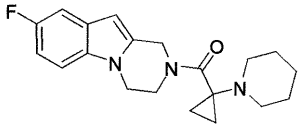
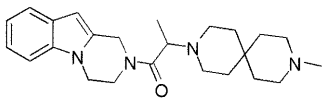
【表２３】

57		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３４-７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２５-７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，５０％）ａｎｄ６．３０（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．２６-５．１２（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．８１（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．４１-３．９４（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｄｑ，Ｊ＝１６．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．２０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５０％）（３Ｈ）．
58		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オンマレイン酸塩	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：９．６８（ｂｓ，１Ｈ），７．５８-７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４７-７．３３（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９-６．９５（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｓ，５６％）ａｎｄ６．３２（ｓ，４４％）（１Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），５．１６-４．９７（ｍ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，４４％）ａｎｄ４．８３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，５６％）（１Ｈ），４．６６-４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３４-３．８２（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５６％）ａｎｄ１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４４％）（３Ｈ）．

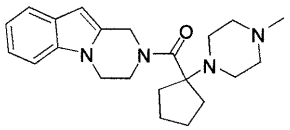
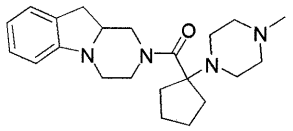
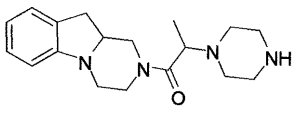
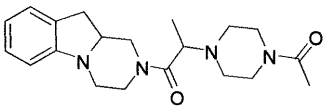
【表２４】

59		２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，５７％）ａｎｄ７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），７．２０（ｔｄ，Ｊ＝７．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，４３％）ａｎｄ６．２９（ｓ，５７％）（１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５７％）ａｎｄ５．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５７％）ａｎｄ４．７９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，４３％）（１Ｈ），４．３２-３．９３（ｍ，４Ｈ），３．８５-３．１２（ｍ，５Ｈ），２．７１-２．３７（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｓ，４３％）ａｎｄ２．０３（ｓ，５７％）（３Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４３％）ａｎｄ１．２３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，５７％）（３Ｈ）．
60		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，５０％）ａｎｄ７．２８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），７．１９（ｔｔ，Ｊ＝８．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７-７．０８（ｍ，１Ｈ），６．３３（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２８（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．２１（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７３（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．３６-３．８６（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ３．５９（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），３．０４-２．４１（ｍ，４Ｈ），２．２４-２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９８-１．８１（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．２０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（３Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，６．３Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．０５-０．９６（ｍ，５０％）（３Ｈ）．

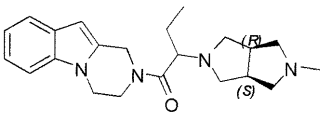
【表２５】

61		（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４-７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１７-７．０８（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．２８-４．０６（ｍ，４Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５５-１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４３-１．２９（ｍ，２Ｈ），１．０７-０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９６-０．８５（ｍ，２Ｈ）．
62		（８－フルオロ－３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．２６-７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｔｄ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），４．２０-４．０５（ｍ，４Ｈ），２．５３-２．３３（ｍ，４Ｈ），１．５５-１．４４（ｍ，４Ｈ），１．４４-１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１０-０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９６-０．７６（ｍ，２Ｈ）．
63		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（９－メチル－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，５０％）ａｎｄ７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，５０％）ａｎｄ６．２８（ｓ，５０％）（１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，５０％）ａｎｄ５．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５０％）ａｎｄ４．７６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，５０％）（１Ｈ），４．３３-３．９３（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６０-２．３７（ｍ，８Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．７１-１．２７（ｍ，８Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）ａｎｄ１．２１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５０％）（３Ｈ）．

【表２６】

64		（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：７．５０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６-６．９７（ｍ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．４１-４．７６（ｍ，２Ｈ），４．５０-３．８９（ｍ，４Ｈ），３．０６-２．２１（ｍ，１１Ｈ），２．１７-１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６５-１．３３（ｍ，４Ｈ）．
65		（１－（４－メチルピペラジン－１－イル）シクロペンチル）（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）メタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４-４．４５（ｍ，２Ｈ），３．７５-３．５１（ｍ，１Ｈ），３．５１-３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２３-２．１９（ｍ，１３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１７-１．２８（ｍ，８Ｈ）．
66		２－（ピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ：７．０８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２-４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４０-４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７７-３．４４（ｍ，３Ｈ），３．２８-２．９４（ｍ，３Ｈ），２．９５-２．７６（ｍ，４Ｈ），２．７５-２．４１（ｍ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３８%）ａｎｄ１．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．８Ｈｚ，６２%）（３Ｈ）．
67		２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（３，４，１０，１０ａ－テトラヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）プロパン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．１７-７．０１（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８１-４．５６（ｍ，１Ｈ），４．３２-４．００（ｍ，１Ｈ），３．８８-３．２８（ｍ，７Ｈ），３．２７-２．７３（ｍ，４Ｈ），２．７２-２．３２（ｍ，５Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．４６-１．０３（ｍ，３Ｈ）．

【表２７】

68		１－（３，４－ジヒドロピラジノ［１，２－ａ］インドール－２（１Ｈ）－イル）－２－（３ａＲ，６ａＳ）－５－メチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ブタン－１－オン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．６２-７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，４０%）ａｎｄ６．２８（ｓ，６０%）（１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，６０%）ａｎｄ５．０６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４０%）（１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，６０%）ａｎｄ４．９２（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，４０%）（１Ｈ），４．３６-４．０２（ｍ，４Ｈ），３．４０-３．２４（ｍ，１Ｈ），２．９０-２．５８（ｍ，５Ｈ），２．５７-２．１８（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｓ，４０%）ａｎｄ２．２３（ｓ，６０%）（３Ｈ），２．１８-２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８５-１．６６（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，４０%）ａｎｄ０．８７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６０%）（３Ｈ）．

【０１０１】

（生物活性）
（薬理学的研究）
（ヒトシグマ１受容体放射性リガンドアッセイ）
ヒトシグマ１受容体に対するシグマ１受容体リガンドの結合特性を調査するために、トランスフェクションしたＨＥＫ－２９３膜と［^{3}Ｈ］（＋）－ペンタゾシン（パーキンエルマー、ＮＥＴ－１０５６）を、放射性リガンドとして使用した。膜懸濁液７μｇ、［^{3}Ｈ］（＋）－ペンタゾシン５ｎＭを用いて、緩衝剤またはハロペリドール１０μＭのいずれかの非存在または存在下で、それぞれ全結合および非特異的結合のために、アッセイを実施した。結合用緩衝液は、ｐＨ８でトリスＨＣｌ５０ｍＭを含有していた。プレートを１２０分間、３７℃で保温した。保温期間後、反応混合物を、マルチスクリーンＨＴＳＦＣプレート（ミリポア）へ移し、ろ過し、プレートを、氷冷したトリスＨＣＬ（ｐＨ７．４）１０ｍＭで３回洗浄した。フィルターを乾燥させ、約４０％の効率で、ＭｉｃｒｏＢｅｔａシンチレーションカウンター（パーキンエルマー）において、エコシンチ液体シンチレーションカクテルを使用して、計数した。

【０１０２】
得られた結果の一部を、下記の第２表に示す：

【表２８】

実施例	Ｋｉ（ｎＭ）
1	105
2	96.1
3	68.2
4	10.2
5	39.8
6	14.4
7	24.8
8	29.6
9	129
10	25
11	60.8
12	14.6
13	69.7
14	24
15	26.2
16	22.2
17	10.9
19	55.9
20	28.8
21	21.9
22	292
24	37.6
25	118

実施例	Ｋｉ（ｎＭ）
26	123
27	25.6
29	125
30	241
32	234
33	84.3
34	56.5
37	500
38	89.3
39	427
41	73
43	151
44	175
46	75.5
47	49.5
48	142
49	91.7
50	251
51	59.9
52	142.1
53	94.7
54	71.6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*31/553*	*(2006.01)*	A61K	31/5513	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	31/553	
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P	*1/12*	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	1/12	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	3/06	
A61P	*25/06*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*9/06*	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	9/06	
A61P	*27/06*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	27/06	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*25/36*	*(2006.01)*	A61P	25/30	
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/36	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P	*25/18*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	25/18	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*25/32*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*25/34*	*(2006.01)*	A61P	25/32	
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	25/34	
A61P	*25/22*	*(2006.01)*	A61P	25/24	
			A61P	25/22	

(72)発明者　メルセービダル、ラモン
スペイン国　エー０８０２１　バルセロナ、カサノバ　２６４、４、１
(72)発明者　ディアス　フェルナンデス、ホセ　ルイス
スペイン国　エー０８２４０　マンレサーバルセロナ、カディ　２１
(72)発明者　アルマンサ　ロサレス、カルメン
スペイン国　エー０８０２２　バルセロナ、テオドラ　ラマドリト　４１、エントレスエロ、４

審査官　早川　裕之

(56)参考文献　特表２００５－５１７６８４（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２６４７７６（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５０５０８５（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３５５２０（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０４０２２７７８（ＵＳ，Ａ）
REGISTRY（STN）［online］，２０１１年，CAS 登録番号：1329409-30-4; 1327026-18-5; 13266 52-72-5

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４８７／０４
Ｃ０７Ｄ　５１９／００

A61K　31／4985～553
A61P　 1／04～12
A61P　 3／04～06
A61P　 9／06～12
A61P　19／02
A61P　25／00～36
A61P　27／06
A61P　29／00
A61P　35／00
A61P　37／02
A61P　43／00
CAplus／REGISTRY（STN）