

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4597386号
(P4597386)

(45) 発行日 平成22年12月15日(2010.12.15)

(24) 登録日 平成22年10月1日(2010.10.1)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16

請求項の数 14 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-612293 (P2000-612293)
 (86) (22) 出願日 平成11年4月21日 (1999.4.21)
 (65) 公表番号 特表2002-542241 (P2002-542241A)
 (43) 公表日 平成14年12月10日 (2002.12.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA1999/000342
 (87) 国際公開番号 W02000/063203
 (87) 国際公開日 平成12年10月26日 (2000.10.26)
 審査請求日 平成18年2月9日 (2006.2.9)

前置審査

(73) 特許権者 510093222
 エヌピーエス ファーマシューティカルス
 , インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 07921 ニュージャ
 ーシー ベッドミンスター, サードフロア
 ー, ヒルズ ドライブ 550
 (74) 代理人 100094112
 弁理士 岡部 譲
 (74) 代理人 100064447
 弁理士 岡部 正夫
 (74) 代理人 100096943
 弁理士 臼井 伸一
 (74) 代理人 100102808
 弁理士 高梨 憲通

最終頁に続く

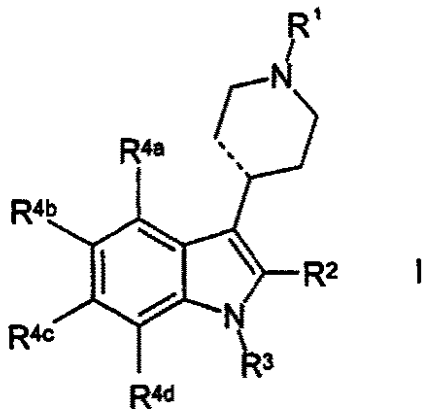
(54) 【発明の名称】 5-HT6親和性を有するピペリジン-インドール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物であって、

【化1】



式中、

R¹ は、HおよびC₁ - 4アルキルからなる群から選択され、

R^2 は、H、 C_{1-4} アルキルおよびベンジルからなる群から選択され、
 - - - は、単結合または二重結合を表し、
 R^3 は SO_2R^5 であり、
 R^{4a} は、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、
 R^{4b} は、H、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ベンジルオキシ、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびビニルからなる群から選択され、
 R^{4c} は、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、
 R^{4d} は、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、
 R^5 は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1,2-メチレンジオキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキル S - から選択された 1 ~ 4 個の置換基で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、チエニル、キノリニルおよびナフチルからなる群から選択される

化合物、その塩、溶媒和物および水和物。

【請求項 2】

R^1 がメチルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^5 が、メチル、メトキシ、ハロおよび 1,2-メチレンジオキシから独立して選択された 1 ~ 2 個の基で任意選択で置換されたフェニルおよびチエニルから選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 が、ハロ、メトキシおよびメチルから独立して選択された 1 ~ 2 個の基で任意選択で置換されたフェニルである請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 が、メチル、メトキシ、ハロ、トリフルオロメチルおよび 1,2-メチレンジオキシから独立して選択された 1 ~ 3 個の基で、すべて任意選択で置換されたフェニル、ナフチルおよびチエニルからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^5 が、クロロ、プロモ、フルオロ、ニトロ、メチルおよびメトキシから独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基で任意選択で置換されたナフチルおよびフェニルからなる群から選択される請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 が、フェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、1-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3-ニトロ-4-クロロフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、4-メチルオキシフェニルおよび 4-メチルフェニルからなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{4a} 、 R^{4c} および R^{4d} が H であり、 R^{4b} が H、ハロ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{4b} および R^{4d} がハロである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

- - - が二重結合を表す請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、 および
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニルインドール
 から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 13】

5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 - フルオロ - 1 - (2, 5 - ジクロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニル) インドール、
 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 6 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - インドール、
 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、
 1 - (2 - ブロモフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (2 - ブロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (3 - ニトロフェニルスルホニル) インドール、
 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、

20

30

40

50

- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル)
 - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、 10
- 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テト
 ラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジ
 ニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、
- 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1
 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1
 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 20
- 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジ
 ニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、 および
- 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジ
 ニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

- 5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 -
 テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 30
- 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニル
 スルホニルインドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テト
 ラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2
 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 40
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル)
 - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル)
 - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 50

1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、
 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、および
 5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール
 から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

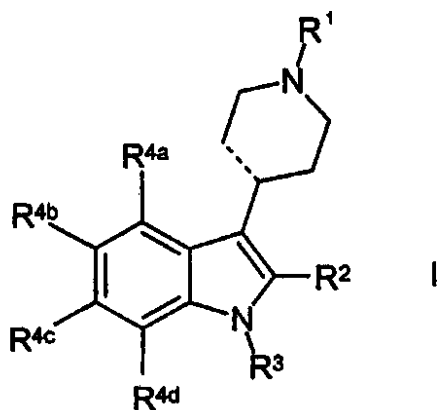
本発明は、セロトニン 5 - H T₆ 受容体に対する親和性を有するインドール化合物、それを含む医薬組成物、その医学上の、特に CNS 疾患の治療における使用に関する。

【0002】

本発明の一態様によれば、式 I の化合物であって、

【0003】

【化 2】



40

【0004】

上式中、

R¹ は、H および C₁ - 4 アルキルからなる群から選択され、

R² は、H、C₁ - 4 アルキルおよびベンジルからなる群から選択され、

- - - は、単結合または二重結合を表し、

R³ は、COR⁵ および SO₂R⁵ からなる群から選択され、R^{4a} は、H、OH、ハロ

50

、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、
 R^{4b} は、H、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ベンジルオキシ、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびビニルからなる群から選択され、

R^{4c} は、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、

R^{4d} は、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択され、

R^5 は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1,2-メチレンジオキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキルS-から選択された1~4個の置換基で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、チエニル、キノリニルおよびナフチルからなる群から選択される

10

化合物、その塩、溶媒和化合物および水和物が提供される。

【0005】

本発明の別の態様によれば、5-HT₆ 受容体に拮抗する有効量の式Iの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。

【0006】

本発明の別の態様によれば、5-HT₆ 受容体リガンドが適応とされる CNS 疾患の治療、例えば、精神病、精神分裂病、躁鬱病、鬱病、神経障害、記憶障害、パーキンソニズム、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病およびハンチントン病などの中枢神経障害の治療および予防のための医薬品として使用する量の本発明の化合物を含む組成物が提供される。本発明のこれらの態様およびその他の態様を以下に詳細に記述する。

20

【0007】

(詳細な説明および好ましい実施形態)

本明細書で使用する用語「 C_{1-4} アルキル」は、1から4個の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチルなどを含む。

【0008】

本明細書で使用する用語「 C_{1-4} アルコキシ」は、1から4個の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、t-ブトキシなどを含む。

30

【0009】

本明細書で使用する用語「シクロアルキルオキシ」は、3~7個の炭素原子を含む飽和カルボシクロオキシ基を意味し、シクロプロピル、シクロヘキシルオキシなどを含む。

【0010】

本明細書で使用する用語「1,2-メチレンジオキシ」は、環の隣接した交点に結合した「-O-CH₂-O-」を意味する。

【0011】

本明細書で使用する用語ハロは、ハロゲンを意味し、フルオロ、クロロ、プロモなどを含む。

40

【0012】

用語「薬学的に許容される塩」は、患者の治療に適合する酸付加塩を意味する。

【0013】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、式Iで表される塩基性化合物またはその中間体のいずれもの、任意の非毒性の有機または無機酸付加塩である。適切な塩を形成する例示的な無機酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸ならびに、オルトリン酸一水素ナトリウムおよび硫酸水素カリウムなどの酸金属塩が含まれる。適切な塩を形成する例示的な有機酸には、モノ、ジおよびトリカルボン酸が含まれる。このような酸の例は、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リ

50

ンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、p - トルエンスルホン酸ならびにメタンスルホン酸および2 - ヒドロキシエタンスルホン酸などのその他のスルホン酸である。一酸塩または二酸塩のいずれでも形成することができ、このような酸は、水和、溶媒和または実質的に無水の形のいずれでも存在することができる。一般に、これらの化合物の酸付加塩は、遊離塩基の形と比較して、水および種々の親水性有機溶媒により溶けやすく、一般により高い融点を有している。適当な酸を選択する基準は当業者には公知であろう。

【0014】

「溶媒和化合物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれている、式Iの化合物または式Iの化合物の薬学的に許容される塩を意味する。適切な溶媒は、溶媒和化合物として投与した投与量で生理学的に許容性のあるものである。適切な溶媒の例はエタノールなどである。

10

【0015】

用語「立体異性体」は、空間内の原子の配向のみが異なる個々の分子のすべての異性体の一般的な用語である。立体異性体には、鏡像異性体（エナンチオマー）、幾何（シス/トランス）異性体、および互いに鏡像ではない複数のキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオマー）が含まれる。

【0016】

用語「治療」または「治療すること」は、指定した障害または疾患の症状を緩和し、症状の原因を一時的または永続的に取り除き、または疾患の症状の出現を予防または遅延させることを意味する。

20

【0017】

用語「治療有効量」は、指定した障害または疾患の治療に有効な化合物の量を意味する。

【0018】

用語「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物の製剤、すなわち患者に投与することができる剤形を可能にするために活性成分に混合する、非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバントまたは他の材料を意味する。このような担体の一例は、非経口投与用に一般的に使用される薬学的に許容される油である。

【0019】

用語「精神分裂病」は、精神分裂病、分裂病様障害、分裂情動性障害および精神病性障害を意味し、ここで「精神病性」とは、妄想、顕著な幻覚、支離滅裂な発語または支離滅裂なもしくは緊張病性行動を意味する。アメリカ精神医学界（ワシントンD.C.）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder、第4版を参照のこと。

30

【0020】

本発明は、その範囲に、式Iの化合物のプロドラッグも含む。一般に、このようなプロドラッグとは、必要とされる式Iの化合物に*in vivo*で容易に変換される式Iの化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製の従来の手順は例えば、H. Budgaard編の「Design of Prodrugs」、Elsevier、1985年に記載されている。

40

【0021】

本発明の実施形態では、式Iの化合物は、R¹がHおよびC₁₋₄アルキルから選択されるものを含む。好ましくは、R¹はメチルである。本発明の範囲には、R²がH、C₁₋₄アルキルおよびベンジルから選択される式Iの化合物も含まれる。好ましい実施形態では、R²はHである。

【0022】

本発明の化合物は、R³がCOR⁵およびSO₂R⁵から選択される式Iの化合物を含む。R³については、R⁵はC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1,2 - メチレンジオキシ、C₁₋₄アルキル

50

カルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルおよび C_{1-4} アルキル $S-$ から選択された1~4個の置換基で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、チエニル、キノリニルおよびナフチルから選択される。 R^3 が COR^5 のとき、 R^5 は特にメチル、メトキシ、ハロおよび1,2-メチレンジオキシから独立して選択された1~2個の基で任意選択で置換されたフェニルおよびチエニルから選択される。好ましい実施形態では、 R^3 が COR^5 のとき、 R^5 はハロ、メトキシおよびメチルから独立して選択された1~2個の基で任意選択で置換されたフェニルである。 R^3 が SO_2R^5 のとき、 R^5 は特にメチル、メトキシ、ハロ、トリフルオロメチルおよび1,2-メチレンジオキシから独立して選択された1~3個の基ですべて、任意選択で置換されたフェニル、ナフチルおよびチエニルからなる群から特に選択される。好ましい実施形態では、 R^3 が SO_2R^5 のとき、 R^5 はクロロ、プロモ、フルオロ、ニトロ、メチルおよびメトキシから独立して選択された1~3個の置換基で任意選択で置換されたナフチルおよびフェニルからなる群から選択される。より好ましい実施形態では、 R^3 が SO_2R^5 のとき、 R^5 はフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、1-ナフチル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3-ニトロ-4-クロロフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、4-メチルオキシフェニルおよび4-メチルフェニルからなる群から選択される。

【0023】

本発明の別の実施形態では、 R^{4b} はH、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ベンジルオキシ、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびビニルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^{4b} はH、ハロ、シクロヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルから選択される。好ましくは、 R^{4b} はクロロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルおよびフルオロから選択される。

【0024】

本発明の他の実施形態では、 R^{4a} 、 R^{4c} および R^{4d} はそれぞれ、H、OH、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立して選択される。特定の実施形態では、 R^{4a} と R^{4c} がいずれもHであり、 R^{4d} がハロであるか、 R^{4c} がハロであり、 R^{4a} 、 R^{4b} および R^{4d} がいずれもHである。好ましい実施形態では、 R^{4a} 、 R^{4c} および R^{4d} がいずれもHである。

【0025】

本発明の別の実施形態では、 $-$ は単結合または二重結合を表す。好ましくは、 $-$ は二重結合を表す。

【0026】

本発明の実施形態における式1の化合物として、例えば、

1-ベンゾイル-5-フルオロ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

5-フルオロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

1-(2-クロロベンゾイル)-5-フルオロ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

5-フルオロ-1-(4-メトキシベンゾイル)-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

5-フルオロ-1-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-5-フルオロ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

1-ベンゾイル-5-プロモ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール、

3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-フェニルス

10

20

30

40

50

- 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (3 , 4 - メチレジオキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - ベンゾイル - 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 6 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 6 - プロモ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - チェノイル) インドール、
- 1 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドールヒドロクロリド、
- 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール、
- 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
- 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
- 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
- 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリ

10

20

30

40

50

ジニル) インドール、

5 - フルオロ - 1 - フェニルスルホニル - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

6 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - ビニルインドール、

5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、

5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、

5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、

5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、

5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) スルホニルインドール、

5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、および

1 - (2, 5 - ジクロロベンゾイル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドールが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明の特定のな実施形態における式 I の化合物として、例えば、

1 - ベンゾイル - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

1 - ベンゾイル - 5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

10

20

30

40

50

- 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール、
 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール、
 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
 5 - フルオロ - 1 - フェニルスルホニル - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) スルホニルインドール、
 5 , 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、および
 1 - (2 , 5 - ジクロロベンゾイル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

本発明のより特定のな実施形態における式 I の化合物として、例えば、

- 5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、

- 1 - ベンゾイル - 5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 -
 ピリジニル) インドール、
- 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルス
 ルホニルインドール、
- 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
 ヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 10
- 5 - フルオロ - 1 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 ,
 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル
 - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルスルホニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル
 - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1
 - フェニルスルホニルインドール、 20
- 6 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピ
 リジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピ
 リジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピ
 リジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル
 - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 30
- 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチ
 ル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 ,
 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - (3 - ニトロフェニルスルホニル) インドール、 40
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) -
 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1
 - フェニルスルホニルインドール、
- 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3
 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 50

- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
- 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、 10
- 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
- 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドールヒドロクロリド、
- 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール、
- 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、 20
- 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、
- 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
- 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、 30
- 5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、および
- 1 - (2, 5 - ジクロロベンゾイル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、が挙げられる。

【0029】

本発明の最も特定のな実施形態における式 I の化合物として、例えば、

- 5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 40
- 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
- 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、 50

3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール、
 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド、
 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) インドール、
 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール、
 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール、および
 5, 7 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドールが挙げられる。

【0030】

式Iの化合物の酸付加塩は最も適切には、薬学的に許容される酸から形成され、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸などの無機酸および例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸またはフマル酸などの有機酸で形成された塩が含まれる。薬学的に許容されない他の塩、例えば、シュウ酸塩を使用して、式Iの化合物を単離して、実験室で使用するか、その後薬学的に許容される酸付加塩に変換することができる。本発明の範囲には、本発明の溶媒和化合物および水和物が含まれる。

【0031】

所与の化合物の塩は標準技法を使用して所望の化合物の塩に変換する。この技法では、所与の塩の水溶液を塩基、例えば、炭酸ナトリウムまたは水酸化カリウムの溶液で処理して、遊離塩基を遊離させ、次いで、エーテルなどの適当な溶媒で抽出する。次いで、遊離塩基を水性部分から分離し、乾燥し、必要な酸で処理して、所望の塩を得る。

【0032】

本発明の化合物はその構造中にキラル中心を有することができる。本発明は、様々な化合物のすべての構造異性体および光学異性体ならびにそのラセミ混合物も包含する。

【0033】

本発明の他の態様によれば、本発明の化合物は当技術分野で確立された方法と類似の方法

10

20

30

40

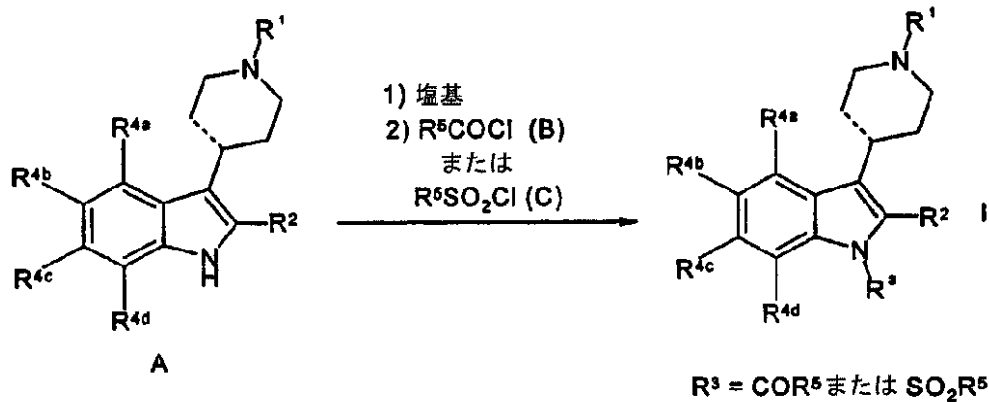
50

で調製することができる。例えば、スキーム 1 に示すように、式 I の化合物は、まず、 R^1 が C_{1-4} アルキルであり、 R^2 および R^{4a-d} が式 I について定義した通りである式 A の化合物を適当な塩基で処理した後、式 B または C の試薬を加えて調製することができる。それぞれ、 R^3 が SO_2R^5 または COR^5 である式 I の化合物が得られる。したがって、例えば、式 A の化合物を、 -100 から 0 の範囲の温度で、テトラヒドロフランまたはヘキサンなどの不活性溶媒中で、リチウムジイソプロピルアミド、 n -ブチルリチウムまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの強塩基で処理するか、 0 ~ 60 の範囲の温度で、塩化メチレンまたはクロロホルムなどの不活性溶媒中で、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下で有機アミンで処理した後、 R^5 は式 I について定義の通りである式 B の酸クロリドまたは式 C のスルホニルクロリドを加えると、それぞれ、 R^3 が COR^5 または SO_2R^5 である式 I の化合物が得られる。好ましい条件は、 -78 、テトラヒドロフラン中で、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを使用した後、室温まで温めるか、室温、塩化メチレン中で、トリエチルアミンおよび DMAP を使用することである。試薬 B および C は市販されているか、当業者に公知の標準法を使用して調製することができる。式 A の化合物の調製を以下に記載する。

【0034】

【化3】

スキーム 1



【0035】

R^1 が H である式 I の化合物は、 R^1 が t -ブトキシカルボニル(t -BOC)などの適切な保護基である式 A の化合物を、上記の式 A または B の試薬で処理することにより調製することができる。保護基の除去は、標準条件下で、例えば、酢酸エチル中の HCl などの酸性条件を使用して、 t -BOC 基を除去することによって実施でき、 R^1 が H である式 I の化合物を提供する。

【0036】

R^2 が C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選択され、 R^1 が C_{1-4} アルキルであり、 R^3 が SO_2R^5 であり、 R^{4a-d} が式 I について定義の通りである式 I の化合物は、 -100 ~ 0 の範囲(好ましくは -78)の温度で、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中 n -ブチルリチウムなどの強塩基でもって、 R^2 が H であり、 R^1 が C_{1-4} アルキルから選択され、 R^3 が SO_2R^5 であり、 R^{4a-d} が式 I について定義の通りである式 I の化合物を処理した後、 R^2 が C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選択され、X がプロモなどの好適な脱離基である式 R^2-X の試薬を加え、次いで室温に加温することによっても調製することができる。上記反応は、 R^2 が H であり、 R^1 が t -ブトキシカルボニルなどの適切な保護基であり、 R^3 が SO_2R^5 であり、 R^{4a-d} が式 I について定義の通りである式 I の化合物についても実施することができ、(例えば、酢酸エチル中の HCl で t -ブトキシカルボニル保護基を除去する)標準的な脱保護条件を用いて保護基を除去した後、 R^2 が C_{1-4} アルキルおよびベンジルから選択され、 R^1 が H で

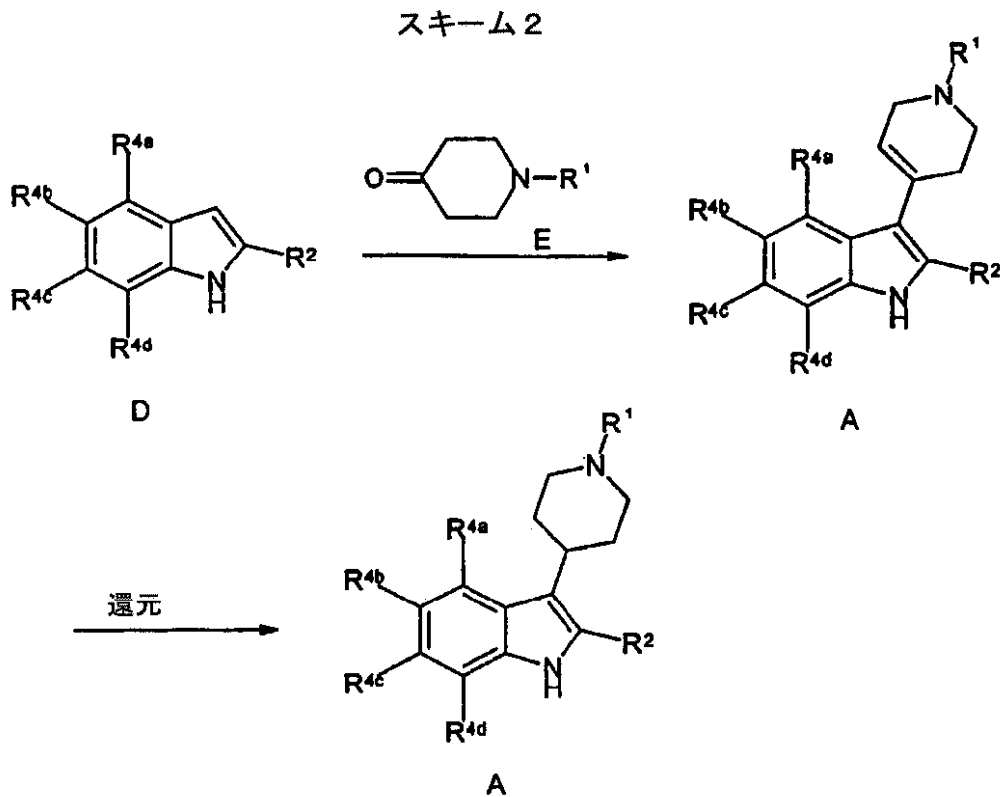
あり、 R^3 が SO_2R^5 であり、 R^{4a-c} が式Iについて定義の通りである式Iの化合物が提供される。

【0037】

R^1 、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りである式Aの化合物はスキーム2に示すように調製することができる。25~100、好ましくは60~90の範囲の温度で、適切な溶媒中の塩基の存在下に、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであるインドールDを、 R^1 が式Iについて定義の通りである式Eの試薬と縮合させて、 R^1 、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであり、---で示した部分が二重結合を表す式Aの化合物を得ることができる。適切な塩基には、ピロリジンまたはトリエチルアミンなどの有機アミンが含まれ、適切な溶媒にはメタノール、エタノールなどが含まれる。好ましい条件は、還流温度、エタノール中のピロリジンである。スキーム2に示すように、 R^1 、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであり、---部分が二重結合を表す式Aの化合物を、標準的な水素添加条件または金属水素化物還元試薬を用いて還元し、 R^1 、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであり、---部分が単結合である式Aの化合物を得ることができる。室温、メタノール中で、炭素担持パラジウムまたは白金などの適切な触媒を用いて水素添加により還元するのが好ましい。

【0038】

【化4】



【0039】

R^1 が保護基であり、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りである式Aの試薬は、 R^1 が水素であり、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであり、---が単結合または二重結合を表す式Aの試薬を、ピペリジンまたはテトラヒドロピリジンの窒素に保護基を導入する標準条件下で処理して得ることができる。例えば、ジ-*t*-ブチルジカーボネートおよび水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で、 R^1 がHであるインドールAを反応させると、 R^1 が*t*-BOC保護基であり、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りであり、---が単結合または二重結合を表す式Aの化合物が得られよう。

【0040】

10

20

30

40

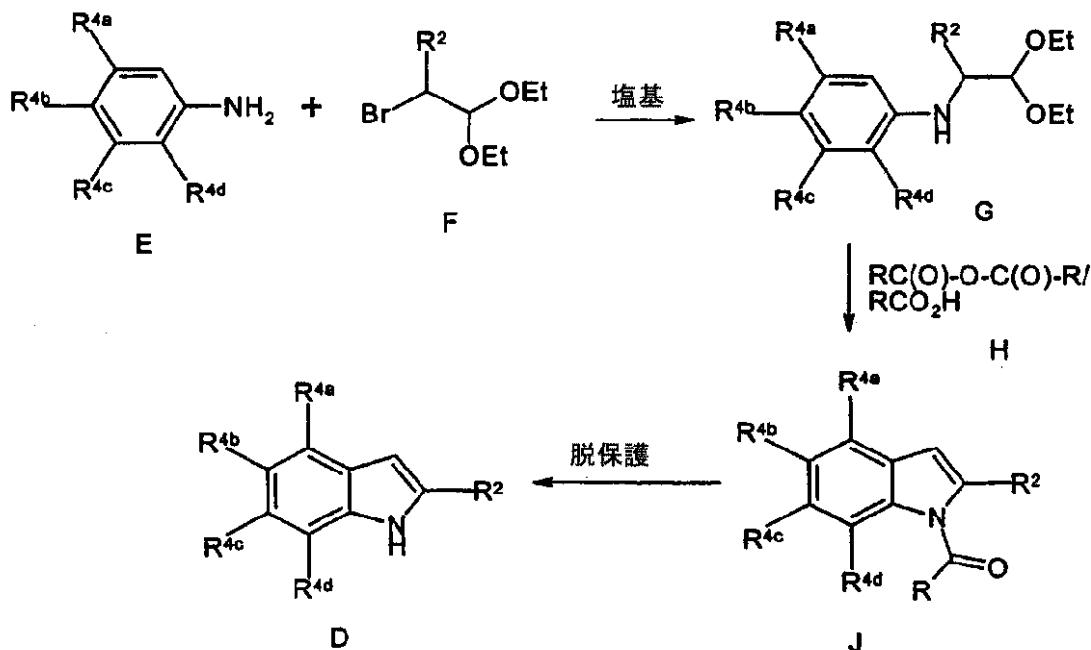
50

式Dのインドールは市販されているか、標準的な方法で調製することができる。例えば、式Dの化合物はスキーム3に示すように調製することができる。60～100の範囲の温度で、アルコール性溶媒中の炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、 R^{4a-d} が式Iについて定義の通りである式Eの4-置換アニリンを、 R^2 が式Iについて定義の通りである式Fの試薬で処理して、式Gの中間体を得ることができる。好ましい条件は、約80、エタノール中の炭酸水素ナトリウムである。60～100の範囲の温度で、 R が例えば、メチルまたはトリフルオロメチル（これが好ましい）である式Hの試薬の存在下で、式Gの中間体を環化して、式Jのインドールを得ることができる。好ましい条件は、還流温度、無水トリフルオロ酢酸およびトリフルオロ酢酸である。最後に、例えばアルコール性溶媒中の水酸化アルカリなどの標準的な脱保護条件下で式Jの化合物を処理して、 R^2 および R^{4a-d} が式Iについて定義の通りである式Dのインドールを得ることができる。この反応の好ましい条件は、室温、エタノール中の水酸化カリウムである。式EおよびFの試薬は市販されているか、当技術分野で確立された方法と類似の方法を使用して調製することができる。

【0041】

【化5】

スキーム3



【0042】

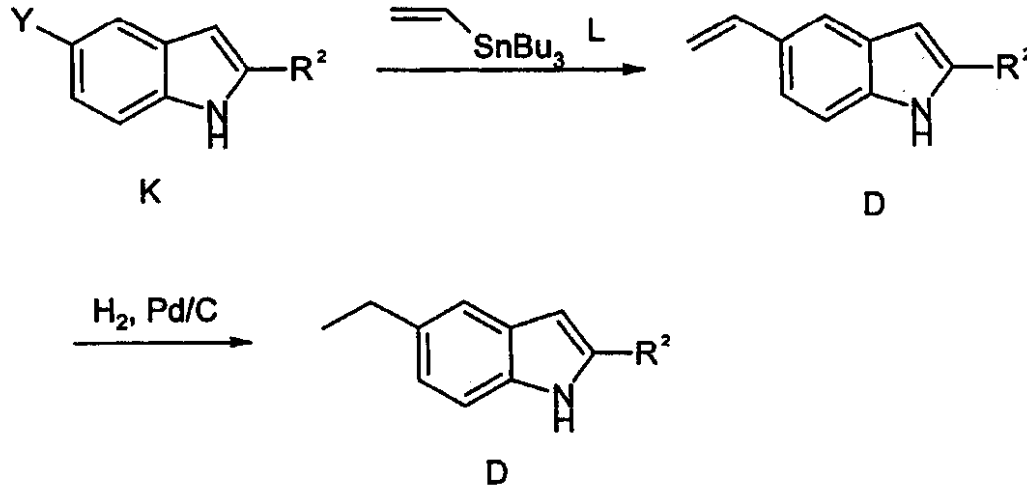
R^{4b} がビニルまたはエチルである式Dのインドールを調製する別の方法をスキーム4に示す。Yがハロゲンまたはトリフレート（好ましくはプロモ）などの適切な脱離基でありそして R^2 が式Iについて定義の通りである式Kのインドールを、標準的なパラジウム架橋カップリング条件下で、例えば式Lのビニルトリアルキルスタナンとカップリングさせて、 R^{4b} がビニルであり R^2 が式Iについて定義の通りである式Dのインドールを得ることができる。例えば、ビニルボロン酸、クロロ亜鉛などの他の金属カップリング試薬をビニルスタナンの代わりに使用できることは理解されよう。好ましいカップリング条件には、還流温度で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）の存在下に、ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの不活性溶媒中でインドールとビニル金属試薬を加熱することが含まれる。カップリング反応後に、室温、水素雰囲気中、不活性溶媒（好ましくは酢酸エチル）中で触媒量の炭素担持パラジウムを用いてビニル基の二重結合を

水素化して、 R^{4b} がエチルである式Dのインドールを得ることができる。この手順を使用して、上記のように、適当に置換したインドールLを反応させることにより、 R^{4a} 、 R^{4c} または R^{4d} がエチルである式Dの化合物を調製することもできる。

【0043】

【化6】

スキーム4



10

20

【0044】

R^{4b} がシクロオキシまたはフェノキシであり、 R^2 が式Iについて定義の通りである式Dのインドールは、スキーム5に示すように、対応の5-ヒドロキシインドールMから得ることもできる。インドールMを、標準的な Mitsunobu 条件下 (Mitsunobu, O. Synthesis, 1981: 1-28) で、例えば、シクロヘキサノールNと反応させると、 R^{4b} がシクロヘキシルオキシであり、 R^2 が式Iについて定義の通りである式Dの試薬が得られる。インドールMを、標準的な Ullman 条件下 (Fanta, F. E., Chem. Rev., 64, 1964: 613) で、Yがハロ、好ましくはヨード

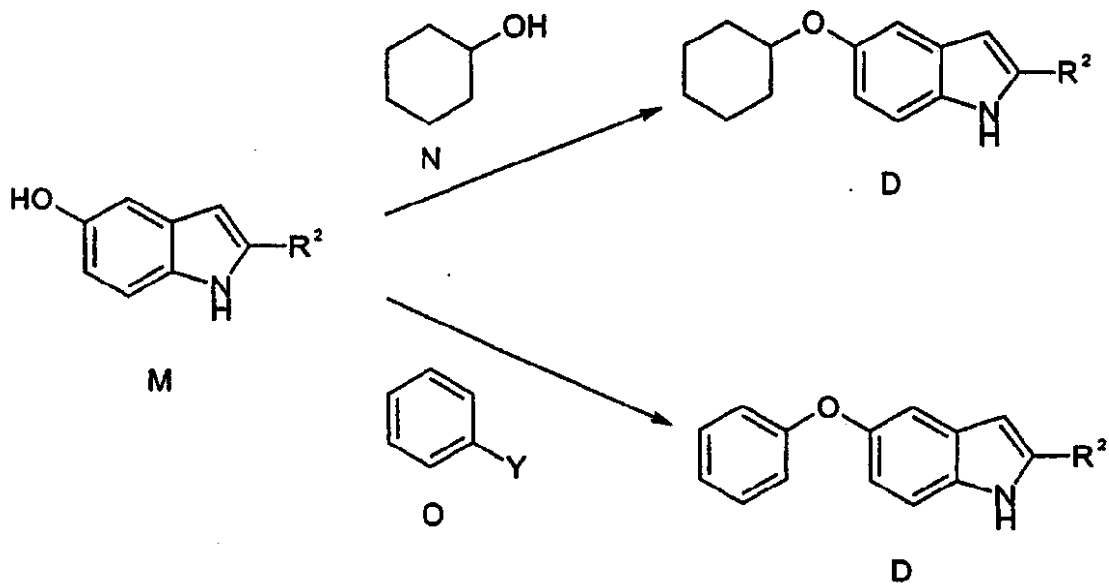
などの適当な脱離基である式Oの試薬と反応させると、 R^{4b} がフェノキシであり、 R^2 が式Iについて定義の通りである式Dのインドールが得られる。好ましい条件は、170、N-メチルピロリジン中の炭酸カリウム、臭化銅(I)および銅粉末の存在下、ヨードベンゼンである。

30

【0045】

【化7】

スキーム5



10

20

【0046】

スキーム4および5に示す反応は、適切な3位基を有するインドールにも適用できる。場合によっては、上記に概略を示した化学反応を、例えば、保護基の使用により変更して、置換基として結合した反応性基といった反応性の基による副反応を防止する必要があることもある。

【0047】

本発明の別の実施形態では、本発明化合物を使用して、受容体集団の中で、例えば、グルタメートまたはオピオイド受容体などの他の受容体サブタイプから5-HT₆受容体を識別することができ、特に、5-HT₆と他の5-HT受容体サブタイプを識別することができる。後者は、5-HT₆受容体と他の5-HT受容体サブタイプ（例えば、5-HT_{2A}）の1つの調製物を本発明の5-HT₆選択的化合物と共にインキュベートし、次いで得られた調製物を放射性標識したセロトニン受容体リガンド、例えば、[³H]-セロトニンと共にインキュベートすることにより実施できる。次いで、膜結合活性の差を判定し、他の5-HT受容体サブタイプより低い放射活性を示す、すなわち³H-セロトニン結合が少ない5-HT₆受容体を識別する。

30

【0048】

本発明の別の実施形態では、化合物を、例えば、その構造中に³Hまたは¹⁴Cを取り込むことにより、または¹²⁵Iと共役することにより標識した、放射性標識などの標識した形態で提供する。本発明の別の態様では、標識した形態の本発明化合物を使用して、当該技術分野で一般的な手法により5-HT₆受容体リガンドを同定することができる。これは、リガンド候補物質の存在下で受容体または組織をインキュベートし、次いで得られた調製物を等モル量の、[³H]-5-フルオロ-1-(4-メチルフェニルスルホニル)-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドールなどの本発明の標識化合物と共にインキュベートすることにより実施できる。ここで、5-HT₆受容体リガンドは、本発明の放射性標識化合物により有意に置換されないリガンドとして認められる。別法では、放射線標識した形の本発明化合物をまずインキュベートし、次いで、得られた調製物を候補リガンドの存在下でインキュベートすることにより、5-HT₆受容体リガンド候補物質を同定することができる。より強力な5-HT₆受容体リガンドは、等モル濃度で、本発明の放射性標識化合物を置換する。

40

【0049】

50

本発明化合物は、5-HT₆拮抗剤の使用が適応となる、精神病、精神分裂病、躁鬱病、鬱病、神経障害、記憶障害、パーキンソニズム、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病など種々の疾患の治療のための医薬品として有用である。その別の態様では、本発明は、5-HT₆に関連する医学的状態の治療に有用な医薬組成物を提供し、組成物には、薬学的に許容される担体と共に、式Iの化合物が5-HT₆受容体刺激に拮抗する有効量で存在する。関連する態様では、本発明は、5-HT₆受容体拮抗剤が適応とされる医学的状態の治療法を提供し、この方法は、5-HT₆受容体刺激に拮抗する有効量の式Iの化合物とその薬学的に許容される担体とを患者に投与するステップを含む。

【0050】

医学で使用するために、本発明の化合物は標準的な医薬組成物として投与することができる。したがって、本発明は、別の態様で、薬学的に許容される担体と標的適応症の治療に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物または水和物を含む医薬組成物を提供する。

10

【0051】

本発明の化合物は、任意の好都合な経路、例えば、経口、非経口、バツカル、舌下、経鼻、直腸、パッチ、ポンプまたは経皮投与により投与することができ、医薬組成物はそれに応じて製剤化することができる。

【0052】

経口投与したときに活性である式Iの化合物および薬学的に許容される塩は、液剤例えば、シロップ、懸濁液、エマルジョンとして、または錠剤、カプセルおよびロゼンジなどの固体の形として製剤化することができる。液体製剤は一般に、懸濁剤、保存料、香料または着色料と共に、例えば、エタノール、グリセリン、例えば、ポリエチレングリコールなどの非水性溶媒、油または水などの適切な薬剤液体担体中に懸濁または溶解した化合物または薬学的に許容される塩の懸濁液または溶液からなる。錠剤の形の組成物は固形製剤の調製に通常使用される任意の適切な薬剤担体を使用して調製することができる。このような担体の例には、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、ショ糖およびセルロースが含まれる。カプセルの形の組成物は、通常のカプセル封入法を使用して調製することができる。例えば、活性成分を含むペレットを標準的な担体を使用して調製し、次いで硬ゼラチンカプセルに充填することができる。別法では、任意の適切な薬剤担体、例えば、水性ガム、セルロース、シリケートまたは油などを使用して分散液または懸濁液を調製し、この分散液または懸濁液を軟ゼラチンカプセルに充填することができる。

20

30

【0053】

典型的な非経口用組成物は、滅菌した水性担体または非経口用に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油中の、本発明化合物または薬学的に許容される塩の溶液または懸濁液からなる。別法では、溶液を凍結乾燥し、投与直前に適切な溶媒を加えることができる。

【0054】

経鼻投与用組成物はエアロゾル、ドロップ、ゲルおよび粉末として好都合に製剤化することができる。エアロゾル製剤は一般に、生理学的に許容される水性または非水性溶媒中の活性物質の溶液または微細な懸濁液を含み、通常、密封した容器に滅菌した形で1回量または複数回量で提供され、この容器は噴霧装置と共に使用するカートリッジまたは詰替の形とすることができる。あるいは、密封した容器は、1回用量用経鼻吸入器または使用後に廃棄することを意図した計量バルブを備えたエアロゾルディスペンサなどの単位分配装置とすることもできる。剤型にエアロゾルディスペンサを含む場合、圧縮空気などの圧縮ガスまたはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤とすることができる噴射剤を含む。エアロゾル剤型はポンプ噴霧器の形をとることもできる。

40

【0055】

バツカルまたは舌下投与に適した組成物には、錠剤、ロゼンジ、香錠が含まれ、活性成分を、糖、アラビアゴム、トラガカントゴムまたはゼラチンおよびグリセリンなどの担体と共に製剤化する。直腸投与用組成物は好都合には、ココアバターなどの従来座薬基材を

50

含む座薬の形である。

【0056】

好ましくは、組成物は錠剤、カプセルまたはアンプルなどの単位投与量形態である。適切な単位投与量、すなわち、治療有効量は、選択した化合物の投与が指示されるそれぞれの状態に対して適切に設計された臨床試験の間に決定することができ、もちろん、所望の臨床エンドポイントにより変化する。経口投与用の各投与量単位は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を遊離塩基として計算して0.01から500mg/kg（非経口投与用には、0.1から50mg）含むことができ、初回療法および維持療法に適した頻度で投与する。実験室用には、本発明化合物を包装した形態で保存し、溶解して使用することができる。

10

【0057】

【実施例】

実施例1：5-シクロヘキシルオキシ-1H-インドール：

シクロヘキサノール（3.7ml、35.7mmol）のTHF（200ml）溶液に、トリフェニルホスフィン（10.3g、39.4mmol）および5-ヒドロキシ-1H-インドール（5g、36.9mmol）を0で加えた。DEAD（5.9ml、39.4mmol）を徐々に加え、得られた溶液を室温下で1週間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中10%酢酸エチル）に付し、5-シクロヘキシルオキシ-1H-インドール（3.2g、40%）を得た。

20

【0058】

実施例2：5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール

5-トリフルオロメトキシイサチン（0.8g、3.45mmol）のTHF溶液に水素化リチウムアルミニウム（10.4ml、THF中1M、10.4mmol）を室温下で加え、この混合物を一晩還流した。反応混合物を冷却し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を少量ずつ非常に慎重に加えた後、酢酸エチルを加えた。次いで反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発させた。残留した油状物を、ヘキサン中酢酸エチル（ヘキサン98：酢酸エチル2）を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール（0.162g、23%）を得た。

【0059】

実施例3：5,7-ジフルオロ-1H-インドール

2,4-ジフルオロニトロベンゼン（1.6g、10mmol）のTHF溶液に、ビニルマグネシウムプロミド（30ml、THF中1M、30mmol）を-40で滴下した。この混合物を30分間攪拌した後、 CH_2Cl_2 で希釈したHCl中に注いだ。有機層を分離し、乾燥（ Na_2SO_4 ）した。溶媒を減圧下で除去した後、残留した油状物を、酢酸エチル/ヘキサン（2：98）を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,4-ジフルオロ-1H-インドール（189mg、12%）を得た。

30

【0060】

実施例4(a)：5-ブromo-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール

5-ブromo-1H-インドール（4.31g、22mmol）、1-メチル-4-ピペリドン（2.46ml、20mmol）、およびピロリジン（17ml、200mmol）をエタノール（30ml）中で混合し、72時間還流した。この混合物を室温に冷却し、生成した固体をろ取し、メタノールで洗浄した後乾燥し、標記化合物を白色固体（4.40g、76%）として得た。融点 > 230、dec。

40

【0061】

同様にして、以下の化合物をさらに調製した。

【0062】

(b) 5-フルオロ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール：5-フルオロ-1H-インドールから；

(c) 5-シクロヘキシルオキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-

50

4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 H - インドール (実施例 1) から ;

(d) 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : 5 - クロロ - 1 H - インドールから ;

(e) 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : 1 H - インドールから ;

(f) 6 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : 6 - ブロモ - 1 H - インドールから ;

(g) 5 , 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : (176 . 8 mg , 58 %) ; エタノール (1 . 5 ml) 中、ピロリジン (875 mg , 12 . 3 mmol) と共に、5 , 7 - ジフルオロインドール (実施例 3 , 188 mg , 1 . 23 mmol) および N - メチル - 4 - ピペリドン (153 . 4 mg , 1 . 23 mmol) の還流から ; 融点 215 - 21 , HRMS - FAB⁺、C₁₄H₁₄N₂F₂として : MH⁺計算値 : 249 . 12033 ; 実測値 : 249 . 12095 .

【 0063 】

(h) 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール : 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (実施例 2) から ;

(i) 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール : 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール [ミヤノ (Miyano) らによる日本国特許 60204759 に従い調製] から ;

(j) 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール : 6 - クロロ - 1 H - インドールから。

【 0064 】

実施例 5 (a) : 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール

5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c , 48 . 4 mg , 0 . 16 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、炭素担持パラジウム (10 % , 31 mg) を加え、この混合物を水素雰囲気中で 8 時間攪拌した。セライトおよびシリカにて触媒をろ去 (2 M メタノール性アンモニアのジクロロメタン中 20 % 溶液) し、5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドールを得た。 (定量的、HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₈N₂O として : MH⁺計算値 : 313 . 22800 ; MH⁺実測値 : 313 . 23083)

同様にして、以下の化合物をさらに調製した。

【 0065 】

(b) 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール : (0 . 815 g , 81 %) ; H₂ 下、エタノール中の 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 j , 1 . 0 g , 4 mmol) および 5 % Pt / C (0 . 78 g , 0 . 2 mmol) から ; 融点 218 ~ 24 .

【 0066 】

(c) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール : (0 . 64 g , 64 %) ; H₂ 下、エタノール中の 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 b , 1 . 0 g , 4 . 34 mmol) および 5 % Pt / C (0 . 43 g , 0 . 4 mmol) から ; 融点 158 ~ 61 。 HRMS - FAB⁺、C₁₄H₁₇N₂F として : MH⁺計算値 : 233 . 14540 ; 実測値 : 233 . 13193 .

【 0067 】

10

20

30

40

50

(d) 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール : (0.92 g、91%) ; H₂ 下、エタノール中の 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 e、1.0 g、4.69 mmol) および炭素担持 10% Pt / C (0.5 g、0.47 mmol) から ; 融点 174 ~ 6 。 HRMS - FAB⁺、C₁₄H₁₈N₂ として : MH⁺ 計算値 : 215.15483、実測値 : 215.15356。

【0068】

(e) 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール : (0.89 g、88%) ; H₂ 中、メタノール中の 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 d、1.0 g、4 mmol) および 5% Pt / C (0.78 g、0.2 mmol) から ; 融点 192 ~ 4 。 HRMS - FAB⁺、C₁₄H₁₇N₂Cl として : MH⁺ 計算値 : 249.11584、実測値 : 249.11529。

【0069】

実施例 6 (a) : 1 - ベンゾイル - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール
5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b、49.6 mg、0.215 mmol)、トリエチルアミン (0.15 ml、1.1 mmol)、および DMA P (5 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に塩化ベンゾイル (33.3 mg、0.24 mmol) を加えた。この混合物を室温下で攪拌した後、水でクエンチし、ジクロロメタン中に抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム中メタノール性アンモニアの 2 M 溶液) にて精製し、1 - ベンゾイル - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (27.8 mg、39%) を得た。HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₀N₂OF として : MH⁺ 計算値 : 335.15598、実測値 : 335.15457。

【0070】

同様にして、以下の化合物をさらに調製した。

【0071】

(b) 5 - フルオロ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (7.2 mg、8%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b、52.0 mg、0.226 mmol) および 4 - メチルフェニルスルホニルクロリド (48.0 mg、0.25 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₂N₂O₂SF として : MH⁺ 計算値 : 385.13861、実測値 : 385.14053。

【0072】

(c) 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (21 mg、34%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b、37.2 mg、0.62 mmol) および 2 - クロロベンゾイルクロリド (28.3 mg、0.19 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₉N₂OClF として : MH⁺ 計算値 : 369.11700、実測値 : 369.11418。

【0073】

(d) 5 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (30.2 mg、64%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b、29.9 mg、0.15 mmol) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (22.2 mg、0.16 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₂N₂O₂F として : MH⁺ 計算値 : 365.16653、実測値 : 365.16747。

【0074】

(e) 5 - フルオロ - 1 - (3 , 4 - メチレンジオキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (11 . 1 mg , 20 %) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b 、 33 . 8 mg , 0 . 147 mmol) および 3 , 4 - メチレンジオキシベンゾイルクロリド (27 . 1 mg , 0 . 176 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₀N₂O₃F として : MH⁺ 計算値 : 379 . 14578、実測値 : 379 . 14399。

【0075】

(f) 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (20 . 6 mg , 32 %) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 b 、 36 . 8 mg , 0 . 160 mmol) および 2 , 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (33 . 5 mg , 0 . 19 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₈N₂OCl₂F として : MH⁺ 計算値 : 403 . 07803、実測値 : 403 . 08101。

10

【0076】

(g) 1 - ベンゾイル - 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (442 mg , 65 %) ; 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 a 、 500 mg , 1 . 72 mmol) および 塩化ベンゾイル (239 μl , 2 . 06 mmol) から

20

【0077】

実施例 7 (a) : 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール
3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 4 e 、 25 . 0 mg , 0 . 12 mmol) の THF (1 . 5 ml) 溶液に、ビス (トリメチルシリル) アミドナトリウム (0 . 23 ml , THF 中 1 M 、 0 . 23 mmol) を
- 78 で加え、この混合物を 1 時間攪拌した。フェニルスルホニルクロリド (30 μl 、 0 . 24 mmol) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した後、水 (4 滴) および
シリカゲル (約 1 g) でクエンチした。固相抽出管 (シリカ 1000 mg 、 0 ~ 10 % ジクロロメタン中メタノール性アンモニアの 2 M 溶液にて溶離) を用いて精製し、3 - (1 -
メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル
インドール (9 . 0 mg , 22 %) を得た。HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₀N₂O₂S として : MH⁺ 計算値 : 353 . 13239、実測値 : 353 . 13235。

30

【0078】

同様にして、以下の化合物をさらに調製した。

【0079】

(b) 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (9 . 0 mg , 20 %) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 e 、 24 . 8 mg , 0 . 12 mmol) および 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリド (48 . 2 mg , 0 . 23 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₂N₂O₃S として : MH⁺ 計算値 : 383 . 14294、実測値 : 383 . 14276。

40

【0080】

(c) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (9 . 0 mg , 21 %) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 e 、 24 . 8 mg , 0 . 12 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (46 . 5 mg , 0 . 24 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₉N₂O₂S

50

Fとして：MH⁺計算値：371.12296、実測値：371.12323。

【0081】

(d) 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(43.8 mg、90%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、25.0 mg、0.108 mmol) および 4 - プロモフェニルスルホニルクロリド (56.4 mg、0.22 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₈N₂O₂SFBrとして：MH⁺計算値：449.03348、実測値：449.03297。

【0082】

(e) 5 - フルオロ - 1 - (2, 5 - ジクロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(36.5 mg、76%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、25.3 mg、0.110 mmol) および 2, 5 - ジクロロフェニルスルホニルクロリド (55.6 mg、0.23 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₇N₂O₂SFCl₂として：MH⁺計算値：439.04501、実測値：439.04294。

【0083】

(f) 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(39.1 mg、79%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、25.4 mg、0.110 mmol) および 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリド (57.6 mg、0.22 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₇N₂O₄SFClとして：MH⁺計算値：450.06906、実測値：450.07176。

【0084】

(g) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニル) インドール：(34.7 mg、76%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、25.5 mg、0.110 mmol) および 2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニルクロリド (48.4 mg、0.22 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₃H₂₅N₂O₂SFとして：MH⁺計算値：413.16989、実測値：413.17396。

【0085】

(h) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) インドール：(25.8 mg、48%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、24.9 mg、0.108 mmol)、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニルクロリド (68.8 mg、0.23 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₉H₃₇N₂O₂SFとして：MH⁺計算値：497.26379、実測値：497.26112。

【0086】

(i) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(49.0 mg、94%)；5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 c、35.0 mg、0.112 mmol) および 4 - メチルフェニルスルホニルクロリド (41 mg、0.22 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₇H₃₂N₂O₃Sとして：MH⁺計算値：465.22119、実測値：465.22309。

【0087】

10

20

30

40

50

(j) 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール : (23 . 9 mg 、 64 %) ; 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 f 、 25 . 0 mg 、 0 . 086 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (22 μ l 、 0 . 17 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₂₀H₁₉N₂O₂BrS として : MH⁺ 計算値 : 431 . 04288 、 実測値 : 431 . 04656 。

【 0088 】

(k) 6 - プロモ - 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (24 . 5 mg 、 62 %) ; 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) 1 H - インドール (実施例 4 f 、 25 . 0 mg 、 0 . 086 mmol) および 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリド (35 mg 、 0 . 17 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₂₁H₂₁N₂O₃BrS として : MH⁺ 計算値 : 461 . 05344 、 実測値 : 461 . 04886 。

10

【 0089 】

(l) 6 - プロモ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - インドール : (20 . 9 mg 、 54 %) ; 6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 f 、 25 . 1 mg 、 0 . 086 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (35 mg 、 0 . 18 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₂₀H₁₈N₂O₂BrSF として : MH⁺ 計算値 : 449 . 03348 、 実測値 : 449 . 02907 。

20

【 0090 】

(m) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール : (34 . 1 mg 、 92 %) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c 、 25 . 6 mg 、 0 . 082 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (20 μ l 、 0 . 157 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₂₆H₃₀N₂O₃S として : MH⁺ 計算値 : 451 . 20554 、 実測値 : 451 . 20922 。

30

【 0091 】

(n) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール : (35 . 9 mg 、 87 %) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c 、 25 . 5 mg 、 0 . 082 mmol) および 1 - ナフチルスルホニルクロリド (37 . 7 mg 、 0 . 17 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₃₀H₃₂N₂O₃S として : MH⁺ 計算値 : 501 . 22119 、 実測値 : 501 . 21807 。

【 0092 】

(o) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール : (37 . 4 mg 、 92 %) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c 、 25 . 2 mg 、 0 . 081 mmol) および 2 - ナフチルスルホニルクロリド (38 . 5 mg 、 0 . 17 mmol) から ; HRMS - FAB⁺ 、 C₃₀H₃₂N₂O₃S として : MH⁺ 計算値 : 501 . 22119 、 実測値 : 501 . 22101 。

40

【 0093 】

(p) 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (34 . 4 mg 、 82 %) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒ

50

ドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、24.5 mg、0.079 mmol) および 2 - プロモフェニルスルホニルクロリド (40.2 mg、0.16 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₉N₂O₃SBr として: MH⁺ 計算値: 529.11603、実測値: 529.11380。

【0094】

(q) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (2, 5 - ジクロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (37.3 mg、89%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.5 mg、0.082 mmol) および 2, 5 - ジクロロフェニルスルホニルクロリド (42.0 mg、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₈N₂O₃SCl₂ として: MH⁺ 計算値: 519.12762、実測値: 519.12579。

10

【0095】

(r) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニル) インドール: (31.6 mg、78%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.5 mg、0.082 mmol)、2, 4, 6 - トリメチルフェニルスルホニルクロリド (36.8 mg、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₉H₃₆N₂O₃S として: MH⁺ 計算値: 493.25250、実測値: 493.25329。

20

【0096】

(s) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニル) インドール: (23.3 mg、50%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.2 mg、0.081 mmol)、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホニルクロリド (53.7 mg、0.18 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₃₅H₄₈N₂O₃S として: MH⁺ 計算値: 577.34637、実測値: 577.34710。

【0097】

(t) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (3 - ニトロフェニルスルホニル) インドール: (38.0 mg、96%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、24.8 mg、0.080 mmol) および 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリド (35.3 mg、0.159 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₉N₃O₅S として: MH⁺ 計算値: 496.19061、実測値: 496.19042。

30

【0098】

(u) 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (37.4 mg、87%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.1 mg、0.081 mmol) および 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリド (42.7 mg、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₈N₃O₅SCl として: MH⁺ 計算値: 530.15167、実測値: 530.14727。

40

【0099】

(v) 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (3 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニルスルホニル) インドール: (33.9 mg、75%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、24.8 mg、0.080 mmol) および 3 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル

50

スルホニルクロリド (48.4 mg、0.167 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₂₈N₃O₅SF₃として: MH⁺計算値: 564.17798、実測値: 564.17855。

【0100】

(w) 1 - (4 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (31.4 mg、72%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.7 mg、0.083 mmol) および 4 - プロモフェニルスルホニルクロリド (43 mg、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₉N₂O₃SBrとして: MH⁺計算値: 529.11603、実測値: 529.11817。

10

【0101】

(x) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (34.8 mg、89%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.2 mg、0.081 mmol) および 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリド (34.1 mg、0.165 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₃₂N₂O₄Sとして: MH⁺計算値: 481.21609、実測値: 481.21625。

【0102】

(y) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (34.0 mg、88%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.5 mg、0.082 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (30.8 mg、0.16 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₉N₂O₃SFとして: MH⁺計算値: 469.19611、実測値: 469.19626。

20

【0103】

(z) 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (37.7 mg、94%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.5 mg、0.082 mmol) および 4 - クロロフェニルスルホニルクロリド (35.6 mg、0.169 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₆H₂₉N₂O₃SClとして: MH⁺計算値: 485.16656、実測値: 485.16480。

30

【0104】

(aa) 1 - (4 - t - ブチルフェニルスルホニル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (34.0 mg、81%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4c、25.6 mg、0.082 mmol) および 4 - t - ブチルフェニルスルホニルクロリド (37.2 mg、0.16 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₃₀H₃₈N₂O₃Sとして: MH⁺計算値: 507.26813、実測値: 507.27183。

40

【0105】

(bb) 1 - (2 - プロモフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (32 mg、53%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、30.6 mg、0.133 mmol) および 2 - プロモフェニルスルホニルクロリド (67.9 mg、0.27 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₉N₂SO₂BrFとして: MH⁺計算値: 449.03348、実測値

50

: 449.03240。

【0106】

(cc) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (30 mg、57%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (52.9 mg、0.27 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₉N₂O₂SF₂ として: MH⁺ 計算値: 389.11353、実測値: 389.11544。

【0107】

(dd) 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (28.1 mg、53%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、30.1 mg、0.131 mmol) および 4 - クロロフェニルスルホニルクロリド (55.3 mg、0.26 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₉N₂O₂SClF として: MH⁺ 計算値: 405.08998、実測値: 405.08291。

【0108】

(ee) 1 - (4 - t - ブチルフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (23.0 mg、42%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、29.4 mg、0.128 mmol) および 4 - t - ブチルフェニルスルホニルクロリド (59.6 mg、0.26 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₄H₂₈N₂O₂SF として: MH⁺ 計算値: 427.18555、実測値: 427.18680。

【0109】

(ff) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (3 - ニトロフェニルスルホニル) インドール: (31.0 mg、56%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、30.1 mg、0.131 mmol) および 3 - ニトロフェニルスルホニルクロリド (58.1 mg、0.26 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₁₉N₃O₄SF として: MH⁺ 計算値: 416.10803、実測値: 416.10631。

【0110】

(gg) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (1 - ナフチルスルホニル) インドール: (28.2 mg、52%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、29.4 mg、0.128 mmol) および 1 - ナフチルスルホニルクロリド (58 mg、0.26 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₄H₂₂N₂O₂SF として: MH⁺ 計算値: 421.13861、実測値: 421.14099。

【0111】

(hh) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - ナフチルスルホニル) インドール: (32.3 mg、56%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4b、31.4 mg、0.136 mmol) および 2 - ナフチルスルホニルクロリド (61.7 mg、0.27 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₄H₂₂N₂O₂SF として: MH⁺ 計算値: 421.13861、実測値: 421.13866。

【0112】

(ii) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジ

10

20

30

40

50

ニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール: (28.2 mg, 60%); 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 b, 29.5 mg, 0.128 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (45.3 mg, 0.26 mmol) から; HRMS - FAB⁺, C₂₀H₂₀N₂O₂SF として: MH⁺ 計算値: 371.12296、実測値: 371.12242。

【0113】

(jj) 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール: 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 d, 25 mg, 0.10 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (26.4 mg, 0.15 mmol) から; この粗生成物から、エーテル中 1 M の HCl を用いて HCl 塩 (29.5 mg, 70%) を調製した。融点 245 ~ 8 ; HRMS - FAB⁺, C₂₀H₁₉N₂O₂SCl · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 387.09341、実測値: 387.09262。

10

【0114】

(kk) 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 d, 25 mg, 0.1 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (29.1 mg, 0.15 mmol) から; この粗生成物から、エーテル中 1 M の HCl を用いて HCl 塩エーテル (32.6 mg, 74%) を調製した。融点 256 ~ 7 ; HRMS - FAB⁺, C₂₀H₁₈N₂O₂SClF · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 405.08398、実測値: 405.0797。

20

【0115】

(ll) 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル - 5 - トリフルオロメトキシインドール: 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (実施例 4 h, 20 mg, 0.068 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (18.9 mg, 0.11 mmol) から; この粗生成物から、エーテル中 1 M の HCl を用いて HCl 塩 (16.7 mg, 50%) を調製した。HRMS - FAB⁺, C₂₁H₁₉N₂O₃SF₃ · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 437.11469、実測値: 437.11460。

30

【0116】

(mm) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール: 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (実施例 4 h, 20 mg, 0.068 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (20.8 mg, 0.11 mmol) から; この粗生成物から、エーテル中 1 M の HCl を用いて HCl 塩 (24.0 mg, 69%) を調製した。HRMS - FAB⁺, C₂₁H₁₈N₂O₃SF₄ · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 455.10526、実測値: 455.10735。

40

【0117】

(nn) 1 - (4 - t - ブチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール: 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (実施例 4 h, 20 mg, 0.068 mmol) および 4 - t - ブチルフェニルスルホニルクロリド (24.9 mg, 0.11 mmol) から; この粗生成物から、エーテル中 1 M の HCl を用いて HCl 塩 (9.4 mg, 25%) を調製した。HRMS - FAB⁺, C₂₅H₂₇N₂O₃SF₃ · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 493.17728、実測値: 493.17565。

50

【0118】

(oo) 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール : 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4h、20mg、0.068mmol) および 4 - クロロフェニルスルホニルクロリド (22.5mg、0.11mmol) から ; この粗生成物から、エーテル中 1M の HCl を用いて HCl 塩 (21.8mg、60%) を調製した。HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₈N₂O₃SClF₃・HCl として : MH⁺ (-HCl) 計算値 : 473.07275、実測値 : 473.07154。

【0119】

(pp) 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール : 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4h、20mg、0.068mmol) および 4 - メチルフェニルスルホニルクロリド (20.4mg、0.11mmol) から ; この粗生成物から、エーテル中 1M の HCl を用いて HCl 塩 (17.0mg、49%) を調製した。HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₁N₂O₃SF₃・HCl として : MH⁺ (-HCl) 計算値 : 451.13031、実測値 : 451.12820。

【0120】

(qq) (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール : 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4h、20mg、0.068mmol) および 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリド (22.1mg、0.11mmol) から ; この粗生成物から、エーテル中 1M の HCl を用いて HCl 塩 (15.8mg、44%) を調製した。HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₁N₂O₄SF₃・HCl として : MH⁺ (-HCl) 計算値 : 467.12524、実測値 : 467.12526。

【0121】

(rr) 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニル - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド : (14.9mg、46%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4i、20mg、0.071mmol) および フェニルスルホニルクロリド (18.9mg、0.107mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₉N₂O₂SF₃・HCl として : MH⁺ (-HCl) 計算値 : 421.11975、実測値 : 421.11923。

【0122】

(ss) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド : (15.0mg、44%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4i、20mg、0.071mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (20.8mg、0.107mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₈N₂O₂SF₄・HCl として : MH⁺ (-HCl) 計算値 : 439.11035、実測値 : 439.10807。

【0123】

(tt) 1 - (4 - t - ブチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド : (8.7mg、24%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4i、20mg、0.071mmol) および 4 - t - ブチルフェニルスルホニルクロリド (24.9mg、0.11mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₅H₂₇N₂O₂SF₃・HCl と

10

20

30

40

50

して：MH⁺ (-HCl) 計算値：477.18237、実測値：477.18134。

【0124】

(uu) 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド：(11.5 mg、33%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0.071 mmol) および 4 - クロロフェニルスルホニルクロリド (22.5 mg、0.11 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₈ClF₃N₂O₂S・HCl として：MH⁺ (-HCl) 計算値：455.08078、実測値：455.08266。

【0125】

(vv) 1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド：(22.2 mg、69%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0.071 mmol) および 4 - メトキシフェニルスルホニルクロリド (22.1 mg、0.107 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₁N₂O₃SF₃・HCl として：MH⁺ 計算値：451.13031、実測値：451.13007。

【0126】

(ww) 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド：(14.8 mg、48%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0.071 mmol) および 4 - メチルフェニルスルホニルクロリド (20.4 mg、0.107 mmol) から。HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₁N₂O₂SF₃・HCl として：MH⁺ 計算値：435.13541、実測値：435.13700。

【0127】

(xx) 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(9.3 mg、25%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 e、25.0 mg、0.12 mmol) および塩化ベンゾイル (28 μl、0.24 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₀N₂O として：MH⁺ 計算値：317.16537、実測値：317.16518。

【0128】

(yy) 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(10.9 mg、27%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 e、24.8 mg、0.12 mmol) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (35 μl、0.24 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₂N₂O₂ として：MH⁺ 計算値：347.17596、実測値：347.17819。

【0129】

(zz) 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(8.7 mg、22%)；3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 e、24.8 mg、0.12 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (28 μl、0.24 mmol) から；HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₉N₂O₂F として：MH⁺ 計算値：335.15598、実測値：335.15560。

【0130】

(aaa) 1 - (2 - クロロベンゾイル) - 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール：(12.5 mg、33%)；5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c、25.7 mg、0.083 mmol) および 2 - クロロベンゾイルクロリド (25 μ l、0.20 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₂₉N₂O₂Cl として: MH⁺ 計算値: 449.19958、実測値: 449.19815。

【0131】

(bbb) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (40.1 mg、100%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c、25.7 mg、0.083 mmol) および 2, 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (30 μ l、0.21 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₂₈N₂O₂Cl₂ として: MH⁺ 計算値: 483.16061、実測値: 483.15611。

10

【0132】

(ccc) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (18.7 mg、51%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c、25.6 mg、0.082 mmol) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (30 μ l、0.20 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₈H₃₂N₂O₃ として: MH⁺ 計算値: 445.24911、実測値: 445.25149。

20

【0133】

(ddd) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (3, 4 - メチレンジオキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (19.0 mg、50%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c、25.6 mg、0.082 mmol) および 3, 4 - メチレンジオキシベンゾイルクロリド (37 mg、0.20 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₈H₃₀N₂O₄ として: MH⁺ 計算値: 459.22839、実測値: 459.22911。

【0134】

(eee) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (24.0 mg、68%); 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 c、25.6 mg、0.082 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (25 μ l、0.21 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₂₉N₂O₂F として: MH⁺ 計算値: 433.22913、実測値: 433.22733。

30

【0135】

(fff) 1 - ベンゾイル - 6 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (23.2 mg、68%); 6 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 f、25.0 mg、0.086 mmol) および塩化ベンゾイル (20 μ l、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₉N₂OBr として: MH⁺ 計算値: 395.07590、実測値: 395.07848。

40

【0136】

(ggg) 6 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (17.4 mg、48%); 6 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 f、25.0 mg、0.086 mmol) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (26 μ l、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₂₁O₂N₂Br として: MH⁺ 計算値: 425.08646、実測値: 425.0829

50

2。

【0137】

(hhh) 6 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール: (24.7 mg、69%) ; 6 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 f、24.9 mg、0.086 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (20.5 μl、0.17 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₈N₂OBrF として: MH⁺ 計算値: 413.06647、実測値: 413.06465。

【0138】

(iii) 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - (2 - チオフェンカルボニル) インドール: (13.5 mg、30%) ; 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 b、30.9 mg、0.134 mmol) および 2 - チオフェンカルボニルクロリド (23.6 mg、0.16 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₁₉H₁₈N₂O₂SF として: MH⁺ 計算値: 341.11240、実測値: 341.11120。

【0139】

(jjj) 1 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドールヒドロクロリド: (20 mg、59%) ; 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1H - インドール (実施例 4 d、25 mg、0.1 mmol) および 塩化ベンゾイル (21.1 mg、0.15 mmol) から; 融点 256 ~ 7、HRMS - FAB⁺、C₂₁H₁₉N₂OCl · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 351.1264、実測値: 351.12595。

【0140】

(kkk) 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール: (9.3 mg、32%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4 h、20 mg、0.068 mmol) および 塩化ベンゾイル (15.0 mg、0.107 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₉N₂O₂F₃ として: MH⁺ 計算値: 401.14767、実測値: 401.14761。

【0141】

(lll) 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール: (19.2 mg、59%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4 h、20 mg、0.068 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (17.0 mg、0.107 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₈N₂O₂F₄ · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 419.13828、実測値: 419.13870。

【0142】

(mmm) 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール: (22.2 mg、67%) ; 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1H - インドール (実施例 4 h、20 mg、0.068 mmol) および 4 - メトキシベンゾイルクロリド (18.3 mg、0.107 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₃H₂₁N₂O₃F₃ · HCl として: MH⁺ (-HCl) 計算値: 431.15826、実測値: 431.15694。

【0143】

(nnn) 1 - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 -

10

20

30

40

50

テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシインドール : (14 . 3 mg、43%) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール (実施例 4 h、20 mg、0 . 068 mmol) および 2 , 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (22 . 4 mg、0 . 107 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₇N₂O₂ClF₃として : MH⁺計算値 : 469 . 06973、実測値 : 469 . 07199。

【0144】

(ooo) 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドールヒドロクロリド : (20 . 3 mg、74%) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0 . 071 mmol) および塩化ベンゾイル (15 . 0 mg、0 . 107 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₉N₂OF₃として : MH⁺計算値 : 385 . 15277、実測値 : 385 . 15480。

10

【0145】

(ppp) 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール : (22 . 8 mg、79%) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0 . 071 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (17 . 0 mg、0 . 107 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₈N₂OF₄として : MH⁺ (- HCl) 計算値 : 403 . 14344、実測値 : 403 . 14104。

20

【0146】

(qqq) 1 - (2 , 6 - ジクロロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチルインドール : (25 . 2 mg、78%) ; 3 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール (実施例 4 i、20 mg、0 . 071 mmol)、2 , 6 - ジクロロベンゾイルクロリド (18 . 3 mg、0 . 107 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₂H₁₈N₂OCl₂F₃として : MH⁺ (- HCl) 計算値 : 453 . 07483、実測値 : 453 . 07779。

30

【0147】

(rrr) 5 - シクロヘキシルオキシ - 1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール (12 . 0 mg、51%) ; 5 - シクロヘキシルオキシ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 a、15 . 7 mg、0 . 05 mmol) および 4 - メチルフェニルスルホニルクロリド (50 mg、0 . 26 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₇H₃₄N₂O₃Sとして : MH⁺計算値 : 467 . 23685、実測値 : 467 . 23882。

【0148】

(sss) 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール : (24 . 2 mg、62%) ; 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 e、25 mg、0 . 1 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (26 . 4 mg、0 . 15 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₁N₂O₂SClとして : MH⁺ (- HCl) 計算値 : 389 . 10904、実測値 : 389 . 11246。

40

【0149】

(ttt) 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール : (18 . 4 mg、45%) ; 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 e、25 mg、0 . 1 mmol) および 4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド (29 . 2 mg、0 . 15 mmol) から ; HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₀N₂O₂SClFとして : MH⁺計算値 : 40

50

7.09964、実測値：407.09685。

【0150】

(uuu) 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール：(23.9 mg、67%)；3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5d、21.5 mg、0.1 mmol)およびフェニルスルホニルクロリド(26.4 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₂N₂O₂Sとして：MH⁺計算値：355.14807、実測値：355.15074。

【0151】

(vvv) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール：(17.0 mg、46%)；3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5d、21.5 mg、0.1 mmol)および4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド(29.2 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₁N₂O₂SFとして：MH⁺計算値：373.13861、実測値：373.13669。

10

【0152】

(www) 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール：(35.9 mg、92%)；6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5b、25 mg、0.1 mmol)およびフェニルスルホニルクロリド(26.4 mg、0.15 mmol)から、HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₁N₂O₂SClとして：MH⁺計算値：389.10904、実測値：389.11055。

20

【0153】

(xxx) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール：(26.8 mg、65%)；6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5b、25 mg、0.10 mmol)および4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド(29.2 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₀N₂O₂SClFとして：MH⁺計算値：407.09964、実測値：407.09929。

【0154】

(yyy) 5 - フルオロ - 1 - フェニルスルホニル - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール：(27.3 mg、73%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5c、25 mg、0.1 mmol)およびフェニルスルホニルクロリド(26.4 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₁N₂O₂SFとして：MH⁺計算値：373.13861、実測値：373.13569。

30

【0155】

(zzz) 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール：(22.6 mg、58%)；5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5c、25 mg、0.1 mmol)および4 - フルオロフェニルスルホニルクロリド(29.2 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₀H₂₀N₂O₂SF₂として：MH⁺計算値：391.12918、実測値：391.12926。

40

【0156】

(ab) 1 - ベンゾイル - 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール：(23.0 mg、65%)；5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール(実施例5e、25 mg、0.10 mmol)および塩化ベンゾイル(21.1 mg、0.15 mmol)から；HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₁N₂OClとして：MH⁺計算値：353.14206、実測値：353.14033。

【0157】

(ac) 5 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリ

50

ジニル) インドール: (22.5 mg, 61%); 5 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 e、25 mg、0.10 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (23.8 mg、0.15 mmol) から、HRMS - FAB⁺; C₂₁H₂₀N₂OClF として: MH⁺ 計算値: 371.13263、実測値: 371.13063。

【0158】

(ad) 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (28.1 mg, 88%); 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 d、21.5 mg、0.10 mmol) および塩化ベンゾイル (21.1 mg、0.15 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₁N₂O として: MH⁺ 計算値: 319.18103、実測値: 319.18293。

10

【0159】

(ae) 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (27.2 mg, 81%); 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 d、21.5 mg、0.10 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (23.8 mg、0.15 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₁N₂O₂F として: MH⁺ 計算値: 337.17163、実測値: 337.17162。

【0160】

(af) 1 - ベンゾイル - 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (25.4 mg, 72%); 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 b、25 mg、0.10 mmol) および塩化ベンゾイル (21.1 mg、0.15 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₁ClN₂O として: MH⁺ 計算値: 353.14206、実測値: 353.13873。

20

【0161】

(ag) 6 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (21.8 mg, 60%); 6 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 b、25 mg、0.10 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (23.8 mg、0.15 mmol) から、HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₀N₂OClF として: MH⁺ 計算値: 371.13263、実測値: 371.13266。

30

【0162】

(ah) 1 - ベンゾイル - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (24.0 mg, 71%); 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 c、23.0 mg、0.10 mmol) および塩化ベンゾイル (21.1 mg、0.15 mmol) から; HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₁N₂O₂F として: MH⁺ 計算値: 337.17163、実測値: 337.16994。

【0163】

(ai) 1 - (4 - フルオロベンゾイル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) インドール: (25.1 mg, 71%); 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1 H - インドール (実施例 5 c、23.0 mg、0.10 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (23.8 mg、0.15 mmol) から、HRMS - FAB⁺、C₂₁H₂₀N₂O₂F₂ として: MH⁺ 計算値: 355.16220、実測値: 355.16313。

40

【0164】

(aj) 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 - フェニルスルホニルインドール: (8.5 mg, 54%); 室温下、1 M の NaN(TMS)₂ (60 μl、0.06 mmol) を用いて、THF 0.5 ml 中で 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol) およびフェニルスルホニルクロリド (10.6 mg、0.06 mmol) から;

50

(ak) 5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-(4-メチルフェニルスルホニル)インドール：(8.8 mg、54%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および4-メチルフェニルスルホニルクロリド(11.4 mg、0.06 mmol)から；

(al) 5, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール：(7.6 mg、46.4%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および4-フルオロフェニルスルホニルクロリド(11.7 mg、0.06 mmol)から；

(am) 1-(4-プロモフェニルスルホニル)-5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール：(8.7 mg、48%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および4-プロモフェニルスルホニルクロリド(15.3 mg、0.06 mmol)から；

(an) 1-(4-クロロフェニルスルホニル)-5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール：(6.7 mg、39%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および4-クロロフェニルスルホニルクロリド(12.7 mg、0.06 mmol)から；

(ao) 5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-(1-ナフチルスルホニル)インドール：(9.2 mg、52%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および1-ナフタレンスルホニルクロリド(13.6 mg、0.06 mmol)から；

(ap) 5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-(2-ナフチルスルホニル)インドール：(5.1 mg、29%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および2-ナフタレンスルホニルクロリド(13.6 mg、0.06 mmol)から；

(aq) 5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)スルホニルインドール：(5.7 mg、33%)；1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0.5 ml 中で5, 7-ジフルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1H-インドール(実施例 4 g、10 mg、0.04 mmol)および2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルクロリド(13.1 mg、0.06 mmol)から；

(ar) 5, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロベンゾイル)-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)インドール：(6.3 mg、42%)；室温下、1MのNaN(TMS)₂(60 μl、0.06 mmol)を用いて、THF 0

10

20

30

40

50

．5 ml 中で5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 g, 10 mg, 0.04 mmol) および 4 - フルオロベンゾイルクロリド (9.5 mg, 0.06 mmol) から ;

(as) 1 - (2, 5 - ジクロロベンゾイル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール : (5.6 mg, 33 %) ; 室温下、1 M の $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (60 μl , 0.06 mmol) と共に、THF 0.5 ml 中で5, 7 - ジフルオロ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 1 H - インドール (実施例 4 g, 10 mg, 0.04 mmol) および 2, 5 - ジクロロベンゾイルクロリド (12.6 mg, 0.06 mmol) から。

【 0 1 6 5 】

実施例 8 : 1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - ビニルインドール

1 - ベンゾイル - 5 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) インドール (実施例 6 d) の DMF 溶液にトリブチルビニルスタナンを加え、反応混合物を 100 ° で一晩加熱した。この混合物を酢酸エチルおよび水で分離し、水および食塩水で順次洗浄し、炭酸ナトリウム上で乾燥した。フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、2 M メタノール性アンモニアのジクロロメタン中 5 % 溶液) に付し、1 - ベンゾイル - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 4 - ピリジニル) - 5 - ビニルインドールを得た。

【 0 1 6 6 】

実施例 13 : 5 - HT₆ 受容体に対する結合親和性

5 - HT₆ を特異的に受容するタイプの細胞 (ヒト 5 - HT₆ 受容体のクローニングおよびキャラクタリゼーションについては、コーヘン (Kohen) ら、J. Neurochemistry, 66, 1996 : 47 ~ 56 参照) を用いて、本発明の化合物すべてについて評価を実施した。このアッセイプロトコールには、通常、5 - HT₆ 受容体を発現する細胞から調製された膜を ³H - LSD とインキュベートすることが含まれる。放射性リガンドおよび組み換え細胞から調製した膜のホモジネートを用いて漸増濃度の試験化合物とインキュベートした。37 ° で 60 分間インキュベートした後、吸引る過によってインキュベートを停止した。ろ紙を緩衝液で洗浄し、液体シンチレーションスペクトロメトリーを用いてろ紙の放射能を計測した。このデータをコンピュータ支援解析することにより試験化合物の 5 - HT₆ 受容体に対する親和性を決定し、また、この受容体に対する放射性リガンドの結合を 50 % 阻害するのに必要な化合物の量を決定した。10⁻¹¹ M から 10⁻⁵ M の濃度の試験化合物について評価を行った。比較のため、クロザピンの 5 - HT₆ 受容体に対する親和性 (K_i 約 3 nM) を標準として用いた。本発明の化合物はすべてヒト 5 - HT₆ 受容体に対する親和性を示し、その K_i は 1000 nM 以下であった。好ましい化合物は、実施例 6 b、6 c、6 f、6 g、7 a、7 b、7 c、7 d、7 e、7 f、7 g、7 i、7 j、7 l、7 m、7 b b、7 c c、7 d d、7 g g、7 i i、7 j j、7 k k、7 o o、7 p p、7 r r、7 v v、7 w w、7 a a a、7 j j j、7 q q q、7 u u u、7 a j、7 a k、7 a m、7 a n、7 a o、7 a p、7 a r、および 7 a s の化合物であり、これらは K_i が 50 nM 以下であった。特に好ましい化合物は、実施例 6 b、6 c、6 f、7 a、7 c、7 b b、7 c c、7 d d、7 g g、7 i i、7 j j、7 k k、7 o o、7 p p、7 r r、7 a a a、7 a j、7 a k、7 a m、7 a n、7 a o、7 a p、および 7 a r の化合物であり、これらは K_i が 5 nM 以下であった。さらに本発明の化合物は、ヒト 5 - HT_{2c} および 5 - HT₇ 受容体よりも 5 - HT₆ 受容体に選択的に結合する。より正確には、本発明の化合物は、ヒト 5 - HT_{2c} および 5 - HT₇ 受容体に比べて少なくとも 2 倍の親和性で 5 - HT₆ 受容体に結合する。好ましい化合物、例えば、実施例 6 b、6 g、7 i、7 m、7 b b、7 d d、7 g g、7 h h、および 7 i i の化合物は、ヒト 5 - HT_{2c} および 5 - HT₇ 受容体に比べて少なくとも 60 倍の親和性で 5 - HT₆ 受容体に結合する。より好ましい化合物、例えば、実施例 7 m、7 g g、および 7 i i の化合物は、ヒト 5 - HT_{2c} および 5 - HT₇ 受容体に比べて少なくと

10

20

30

40

50

も300倍の親和性で5-HT₆受容体に結合する。

【0167】

実施例14：ヒト5-HT₆受容体のcAMP応答に対する化合物の効果

安定にトランスフェクトされたHEK293細胞中のcAMP蓄積に対する化合物の効果について試験を行い、それによってヒト5-HT₆受容体に対する化合物のアンタゴニスト(アゴニスト)性を決定した。

【0168】

ヒト5-HT₆受容体にアゴニストが結合するとアデニルシクラーゼ活性が上昇する。アゴニストである化合物はcAMP産生を増加させ、アンタゴニストである化合物はアゴニストの作用を遮断することとなる。

10

【0169】

細胞アッセイ：ヒト5-HT₆受容体をクローニングし、HEK293細胞中で安定に発現させた。この細胞を、6穴プレート内の、10%ウシ胎仔血清(FCS)および500 μg/mlのG418を含むDMEM/F12培地中に加え、37°CのCO₂インキュベーター内でインキュベートした。実験開始前に、細胞は約70%の集密度まで生育させた。

【0170】

実験当日に培地を取り除き、無血清培地(SFM)で細胞を1回洗浄した。SFM+IBMX培地2mlを加え、37°Cで10分間インキュベートした。培地を取り除き、様々な化合物を含む未使用のSFM+IBMX培地およびセロトニン(アンタゴニストとして) 1 μMを適切なウエルに加えた後、30分間インキュベートした。インキュベート後、培地を取り除き、PBS(リン酸緩衝の生理食塩水)1mlで細胞を1回洗浄した。各ウエルを1mlの95%冷エタノール-5mM EDTA(2:1)5mMを用いて4°Cで1時間処理した。次いで、細胞を擦り落としてエップンドルフチューブに移した。このチューブを4°Cで5分間遠心分離にかけ、上澄液をアッセイ時まで4°Cで保存した。

20

【0171】

cAMP測定：Amersham Biotrak cAMP EIAキット(Amersham RPN 225)を用いてEIA(酵素免疫アッセイ)を行いcAMP含有量を測定した。キットの説明にある手順を用いた。簡潔には、抗cAMP抗体の結合部位に対する、非標識のcAMPと固定量のペルオキシダーゼ標識したcAMPとの競合によりcAMPを測定する。抗体は、二次抗体で予め被覆したポリスチレン製マイクロタイターウエル上に固定する。抗血清(100 μl)を用いて4°Cで2時間、前インキュベートした試料(100 μl)に、ペルオキシダーゼ標識したcAMPを50 μlを加えることによって反応を開始する。4°Cで1時間インキュベートした後、結合していないリガンドを通常の洗浄操作により除去する。次いで、酵素基質であるテトラメチルベンジジン(TMB)を加え、室温で60分間インキュベートを行う。1.0M硫酸を100 μl加えることにより反応を停止し、30分以内にマイクロタイタープレート分光光度計を用いてその呈色を450nmで測定する。

30

【0172】

上述のアッセイによって試験を行った本発明の化合物はいずれもアンタゴニストであることが判明した。本発明の化合物のアンタゴニストとしての効力は、セロトニン刺激によるcAMP応答を50%阻害する濃度である、EC₅₀によって表される。

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | |
|-------------------------|---------------------|
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | A 6 1 P 25/18 |
| 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 |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
- (74)代理人 100128646
弁理士 小林 恒夫
- (72)発明者 スラシー, アブデルマリク
カナダ . エル 5 エヌ 5 ジー 4 オンタリオ, ミッシソウガ, キャンボーン クレッセント 3 2
3 7
- (72)発明者 エドワーズ, ルイス
カナダ . エル 5 エッチ 2 シー 6 オンタリオ, ミッシソウガ, フロント ストリート エス .
3 5 ナンバー 2 0 0 8
- (72)発明者 オブライエン, アン
カナダ . エム 6 ピー 1 イー 2 オンタリオ, アッパー トロント, グレンレイク アヴェニュー
2 9
- (72)発明者 シン, タオ
カナダ . エム 3 ジェイ 2 ヴィ 1 オンタリオ, ノース ヨーク, ファウンテンヘッド ロード
4 0, アパートメント 1 2 1 1
- (72)発明者 テヒム, アショック
カナダ . エル 5 エヌ 7 エッチ 1 オンタリオ, ミッシソウガ, サンドハ - スト ドライヴ 7 1
6 8

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 4 7 3 0 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)