

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-537229

(P2007-537229A)

(43) 公表日 平成19年12月20日(2007.12.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	4 C 2 0 4
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

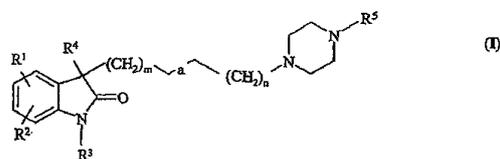
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-512537 (P2007-512537)	(71) 出願人 506308688 エギシュ チョチセルチャール エンニュ ・エル・テー ハンガリー国 ハー-1106 ブダペス ト ケレストゥリ ウート 30-38
(86) (22) 出願日 平成17年5月11日 (2005.5.11)	(74) 代理人 100060759 弁理士 竹沢 荘一
(85) 翻訳文提出日 平成18年12月11日 (2006.12.11)	(74) 代理人 100087893 弁理士 中馬 典嗣
(86) 国際出願番号 PCT/HU2005/000052	(72) 発明者 バラージュ ヴォルク ハンガリー国 ハー-1165 ブダペス ト アトラス ウツァ 34
(87) 国際公開番号 W02005/109987	(72) 発明者 ヨージェフ バルコーツイ ハンガリー国 ハー-1016 ブダペス ト シロム ウツァ 4-6
(87) 国際公開日 平成17年11月24日 (2005.11.24)	最終頁に続く
(31) 優先権主張番号 P0400957	
(32) 優先日 平成16年5月11日 (2004.5.11)	
(33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)	
(31) 優先権主張番号 P0500464	
(32) 優先日 平成17年5月5日 (2005.5.5)	
(33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)	

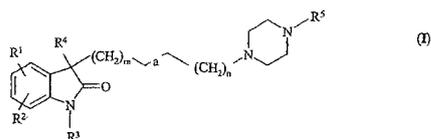
(54) 【発明の名称】 ジアルキルオキシインドールの新規なピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、中枢神経系、胃腸系、および心血管系の疾患を治療または予防するのに使用される一般式 (I) で表される新規な 3, 3 - 二置換インドール-2 - オン誘導体および薬理上許容されるそれらの酸付加塩に関する。



【化 1】



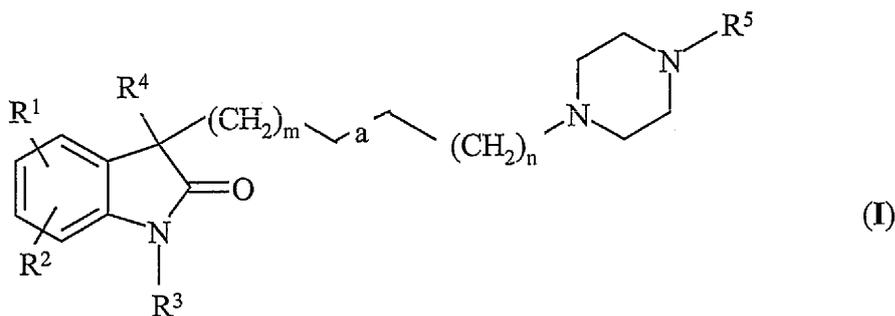
「R¹は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；R²は、水素又はハロゲン；R³は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；R⁴は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；R⁵は、一般式 (II a) 又は (II b) で表される基「Q 及び W は

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される 3,3 - ジアルキルインドール - 2 - オン誘導体、および薬理的に許容されるその酸付加塩：

【化 1】



10

R¹は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；

R²は、水素又はハロゲン；

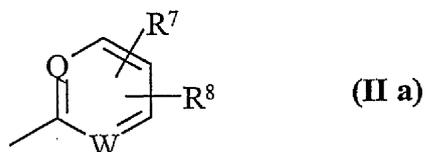
R³は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R⁴は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R⁵は、一般式 (II a) 又は (II b) で表される基、

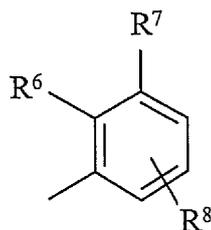
20

【化 2 a】



30

【化 2 b】



(II b)

10

「 Q 及び W は、それぞれ、窒素又は C H ; R⁶、 R⁷ 及び R⁸、 は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル又はアルコキシ ; 又は R⁶ と R⁷ は、一緒になってエチレンジオキシを形成する ;

m は、 0 , 1 又は 2 ;

20

n は、 0 , 1 又は 2 ;

a は、単、 2 重、 又は 3 重結合を表す。 」

【請求項 2】

一般式 (I) で表される 3 , 3 - ジアルキルインドール - 2 - オン - 誘導体、 および薬理的に許容されるその酸付加塩 :

「 R¹ は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド ;

R² は、水素又はハロゲン ; R³ は、水素 ; R⁴ は、エチル又は 2 - メチル - プロピル ;

R⁵ は、一般式 (I I a) 又は (I I b) で表される基、 R⁶、 R⁷ 及び R⁸、 は、それぞれ、水素、ハロゲン、又は炭素原子数が 1 - 7 個のアルコキシ ; 又は R⁶ と R⁷ は、一緒になってエチレンジオキシを形成する ;

30

m は、 0 又は 1 ;

n は、 1 ;

a は、単結合を表す。 」

【請求項 3】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

40

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラ

50

ジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - イソブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン; および 3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オンから成る群から選択された化合物、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 4】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 5】

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

10

【請求項 6】

5、7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 7】

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

20

【請求項 8】

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 9】

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 10】

3 - { 4 - [4 - (2、3 - ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

30

【請求項 11】

3 - { 4 - [4 - (2、3 - ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 3 - イソブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 12】

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

40

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載した一般式 (I) の化合物又はそれらと 1 種以上の担体又は助剤との混合物としての薬理的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 13 に記載した医薬組成物の、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療、又は予防薬としての用法。。

【請求項 15】

50

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド ; 3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、又はそれらと 1 種以上の担体又は助剤との混合物としての薬理的に許容される塩を活性成分として含む請求項 1 3 又は 1 4 に記載した医薬組成物。

10

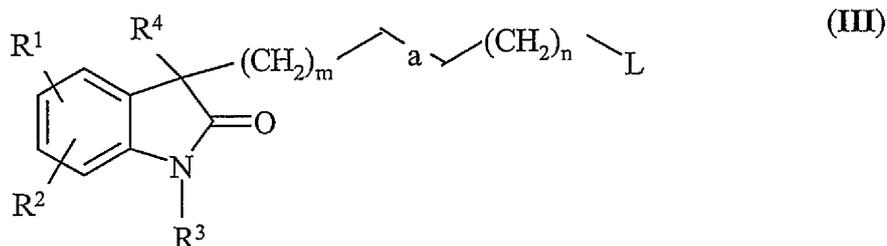
【請求項 1 6】

請求項 1 に規定した化合物を製造する方法であって：

20

(a) 一般式 (I I I) の化合物；

【化 3】

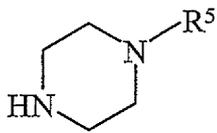


30

「 R¹、R²、R³及びR⁴、m、n及びnは、前記定義した通り、Lは残留基」と、一般式 (I V) のピペラジン誘導体；

40

【化 4】

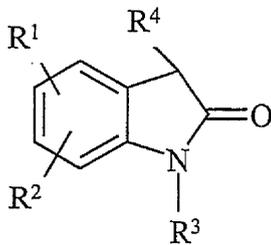


(IV)

10

「R⁵は前記定義通り」を、酸結合剤の存在下で反応させること；
 (b) 一般式(VI)の化合物；

【化 5】



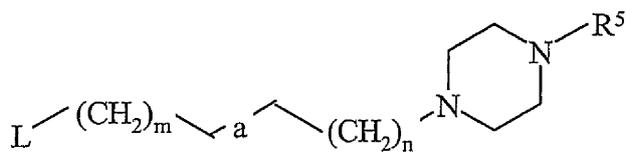
(VI)

20

30

「R¹、R²、R³及びR⁴は、前記定義した通り」と；
 一般式(VII)の化合物；

【化 6】



(VII)

40

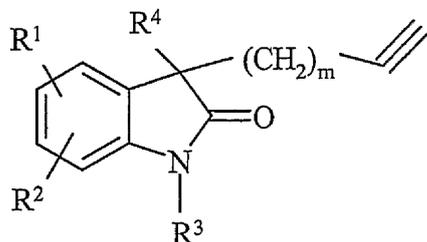
50

「 m 、及び n は、前記定義した通り、 a は、単、2重、又は3重結合を表す、 L は残留基」を強塩基の存在下で反応させること；又は、

(c) 一般式(I)の化合物；

「 n は1及び a は、3重結合」の化合物を製造するために、
一般式(VIII)の化合物；

【化7】



(VIII)

10

「 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 及び m は、前記定義した通り」をホルムアルデヒドと反応させ、生成された一般式(III)の化合物「 L は、ヒドロキシ基」を一般式(III)の化合物「 L は、ハロゲン原子又はアリールスルホキシ又はアルキルスルホニルオキシ基」に変換し、生成された一般式(III)の化合物「 a は、3重結合、 n 、は1」を、一般式(IV)の化合物と強塩基の存在下で反応させること；又は

20

(d) 一般式(I)の化合物；「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義した通り、 a は、単結合又は2重結合である」を製造するために、対応する一般式(I)の化合物「 a は、3重結合である」を還元すること；或いは

(e) 一般式(I)の化合物「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義した通り、 a は、単結合である」を製造するために、対応する一般式(I)の化合物「 a は、2重結合又は3重結合である」を還元すること；

30

そして所望により、 R^2 位に水素を含む生成物をハロゲン化するか、その塩から自由塩基を遊離させるか、若しくはそれを有機酸又は無機酸で薬理的に許容される酸付加塩に変換することを含む

【請求項17】

請求項1～12のいずれか1項に記載された一般式(I)の化合物の医薬を製造するための使用。

【請求項18】

請求項1～12のいずれか1項に記載された一般式(I)の化合物又はそれらと薬理的に許容される塩を、医薬担体及び所望により他の助剤と混合し、得た混合物を溶解し、ゼラチン状にすることを含む、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療又は予防するのに適した医薬を製造する方法。

40

【請求項19】

一般式(I)の化合物、又はそれらと薬理的に許容される有機又は無機酸塩を含む医薬組成物の有効量を治療を必要とする患者に投与することを含む、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療又は予防する方法。

【請求項20】

50

一般式 (I I I) の化合物、又はその酸付加塩；

「 R¹ は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド； R² は、水素又はハロゲン； R³ は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R⁴ は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル； L は、残留基； m 及び n は、0 , 1 又は 2 ； a は、単、2 重、又は 3 重結合を表す。」

【請求項 2 1】

一般式 (V) の化合物と、一般式 (V I) の化合物を強塩基の存在下で反応させることを含む、一般式 (I I I) の化合物「全置換基は、前記定義した通り」を製造する方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

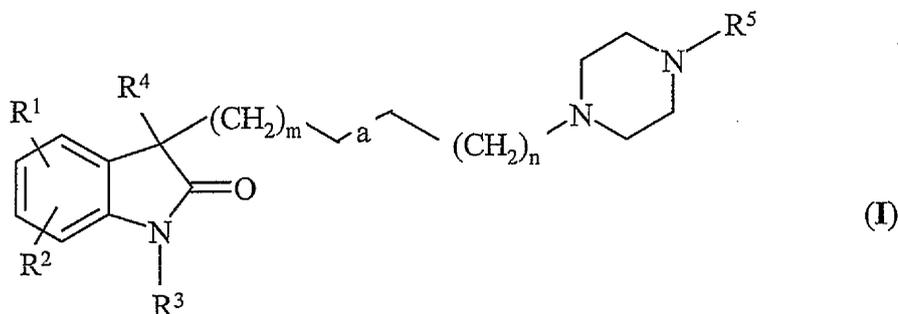
本発明は、新規な 3 , 3 - 2 置換インドール - 2 - オン誘導体、その製造方法、インドール - 2 - オン誘導体を含む医薬組成物、および該化合物を使用して疾病を治療する用法に関する。

【0002】

より詳細には、本発明は、一般式 (I) で表される新規な 3 , 3 - 2 置換インドール - 2 - オン誘導体、およびその薬理的に許容されるそれらの酸付加塩に関する。

【化 1】

20



30

「 R¹ は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；

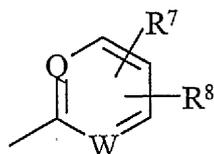
R² は、水素又はハロゲン；

R³ は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル； 40

R⁴ は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R⁵ は、一般式 (I I a) 又は (I I b)、

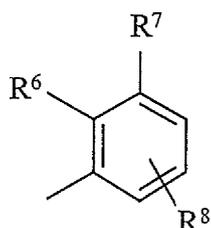
【化 2 a】



(II a)

10

【化 2 b】



(II b)

20

30

「Q及びWは、それぞれ、窒素又はCH；

R⁶、R⁷及びR⁸、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が1-7個のアルキル又はアルコキシ、又は、R⁶とR⁷は、一緒になってエチレンジオキシを形成する；mは0, 1又は2；nは0, 1又は2である。」

【背景技術】

【0003】

米国特許第4,452,808号は、選択的D₂レセプタを有する4-アミノアルキル-インドール-2-オン誘導体を開示している。これらの化合物は、高血圧症の治療に使用することができる。この特許が開示する化合物の一つ、即ち、4-[2-(ジーN-プロピルアミノ)エチル]-2(3H)インドールは、パーキンソン病の臨床治療に使用されている。

40

【0004】

ヨーロッパ特許第281,309号は、5位にアリールピペラジニル-アルキル置換基を有しているインドール-2-オン誘導体を開示している。これは、精神病治療に使用することができる。この特許が開示する化合物の一つ、即ち、5-[2-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペジニル]-エチル]-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンは、D₂, 5-HT_{1A}と5-HT₂レセプタとの相互作用によってその活性を示し、抗精神剤として臨床治療に使用されている。

【0005】

50

ヨーロッパ特許第376,607号は、3位がアルキルピペラジニルで置換されたインドール-2-オン誘導体を開示している。これは、5-HT_{1A}レセプタにその活性を示していて、中枢神経症の治療に使用されている。

【0006】

国際特許出願をW098/008816は、3位に、置換されたアルキルピペラジニル、置換されたアルキルピペリジニル、又はアルキルシクロヘキシル基を有するインドール-2-オン誘導体を開示している。これらの化合物は、精神病治療活性がある。

【0007】

20世紀に入って、技術や社会が加速的に発展して、人は、無理に環境に適応させなければならなくなってきた。このために、悪くすると、適応障害をおこすことがある。適応障害は、不安緩解剤症候群、ストレス障害、抑鬱症、精神分裂病、感覚組織障害、胃腸障害、心臓欠陥障害、腎臓障害等の精神又は精神身体組織に障害もたらす大きなリスクを含んでいる。

10

【0008】

上述した臨床障害を治療するために、ベンゾジアゼピン系(たとえば、ジアゼパン)又は中枢5-HT_{1A}レセプタ(たとえば、ブスピロン、ジプラシドン)に対して活性を示す広範な医薬が適用されてきた。精神身体障害の場合、不安緩解剤症候治療には、抗高血圧性(一又は2レセプタに対する活性)又は抗潰瘍(H₁-レセプタアンタゴニスト)活性を有する医薬を投与することが多い。

【0009】

しかしながら、ベンゾジアゼピンタイプの不安緩解剤は、好ましくない副作用を伴う。それらは、強度の鎮静剤活性を有していて、集中力と記憶力を減退させ、かつ筋肉弛緩作用を有している。このような副作用は、患者の生活の質に影響を与える。

20

【0010】

従来から、5-HT_{1A}レセプタに対して活性を示す医薬が治療に使用されてきたが、幾つかの欠点と好ましくない副作用がある。これらの欠点としては、少なくとも10~14日間の治療経過後でなければ、不安緩解効果が現れないことである。その他に、初期投与の後、不安感発生作用が発生する。副作用に関しては、睡眠、傾眠、眩暈、幻覚、頭痛、認識障害又は吐き気が観察されることがある。このような医薬の影響は、患者が彼らの症状が悪化したのは医薬の投与の所為だと考えるので、医師と患者の間の協力関係を非常に困難にする。

30

【0011】

環境に適応する間に発生するストレスの他に、近代社会に起こりがちな問題は、高齢化問題である。近代医学のおかげで、平均寿命が延びたことにより発生する障害、特に、多くの精神疾患が増加している。アルツハイマー疾患、血管性痴呆症、および老人性痴呆症が、社会問題化してきている。

【0012】

老化問題の影響は、聴覚障害にもかなり現れてきている。WHOの統計によると、2001年に2億5000万人が、中或いは強度の聴覚障害者である。45~55才では10%が、65~75才では25%が、老人性聴覚障害であると言える。

40

【0013】

従って、上述した各種の疾患を、効果的、かつ確実に治療することができる新規で効果的な医薬が強く望まれている。

【特許文献1】米国特許第4,452,808号

【特許文献2】ヨーロッパ特許第281,309号

【特許文献3】ヨーロッパ特許第376,607号

【特許文献4】W098/008816号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

50

発明が解決しようとする課題は、5-HT_{1A}レセプタに結合する活性成分に起因する上述した欠点と副作用をもたず、同時に、中枢神経系疾患の治療に使用できる医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、一般式(I)の3,3-ジアルキル-置換インドール-2-オン誘導体が、十分な不安緩解作用を有して、同時に、驚くべきことに、同じような構造の従来の化合物と違って、5-HT_{1A}レセプタに結合しないという知見に基づいている。本発明による化合物は、5-HT_{1A}レセプタに結合する化合物に起因する副作用が無い。その他に、一般式(I)による化合物が5-HT_{2c}と1レセプタにも結合し、ドーパミン放出を誘発するので、かなり広範な疾患の治療に利用できることが分かった。

10

【0016】

本発明により、一般式(I)で表される新規な3,3-2置換インドール-2-オン誘導体、およびその薬理的に許容される酸付加塩が提供される：

「R¹は、水素、ハロゲン、炭素原子数が1-7個のアルキル、又はスルホンアミド；R²は、水素又はハロゲン；R³は、水素、アリアル置換基又は1個又は2個のハロゲン置換基を有していてもよいアリアル置換基を有していてもよい炭素原子数が1-7個のアルキル；R⁴は、炭素原子数が1-7個のアルキル；

R⁵は、一般式(IIa)又は(IIb)、

「Q及びWは、それぞれ、窒素又はCH；R⁶、R⁷及びR⁸、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が1-7個のアルキル又はアルコキシ、又はR⁶とR⁷は、一緒になってエチレンジオキシを形成する；mは、0,1又は2；nは、0,1又は2である。」

20

【0017】

本明細書を通じて使用される学術用語「アルキル」は、炭素原子を1-7、好ましくは1-4個有する直鎖又は有枝鎖飽和炭化水素基、たとえば、メチル、エチル、1-プロピル、n-ブチル、イソブチル、又は第3-ブチル基等を意味する。

【0018】

本明細書を通じて使用される学術用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及び沃素原子で、好ましくは塩素又は臭素である。

30

【0019】

残留基は、アルキルスルホニルオキシ又はアリアルスルホニルオキシ基、たとえば、メチルスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシ基；或いはハロゲン基、好ましくは臭素又は塩素である。

【0020】

学術用語「薬理的に許容される酸付加塩」は、薬理的に許容される有機又は無機酸で形成される一般式(I)の化合物の非毒性塩である。塩を形成するのに適した無機酸は、たとえば、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸又は硝酸である。有機酸としては、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、琥珀酸、酪酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マロン酸、蔞酸、マンデルリン酸、グリコール酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタール酸、又はメタンスルホン酸が使用できる。さらに、炭酸塩又は炭化水素塩も、薬理的に許容される塩として使用できる。

40

【0021】

有効な薬理作用を有する一般式(I)の化合物のサブグループには、下記に定義する化合物およびその薬理的に許容される酸付加塩である：

「R¹は、水素、ハロゲン、炭素原子数が1-7個のアルキル、又はスルホンアミド；R²は、水素又はハロゲン；R³は、水素；R⁴は、エチル-又は2-メチルプロピル；R⁵は、一般式(IIa)又は(IIb)「ここで、Qは窒素及びWはCH基である」；R⁶、R⁷、及びR⁸は、それぞれ、水素、ハロゲン、又は炭素原子数が1-7個のアルコキシ、或いはR⁶及びR⁷は、一緒にエチレンジオキシ基を形成する；mは、0,又は1；aは、単

50

結合；nは、1である。」

【0022】

特に有効な薬理活性を有する一般式(I)の化合物のサブグループには、下記に定義する化合物およびその薬理的に許容される酸付加塩である：

「R¹は、水素又はハロゲン；R²は、水素又はハロゲン；R³は、水素；R⁴は、エチル；R⁵は、一般式(IIa)の基；R⁶、R⁷、及びR⁸は、それぞれ、水素、ハロゲン、又は炭素原子数が1-7個のアルコキシ；mは、1；aは、単結合；nは、1である。」

【0023】

特に好ましい活性を有する一般式(I)の化合物のサブグループには、下記に定義する化合物およびその薬理的に許容される酸付加塩である：

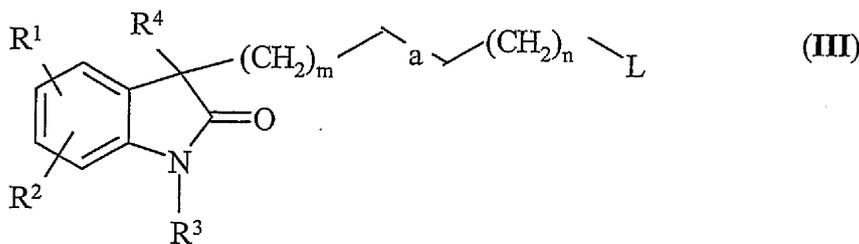
「R¹は、水素、ハロゲン、炭素原子数が1-7個のアルキル、又はスルホンアミド；R²は、水素；R³は、水素；R⁴は、エチル又は2-メチルプロピル；R⁵は、一般式(IIa)の基；R⁶、R⁷、及びR⁸は、それぞれ、水素、ハロゲン、又は炭素原子数が1-7個のアルコキシ、或いはR⁶及びR⁷は、一緒にエチレンジオキシ基を形成する；mは、1；aは、単結合；nは、1である。」

【0024】

さらに、本発明により、一般式(I)で表される化合物及びその薬理的に許容される酸付加塩を製造する方法が提供される。この方法は下記の(a)、(b)、(c)、(d)または(e)を含む：

(a) 一般式(III)の化合物：

【化3】



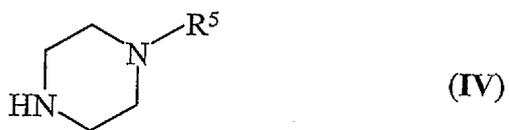
「Lは、残留基、好ましくは、塩素又は臭素、m及びnは、それぞれ、0, 1, 又は2、aは、単結合、2重結合又は3重結合」と、
一般式(IV)のピペラジン誘導体：

10

20

30

【化 4】



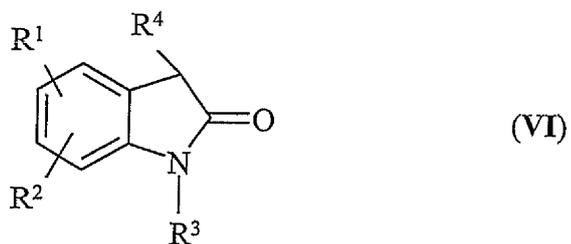
10

「R⁵は、前記定義通り」を、酸結合剤の存在下で反応させること；又は

【0025】

(b) 一般式(VI)の化合物：

【化 5】

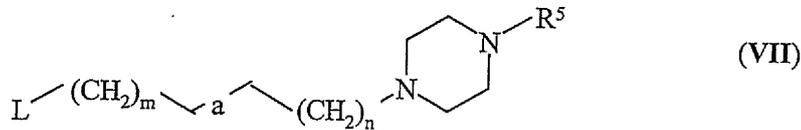


20

30

「R¹、R²、R³及びR⁴は前記定義した通り」と、
一般式(VII)の化合物；

【化6】



10

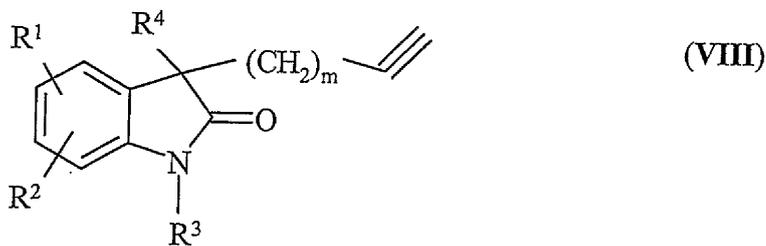
「 m 及び n は、それぞれ、0、1又は2； a は、単結合、2重結合又は3重結合；そして
 L は、残留基、好ましくは、塩素又は臭素」を、強塩基の存在下で反応させること；又は

20

【0026】

(c) 一般式(I)の化合物「 n は1及び a は3重結合」の化合物を製造するために、一
 般式(VIII)の化合物；

【化7】



30

「 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 及び m は、前記定義した通り」をホルムアルデヒドと反応させ、
 生成された一般式(III)の化合物「 L は、ヒドロキシ基」を、一般式(III)の化
 合物「 L は、ハロゲン原子又はアリールスルホキシ又はアルキルスルホニルオキシ基」に
 変換し、生成された一般式(III)の化合物「 a は、3重結合、 n は1」を、一般式(
 IV)の化合物と強塩基の存在下で反応させること；又は

40

【0027】

(d) 一般式(I)の化合物「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義し
 た通り、 a は、単結合又は2重結合である」を製造するために、対応する一般式(I)の
 化合物「 a は、3重結合である」を還元すること；或いは

50

【0028】

(e) 一般式 (I) の化合物「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義した通り、 a は、単結合である」を製造するために、対応する一般式 (I) の化合物「 a は、2重結合又は3重結合である」を還元すること；そして所望により、 R^2 位に水素を含む生成物をハロゲン化するか、その塩から自由塩基を遊離させるか、若しくはそれを有機酸又は無機酸で薬理的に許容される酸付加塩に変換することを含む。

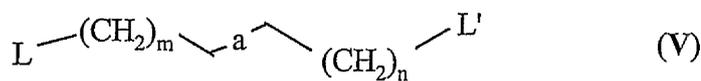
【0029】

一般式 (I) の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、 a 、 m および n は前記定義した通り」は、一般式 (III) の化合物「 $R^1 \sim R^4$ 、 a 、 m および n は、前記定義した通り、 L は残留基」と、一般式 (IV) の化合物「 R^5 は前記定義した通り」を、[Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992, 4-th Edition, vol. Elod(D. Klamann); R. C. Larock: Comprehensive Organic transformations, 2-th edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, 789; D.A. Walsh, Y-H. Chen, J.B. Green, J. C. Nolan, J. M. Yanni J. Med. chem. 1990, 33, 1823-1827] に記載されている当業者に周知の方法で反応させることにより製造される。

【0030】

一般式 (III) の化合物を製造する間、置換基の形成は、上記文献に記載されている方法により任意に実施することができる。一般式 (V) の化合物：

【化8】



20

30

「 L 、 a 、 m および n は、前記定義した通り、 L' は残留基、又は残留基に変換される基」と、一般式 (VI) の化合物「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」と反応させることにより、一般式 (III) の化合物を製造することもできる。この方法は、[Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4-th Edition, vol. V/2b; A.R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1-th Edition, Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4. (ed.: C. W. Bird, G. H. Cheeseman), 98-150 及び 339-366; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 481-513; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597] に記載されている。

【0031】

また、一般式 (I) の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、 a 、 m および n は、前記定義した通り」は、一般式 (VI) の化合物「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」と、一般式 (VII) の化合物「 R^5 、 a 、 m および n は、前記定義した通り、 L は残留基」と、文献 [R. J. Sundberg: The chemistry of indols, Academic Press, New York, 1970, chapter VII; G. M. Karp Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 381-513; A. S. Kende, J. C. Hodges Synth. Common, 1982, 12, 1-10; W. W. Wilkerson, A. A. Kegaye, S. W. Tam J. Med. Chem. 1993, 36, 2899-2907] に記載されている方法に従って反応させて製造することもできる。

40

【0032】

さらに、一般式 (I) の化合物「 $R^1 \sim R^5$ および m は、前記定義した通り、 a は3重結合」は、文献 [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Gerog Thieme Verlag,

50

Stuttgart, 1977, 4-th Edition, vol. V/2a'ed.: E. Muller), 545-549; B. M. Trost, I. Fleming; Comprehensive Organic Syntheses, 1-th Edition, Pergamon Press, Oxford, 1991, vol. 2'ed.: C. H. Heathcock), 893-898; K. Ishizumi, A. Kojima, F. Antoku Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2288-2300]に記載された方法に従って、一般式(V I I I)の化合物「 $R^1 \sim R^4$ およびmは、前記定義した通り」と、ホルムアルデヒドの存在下で、一般式(I V)の化合物「 R^5 は、前記定義した通り」を反応させることによって製造することができる。

【0033】

或る場合には、この反応は、数段階で実行することもできる。即ち、第1段階で、一般式(V I I I)の化合物「 $R^1 \sim R^4$ およびmは前記定義した通り」と、ホルムアルデヒドを反応させ一般式(I I I)の化合物「 $R^1 - R^5$ 及びmは、前記定義した通り、nは1, aは、3重結合、およびLはヒドロキシ基」を製造する。次いで、このようにして得た化合物を、一般式(I V)の化合物と直接反応させるか、或いは前記文献記載の方法により、先ず、L=OH基を一層適した残留基に変換し、次いで、一般式(I V)の化合物と反応させて、一般式(I)「 $R^1 - R^5$ 及びmは、前記定義した通り、aは3重結合、nは1」の化合物を生成する。

【0034】

さらに、一般式(I)の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、mおよびnは、前記定義した通り、aは単重結合」は、文献[Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4-th Edition, vol. I V/1c および I V/1d (ed.:H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms and structure, 4-th Edition, John Willey& Sons, New York, 1992, 771-780]に記載された方法に従って、一般式(I)の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、m及びnは、前記定義した通り、aは3重結合」を還元することによっても製造することができる。

【0035】

さらに、一般式(I)の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、mおよびnは、前記定義した通り、aは単重結合」は、文献[Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, 4-th Edition, vol. I V/1c および I V/1d (ed.:H. Kropf); J. March: Advanced Organic Chemistry, Reactions, mechanisms and structure, 4-th Edition, John Willey& Sons, New York, 1992, 771-780]に記載された方法に従って、一般式(I)の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、m及びnは、前記定義した通り、aは、2重結合」を還元することによっても製造することができる。

【0036】

さらに、一般式(I)の化合物「 $R^1 \sim R^5$ 、a、mおよびnは、前記定義した通り」は、最終反応段階で置換基 $R^1 \sim R^5$ の形成を連続して実施することによっても製造することができる。この場合、生成しようとするものを除いては、全ての置換基が前記定義した通りの一般式(I)の化合物が、出発物質として使用される。置換基の導入及び変換は、[Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 4-th Edition, I V/1a-d; vol.V/2b]に記載された方法に従って、実施される。置換基の導入及び変換の間、保護基の導入又は除去が必要になる。この方法は、T. W. Greene, Protective groups in organic synthesis, John Wiley & Sons, 1981に記載されている。

【0037】

一般式(I V)、(V)及び(V I I)の化合物は、文献に記載されていて公知であり、又は類似の方法で製造することができる。

【0038】

一般式(V I)「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」は、公知の方法で製造され、置換基の形成は任意の連続法により実施される。この方法は、[A. R. Katrizky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1-th Edition Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4(ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98-150 及び339-366; C. Gautier, M. Aletru,

Ph. Bovy Wo 99/62900; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; G. M. Karp Org. Prep.Proc. Int. 1993, 25, 481-513; A. S.Kende, J. C. Hodges Synth. Common, 1982, 12, 1-10]に記載されている。

【0039】

一般式(VIII)「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り、 m は、1, 2又は3」の化合物を製造する間に、置換基 $R^1 \sim R^4$ 及び $-(CH_2)_m-C$ CHの導入する方法は、文献[A. R. Katritzky, Ch. W. Rees: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1-th Edition Pergamon, Oxford, 1984, vol. 4(ed.: C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman), 98-150 及び339-366; C. Gautier, M. Aletru, Ph. Bovy Wo 99/62900; B. Volk, T. Mezei, Gy. Simig Synthesis 2002, 595-597; G. M. Karp Org. Prep.Proc.Int.1993, 25, 481-513; A. S.Kende, J. C. Hodges Synth.Common, 1982, 12, 1-10]に記載されている方法に従って、連続法で実施することができる。一般式(VIII)「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」の化合物は、好ましくは、一般式(VI)「 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」の化合物を、一般式(IX)「 m は、1, 2又は3、 L は、残留基、 $R^1 \sim R^4$ は前記定義した通り」の化合物でアルコキシ化することによって製造される。この方法は文献記載により公知である。

【0040】

本発明により製造された一般式(I)の化合物は、文献記載の公知の方法により、それらの塩から遊離または変換されて薬理的に許容される酸付加塩にされる。

【0041】

さらに、本発明により、一般式(I)の化合物を活性成分として含有する医薬組生物又は1種以上の担体または助剤と混合した薬理的に許容される医薬組生物が提供される。

【0042】

本発明による医薬組生物は、通常、0.1~95質量%、好ましくは1~50質量%、特に好ましくは5~30質量%の活性成分を含有している。

【0043】

本発明による医薬組生物は、経口投与(たとえば、粉末、錠剤、被覆錠剤、カプセル、マイクロカプセル、ピル、溶液、サスペンション、又はエマルション)、非経口投与(たとえば、静脈注射溶液、筋肉注射、皮下注射又は腹腔用)、肛門(たとえば、座薬)、経皮投与(たとえば、プラスター)又は局所投与(たとえば、軟膏又はプラスター)、又は埋め込み投与に適している。本発明による固体、軟質又は液体医薬組成物は、医薬産業界に通常の方法によって製造される。

【0044】

一般式(I)の化合物を活性成分として含有する経口投与用固体医薬組生物又は薬理的に許容されるそれらの酸付加塩は、充填剤又は担体(たとえば、ラクトース、グルコース、スターチ、リン酸カリウム、微結晶セルロース)、結合剤(たとえば、ゼラチン、ソルバイト、ポリビニルピロリドン)、崩壊剤(たとえば、クロスカメロース、ナトリウムカルピキシメチルセルロース、クロスポビドン)、製錠助剤(たとえば、マグネシウムステアレート、タルク、ポリエチレングリコール、珪酸、2酸化珪素)及び界面活性剤(たとえば、ソチウムラウリルサルフェート)を含んでいる。

【0045】

一般式(I)の化合物を活性成分として含有する経口投与用液体医薬組生物は、溶液、サスペンション、又はエマルションである。このような組成物は、懸濁剤(たとえば、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース)、乳化剤(たとえば、ソルビタンモノオレエート)、溶剤(たとえば、水、オイル、グリセロール、プロピレングリコール、エタノール)、緩衝剤(たとえば、アセテート、ホスフェート、チトレート)、及び防腐剤を含む。

【0046】

非経口投与用液体組成物は、通常、溶剤、緩衝剤及び防腐剤を含んでいてもよい生理食塩水溶液である。

【0047】

座薬のように、一般式(I)の化合物を活性成分として含有するソフト医薬組生物又は

薬理的に許容されるそれらの酸付加塩は、座薬の基本成分（たとえば、ポリエチレングルコール又はココアバター）に均一に分散された活性成分を含む。

【0048】

さらに、本発明により、一般式（I）のインドール-2-オン誘導体又は薬理的に許容されるそれらの酸付加塩を使用して、不安症候群、特に、慢性不安症、パニック症、脅迫症、社会恐怖症、臨場恐怖症、特殊状況恐怖症、外傷後ストレス症、外傷後記憶減退症、認識減退症、中枢神経系組織の性減退症、抑鬱症、分裂病、胃腸障害及び心臓血管障害の治療又は予防に適した医薬組成物が提供される。

【0049】

本発明による医薬組成物は、医薬産業界に周知の方法で製造される。活性成分が薬理的に許容される固体又は液体担体及び/又は助剤を混合し、混合物が生薬形状に製剤される。担体と助剤は医薬産業界に公知の方法として、文献[Remington's Pharmaceutical Science, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990]に開示されている。

【発明の効果】

【0050】

本発明による医薬組成物は、通常、投与量単位を含んでいる。ヒト成人の1日投与量は、通常、体重当たり、一般式（I）の化合物を又は薬理的に許容されるそれらの酸付加塩が0.1～1000mg/kgである。実際の1日投与量は、幾つかの要件に依存しており、医師が決定する。

【0051】

さらに、本発明により、一般式（I）の化合物又は薬理的に許容されるそれらの酸付加塩を使用して、不安症候群、特に、慢性不安症、パニック症、脅迫症、社会恐怖症、臨場恐怖症、特殊状況恐怖症、外傷後ストレス症、外傷後記憶減退症、認識減退症、中枢神経系組織の性減退症、抑鬱症、分裂病、小脳細胞死に続く精神減退、アルツハイマー症、痙攣、痴呆症、胃腸障害、及び心臓血管障害、特に、高血圧症の治療又は予防に適した医薬組成物が提供される。本発明による化合物は、ヒーリング治療、耳鳴治療として聴覚組織障害治療に使用される。

【0052】

ヨーロッパ特許第376,607号明細書および技術文献[A.Dekeyne, J.M.Rivet, A.Gobert, M.J.Millan: Neuropharmacology 4087) p. 899-910(2001); J.S.:Sprouse et al.: Neuropsycho-pharmacology 21(5) p.622-631(1999); A. Newman-Tancredi et al.: Eur.J.Pharmacol.355(2-3) pp.245-246(1998)]から、1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンタイプの従来化合物は、選択的な方法で5-HT1Aレセプタに結合し、中枢神経系に作用することが知られている。それらは、不安症候群、抑鬱症、心臓血管症、胃腸障害および胃障害の治療に使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0053】

本発明は、一般式（I）の化合物の3,3-ジアルキルインドール-2-オン誘導体が、不安緩解作用があるにもかかわらず、5-HT1Aレセプタに結合しないということの発見に基づいている。この理由は、本発明による化合物は、5-HT1Aレセプタに結合する活性成分に対して上述した悪副作用を与えないからである。他の発見は、5-HT2cレセプタに結合してもたらされる不安緩解作用以外に、一般式（I）の化合物が、耳の中のドーパミン放出に影響を与え、且つ1レセプタに結合するということである。

【0054】

5-HT2cレセプタ結合は別にして、レセプタ結合は、体重120～200gの雄Wistarラットの大脳領域標本を使用して決定される。5-HT1Aレセプタ結合は、前頭葉標本を使用した。1レセプタ結合の研究は、単離した前頭葉標本を使用して行った。5-HT2cレセプタ結合実験は、豚の脈絡叢を使用した。膜標本のプロテイン含量は、Lowry(1951)の方法で決定した。

【0055】

10

20

30

40

50

5-HT_{1A}レセプタ結合は、Peroutka(Peroutka, S. J.: J. Neurochem, 47, p. 529(1986))の方法により測定した。リガンドは、8-ヒドロキシ-N、N-ジプロポキシー-2-アミノテトラリン(8-OH-DPAT)であった。非特定結合の評定は、10 μMセロトニンを適用した。培養血液容量は250 μlであった。培養は、25℃で30秒実施した。反応は、氷冷した50 mM TRIS-HCl (pH 7.7) 緩衝剤を添加し、Whatman GF1Bファイバーガラス濾紙を使用して終了させた。液体シンチレータスペクトロメトリで濾板の放射能を測定した。

【0056】

5-HT_{2c}及び5-HT_{1A}レセプタ結合に関する実験において、リガンドは、それぞれ、³H-メスラージン(1.0 nM)及び³H-プラゾシン(0.3 nM)であった。非特定結合リガンドは、それぞれ、ミアンセリン(1 μM)及びプラゾシン(1 μM)であった。

10

【0057】

IC₅₀値は、所定の濃度の特定リガンドの存在下での全及び非特定結合の間の相違が50%の場合の濃度の値である。テストでは、C₅₀値が100 nM未満である化合物が効果的であった。結果を表1~3に示す。

【0058】

【表1】

表1 (5-HT_{1A}レセプタ結合)

実験番号	IC ₅₀ 値 (nM)
61	>200
68	>200
72	>200
75	>200
78	>200
79	>400
86	>300
89	>300
90	>300
87	>400
95	>300
96	>400

20

30

【0059】

表1の結果から、テスト化合物が5-HT_{1A}レセプタに結合しないことが分かる。

【0060】

【表2】

表2 (5-HT_{2c}レセプタ結合)

40

実験番号	IC ₅₀ 値 (nM)
57	<50
61	<100
68	<100
72	<100
78	<100

【0061】

50

【表 3】

表 3 ($\alpha 1$ レセプタ結合実験)

実験番号	IC ₅₀ 値 (nM)
59	< 100
60	< 100
62	< 100
63	< 50
64	< 50
69	< 500
61	< 100
68	< 100
72	< 30
75	< 100
78	< 100

10

【0062】

表 2 及び 3 から、本発明の化合物は、5-HT_{2c} 及び $\alpha 1$ レセプタに対して相当結合

20

することが分かる。

【0063】

本発明の化合物の不安緩解作用を、Vogelのドリンキング・コンフリクトテスト、及び上昇迷路テストに従って検定した(S. Pelow, P. Chopin, S. E. File, J. Brieley: Neurosci. Methods 14, P. 149 (1985))。

【0064】

Vogelのドリンキング・コンフリクトテスト

実験には体重 160 ~ 180 g の雄のWistarラットを使用した。実験前に、これらのラットには、48時間水を飲ませず、かつ4時間餌を与えなかった。テスト前に、テスト化合物又はビヒクルを30分間腹腔内投与した。テスト室内では、ラットは、自由に飲用水に接近できるようにした。5分間のテストの間、20回水を舐める毎に、給水口全体に電気ショック(0.7 mA)を掛けた。水の飲用を止めた回数を記録した。テスト化合物の効果を、ショック耐性の回数の増加(%)で示した。化合物ごとに、最小有効投与量(MED)を決定した。結果を表4に示す。

30

【0065】

【表 4】

表 4 (Vogelのドリンキング・コンフリクトテスト)

実験番号	MED mg/kg i. p.
68	10
69	10
71	20
75	10
76	10
85	5
87	5
95	10

40

【0066】

50

ラットに対する上昇迷路テスト

実験には、長さ100cmのアームが付いた幅15cmの、床から50cm高くした木製のクロスを使用した。クロスの2本の対向する辺には、高さ40cmの壁を取り付け、アームには、中央部に15×15cmの開口部を設けた(閉鎖アーム)。クロスの他の対向するアームは閉鎖しなかった(開放アーム)。

【0067】

実験には、体重200～220gの雄のSprague-Dawleyラットを使用した。ラットをこの装置の中央部に60分間置いた。その後、5分間下記の4種のパラメータを観察した。

開放アームの中で消費した時間(秒)

10

閉鎖アームの中で消費した時間(秒)

開放アームの中に入った数

閉鎖アームの中に入った数

【0068】

効果は、開放アームの中で消費した時間又は開放アームの中に入った数の上昇率(%)で表した。それぞれの化合物のMED(最小有効投与量)を評定した。結果を表5に示す。

【0069】

【表5】

表5 (ラットに対する上昇迷路テスト)

20

実験番号	MED (mg/kg p.o.)
85	0.1
87	0.3
95	0.1

【0070】

上述した表のデータから、一般式(I)の化合物が、十分な不安緩解作用を有している事が分かる。

30

【0071】

Gaborjan et al.(Gaborjan,A.,Lendvai,B,Vizi,E.S.:Neuroscience 90,p.131(1999))の方法に従って、聴覚障害と耳鳴りに対する効果の研究を、体重145～375g(Toxicop,Hungary)のモルモットで行った。聴覚障害関連として、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)で、蝸牛殻標本(外耳オリブ蝸牛殻導出管)から採取したサンプルで、内耳内のドーパミン放出を測定した。60分間かけて、サンプルを3分毎に採取した(20フラクション)。第3フラクションと第13フラクション(S1,S2,2Hz,360ストック、60V:Graaa Medical Instrument)の間に電場シミュレーションを印加した。それぞれの実験で、虚血(酸素およびグルコース欠損、OGD)を、100%のNで飽和され、かつ、グルコースの代わりにサッカロースを含む緩衝剤の環流で模倣した。結果を、フラクション当たりのド-パミン放出(%)で表した。変動分析(ANOVA)を行い、次いでTurkeyテストを行って統計的分析を行った。

40

【0072】

このようにして得た結果から、実施例76の化合物が、モルモットの内耳におけるドーパミン放出に対する効果があることが分かる(図1)。初期刺激(SI)がドーパミンの放出を可成り誘発した。この放出は、酸素及びグルコースの供給が停止された第2刺激後では低下するが、実施例76の化合物が存在すると、酸素及びグルコースの供給が停止されたときより、可成り高レベルで安定になった。この効果は、聴覚障害阻止効果がある。

【0073】

本発明の化合物の神経保護作用は、両側の頸動脈の閉塞によって誘発された全大脳虚血

50

を、モデルとして証明された。実験動物として、体重60～90gの雄の蒙古ジャービルを使用した。外科後、テスト化合物を、投与量30mg/kgで45分間で間欠的に投与した。テスト物質は、0.4%メチルセルロース溶液に懸濁させた。前方中央頸部を切開して、左右の頸動脈をジエチルエーテルナルコシスに漬け、バガス神経と周囲の組織と分離した。動脈クリップで3分間締め付けて頸動脈血液流を停止させた。外科手術の間、加温パッドと加温ヒータを利用して、実験動物の体温を、それぞれ標本レベル(37.5±0.5)に維持した。

【0074】

外科手術から4日後、実験動物を、60mg/kg i.p.ネンブタール(10ml/kg)で麻痺させた。次いで、先ず、食塩水を心臓に灌流し、次いで0.1Mの燐酸塩緩衝剤中に、0.1%のグルタルアルデヒド、4%のパラホルムアルデヒド、および0.2%のピクリン酸を含む固定溶液を灌流した。頭蓋から脳を取り出して、同じ固定溶液に4で少なくとも1週間固定した。

【0075】

ミクロトームで、上方海馬の種々の領域から厚さ60μmの王冠状切片を切除した。それらの切片を、0.1M燐酸塩バッファー(pH7.4)中で繰り返し洗浄し、銀含侵により染色した。切片を、標本溶液(2%水酸化ナトリウム及び0.875%水酸化アンモニウム溶液)中に5分2回貯蔵し、次いで、洗浄溶液(29.1%のエタノールの水溶液に溶解させた0.5%炭酸ナトリウム及び0.01%硝酸アンモニウム)中に2分間で2回洗浄し、さらに1分間で1回洗浄した。次いで、切片を、1.5%のホルムアルデヒドと0.01%の硝酸アンモニウムを含む9.9%のエタノール溶液に漬け、0.5%の酢酸溶液中で、3分間3回固定した。染色した切片を、燐酸塩バッファー(pH7.4)およびクロームゼラチン中に漬け、プレ-ト上に置き、脱水し、キシロールで処理した。カバープレートを、DPX膠(Flika)で固定した。

【0076】

切片を、光学顕微鏡下で検査し、両標本の海馬の海馬CA1サブフィールドの神経単位の損傷を6点：即ち、(0)損傷無し、(1)-0-10%；(2)-10-30%、(3)-30-50%；(4)-50-70%；(5)-70-90%；(6)90-100%細胞損失；で評点した。薬剤で処理した群とビヒクルで処理した群の間の違いを、Mann-Whitney U-テストで統計的に分析した。結果を表6にまとめた。

【0077】

【表6】

表6 (全虚血テスト)

化合物	投与量(mg/kg) i. p.	CAI 細胞損失(点)	効果
対照	—	5.00	
実施例76の化合物	30	2.40 (*)	-52
対照	—	5.00	
実施例85の化合物	30	2.70 (*)	-46
対照	—	4.40	
実施例90の化合物	30	2.73 (*)	-38

*: p<0.05, 対対照、Mann-Whitney U-テスト

【0078】

上述した実験の結果は、本発明による化合物が、全大脳虚血にかかった動物の海馬のCA1領域における細胞損失を顕著に低下させることを証明している。これらの結果は、テスト化合物が十分な神経保護活性があることを証明している。

【0079】

上記の実験より、本発明による新規な化合物が、中枢神経系及び心臓血管のある種の障

害を治療するのに効果的であることが証明されている。中枢神経系の障害としては、種々の病態の不安症候群、たとえば、全身性不安症候群、脅迫症、パニック症候群、外傷後ストレス症候群、社会恐怖症、小脳細胞死による精神減退症（たとえば、アルツハイマー症、痙攣、痴呆症）等である。その他に、本発明の化合物は、心臓血管障害、特に高血圧症の治療に適している。さらに、本発明の化合物の効果としては、聴覚障害及び医薬療法の副作用として発生する耳鳴りがある。

【0080】

同じような構造を有する従来化合物に比べて、本発明の化合物は、5-HT_{1A}レセプタに作用しない。本発明の化合物は、5-HT_{2c}レセプタに相当結合する。このことが、不安の病理機構で役立っていると考えられる。本発明の化合物の1レセプタ結合効果は、心臓血管障害の治療に有用であることを示唆している。モルモットの内耳内のド・パミン放出誘発効果が、聴覚障害又は耳鳴りの治療に有効なことを示している。

10

【実施例】

【0081】

以下、実施例を参照して本発明を詳細に説明する。

[実施例1]

5 - クロロ - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

文献(B.Volk, T.Mezei, Gy.Simig Synthesisi 2002, 595)に記載されている方法に従って、5 - クロロ - オキシインドールから、5 - クロロ - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンを製造した。5 - クロロ - オキシインドール 1.68 g (0.01モル)を、エタノール 20 ml に溶解させ、1.0 g のラネイーニッケル触媒を添加した。得た混合物をオートクレーブ中で 110 で 36 時間反応させた。次いで、触媒を濾過除去し、溶媒を蒸発させ、残留物をヘキサン及びエチルアセテートから再結晶させた。

20

【0082】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、0.86 g、44%

【0083】

M.p.: 121 ~ 123 (ヘキサン - エチルアセテート)

【0084】

IR(KBr): 3156, 1701 (C=C)、782 cm⁻¹

30

【0085】

¹H-NMR(CDCl₃): 9.27(br s, 1H, NH), 7.21(1H, s, H-4), 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz, H-6), 6.85(d, 1H, J=8.1 Hz, H-7), 3.47(t, 1H, J=5.5 Hz, H-3), 2.03(m, 2H, CH₂), 0.92(t, 3H, J=7.0 Hz, CH₃) ppm.

【0086】

¹³C-NMR(CDCl₃): 180.5, 140.4, 131.2, 127.8, 127.6, 124.5, 110.7, 47.5, 23.5, 9.9 ppm.

【0087】

構造式: C₁₀H₁₀ClNO (195.65)

40

理論値: C = 61.39; H = 5.15; N = 7.16; Cl = 18.12%

実測値: C = 61.16; H = 5.10; N = 6.93; Cl = 18.11%

【0088】

[実施例2]

5 - プロモ - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - オキシインドール (16.1 g, 0.01モル)を、アセトニトリル 350 ml に溶解した。得た溶液を 0 に冷却し、150 ml のアセトニトリル中の N - プロモ - サクシンアミド溶液を、同じ温度で 2 時間かけて滴下した。反応混合物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で 3 時間攪拌した。溶液を蒸発させ、結晶として分離した白色の物

50

質を、ジクロロ - メタン及び 1 M NaOH で抽出し、有機相をアルカリ水で再抽出してサクシンイミドを除去した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。分離した白色の物質を、ヘプタンとエチルアセテートの混合物から再結晶した。

【 0 0 8 9 】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、15.24 g、63%。

【 0 0 9 0 】

M. P. : 125 ~ 127 (ヘプタン - エチルアセテート)

【 0 0 9 1 】

IR(KBr) : 3154, 1700 (C = C), 812 cm^{-1}

【 0 0 9 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz) : 8.90(1H, s), 7.36-7.32(2H, m), 6.81(1H, d, $J=8.9$ Hz), 3.43(1H, t, $J=5.8$ Hz), 2.03(2H, q, $J=7.4$ Hz), 0.92(3H, t, $J=7.45$ Hz) ppm.

【 0 0 9 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101 MHz) : 180.3, 140.8, 131.6, 130.7, 127.2, 114.9, 111.2, 47.2, 23.4, 9.9 ppm.

【 0 0 9 4 】

構造式 : $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (240.10)

理論値 : C = 50.03, ; H = 4.20; N = 5.83; Br = 33.28%

実測値 : C = 50.16, ; H = 4.20; N = 5.85; Br = 32.70%

【 0 0 9 5 】

[実施例 3]

4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イン - 1 - オ - ル - ジハイドロクロライド

2 - (ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン (10.8 g ; 66 m モル) を秤量して、プロパギルアルコール (3.9 ml ; 66 m モル)、酢酸銅 (II) モノハイドレート (0.75 g ; 3.8 m モル) を添加したて反応混合物を得た。反応混合物を攪拌しながら、37% の水性ホルマリン (20 ml ; 265 m モル) をピペットで添加した。グリーンのスuspension を 2 時間還流した。次いで、冷却し、水とクロロホルムを添加し、両相に不溶解のペールグリーンの物質を濾過除去した。クロロホルムで水相を 2 回抽出し、有機相と混ぜて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留した茶色のオイルを攪拌しながら、エチルアセテート中に溶解させ、イソプロパノール中の塩酸 2 モル等量溶液を滴下した。分離した白色塩を濾過除去し、イソプロパノール中に貯蔵し、冷却し、濾過した。

【 0 0 9 6 】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、12.7 g、63%。

【 0 0 9 7 】

M. P. : 187 ~ 188 (メタノール)

【 0 0 9 8 】

IR(KBr) : 3295, 1625 cm^{-1}

【 0 0 9 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400MHz) : 12.1(br s, 1H), 8.54(d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.12(br, s, 4H), 6.88(t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.82(br, s, 2H), 4.23(s, 2H), 4.17(s, 2H), 3.52-3.48(m, 4H), 3.20(m, 2H) ppm.

【 0 1 0 0 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 101 MHz) : 159.1, 158.2, 111.5, 90.5, 73.1, 49.8, 44.9, 40.9 ppm.

【 0 1 0 1 】

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (305.21)

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

[実施例 4]

4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル)] - but - 2 - イン - 1 - オ - ル - ジハイドロクロライド

1 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン (12.7 g ; 66 mモル) を秤量して、プロパギルアルコール (3.9 ml ; 66 mモル)、酢酸銅 (II) モノハイドレート (0.75 g ; 3.8 mモル) を添加して反応混合物を得た。反応混合物を攪拌しながら、37%の水性ホルマリン (20 ml ; 265 mモル) をピペットで添加した。グリーンのサスペンションを1.5時間還流した。次いで、冷却し、水とクロロホルムを添加し、両相に不溶解のペールイエローの物質を濾過除去した。クロロホルムで水相を2回抽出し、有機相と混ぜて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留した茶色のオイルを攪拌しながら、エチルアセテート中に溶解させ、イソプロパノール中の塩酸2モル等量溶液を滴下した。分離した白色塩を濾過除去し、熱イソプロパノール中で蒸解させ、冷却し、濾過した。

10

【 0 1 0 3 】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、16.3 g、74%。

【 0 1 0 4 】

M. P. : 179 ~ 181 (エチル - アセテ - ト)

【 0 1 0 5 】

IR(KBr) : 3324, 2853 cm^{-1}

20

【 0 1 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O, DSS, 400MHz): 7.45(m, 2H), 7.25(dd, J=8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.15(dt, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 4.41(t, J=1.7Hz, 2H), 4.33(t, J=1.7Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.85(br, s, 8H)ppm.

【 0 1 0 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (D₂O, DSS, 101 MHz): 154.3, 134.6, 124.1, 122.8, 115.5, 92.4, 75.0, 58.4, 52.1, 51.6, 48.8ppm.

【 0 1 0 8 】

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (333.26)

【 0 1 0 9 】

30

[実施例 5]

4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル)] - but - 2 - イン - 1 - オ - ル - ジハイドロクロライド

1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン (19.7 g ; 0.10モル) を秤量して、プロパギルアルコール (11.8 ml ; 0.20 mモル)、酢酸銅 (II) モノハイドレート (1.0 g ; 5.2 mモル) を添加して反応混合物を得た。反応混合物を攪拌しながら、37%の水性ホルマリン (50 ml) をピペットで添加した。グリーンのサスペンションを2時間還流した。次いで、冷却し、水とクロロホルムを添加し、両相に不溶解のペールグリーンの物質を濾過除去した。クロロホルムで水相を2回抽出し、有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留した茶色のオイルをエチルアセテート中に溶解させ、攪拌しながら、エチルアセテート中の塩酸2モル等量溶液を滴下した。分離した白色塩を濾過除去し、熱イソプロパノール中で蒸解させ、冷却し、濾過した。

40

【 0 1 1 0 】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、26.6 g、79%。

【 0 1 1 1 】

M. P. : 171 ~ 173 。

【 0 1 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 8.6(2H, br, s), 7.28(1H, t, J=8.0Hz), 7.07(1H, s), 6.95(

50

1H, d, J=2.0Hz), 6.87(1H, d, J=2.0Hz), 4.23(2H, s), 4.18(2H, s), 3.95(2H, br, s), 3.55(2H, br, s), 3.22(4H, br, s)ppm.

【0113】

$C_{14}H_{19}Cl_3N_2O$ (333.68)

【0114】

[実施例6]

4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イン - 1 - オ - ル - ジハイドロクロライド

1 - フェニルピペラジン (16.2g; 0.10モル) を秤量して、プロパギルアルコール (11.8ml; 0.20モル)、酢酸銅 (II) モノハイドレート (1.0g; 5.2mmol) を添加して反応混合物を得た。反応混合物を攪拌しながら、37%の水性ホルマリン (50ml) をピペットで添加した。グリーンのスuspensionを2時間還流した。次いで、冷却し、水とクロロホルムを添加し、両相に不溶解のペールグリーンの物質を濾過除去した。クロロホルムで水相を2回抽出し、結合している有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。残留した茶色のオイルをエチルアセテート中に溶解させ、攪拌しながら、エチルアセテート中の塩酸2モル等量溶液を滴下した。分離した白色塩を濾過除去し、熱イソプロパノール中で蒸解させ、冷却し、濾過した。

【0115】

生成物状態、収量、収率：白色粉末、18.5g、61%。

【0116】

M.P.: 190 ~ 193。

【0117】

1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 7.4(2H, br, s), 7.30(2H, t, J=7.3Hz), 7.15(2H, t, J=8.3Hz), 6.95(1H, t, J=7.8Hz), 4.24(2H, s), 4.19(2H, s), 3.83(2H, br, s), 3.58(2H, br, s), 3.28(2H, br, s) ppm.

【0118】

^{13}C -NMR((DMSO-d₆), TMS, 101 MHz): 160.1, 158.3, 111.5, 85.5, 75.7, 49.9, 44.6, 40.5, 30.7ppm.

【0119】

$C_{12}H_{17}Cl_3N_4$ (323.65)。

【0120】

[実施例7]

2 - [4 - (4 - クロロブチ - 2 - イニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジンジハイドロクロライド

塩化チオニル (30ml; 0.41モル) に、4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イン 1 - オール (9.61g; 31.5mmol) を、攪拌しながら、スパチュラーで少量部つつ添加した。添加完了後、反応混合物を、還流温度に暖めた。ガスが活発に生成されるのが観察された。攪拌物質が溶解し、生成物が分離して塩を生成した。トルエン15mlを添加し、ガス生成が停止するまで、約30分間攪拌した。次いで、混合物を冷却し、雪状の白色粉末を濾過し、エチルアセテートで洗浄し、乾燥した。

生成物状態、収量、収率：白色粉末、8.77g、86%。

【0121】

M.P.: 178 ~ 179。

【0122】

IR(KBr): 1622cm⁻¹。

【0123】

1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 400MHz): 12.4(s, 1H), 8.49(d, J=4.9Hz, 2H), 6.82(t, J=4.8Hz, 2H), 4.24(2H, s), 4.19(2H, s), 3.83(2H, br, s), 3.58(2H, br, s), 3.28(2H, br, s) ppm.

), 6.7(br, s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.31(s, 2H), 3.56(m, 4H), 3.15(m, 2H)ppm.

¹³C-NMR((DMSO-d₆), TMS, 101 MHz): 160.1, 158.3, 111.5, 85.5, 75.7, 49.9, 44.6, 40.5, 30.7ppm.

【0124】

C₁₂H₁₇Cl₃N₄(323.65).

【0125】

[実施例8]

1 - (4 - クロロブチ - 2 - イニル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジンジハイドロクロライド

10

塩化チオニル(40ml; 0.55モル)に、4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イ] - but - 2 - イン - 1 - オールジハイドロクロライド13.3g; 40mモル)を、攪拌しながら、スパチュラーで少量部つつ添加した。添加完了後、反応混合物を、還流温度に暖めた。ガスが活発に生成されるのが観察された。攪拌物質が溶解し、生成物が分離して塩を生成した。トルエン30mlを添加し、ガス生成が停止するまで攪拌した。次いで、混合物を冷却し、白色粉末を濾過し、エチルアセテートで洗浄し、乾燥した。

【0126】

生成物状態; 収量; 収率: 白色粉末; 12.52g; 89%。

20

【0127】

M.P.: 174 ~ 175。

【0128】

IR(KBr): 2400, 2200cm⁻¹.

【0129】

¹H-NMR(D₂O, DSS, 200MHz): 7.51-7.43(m, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 1H), 7.16(t, J=8.1Hz, 1), 4.41(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.87(br, s, 8H)ppm.

【0130】

¹³C-NMR(D₂O, DSS, 50Hz): 154.3, 134.2, 132.2, 124.2, 122.9, 115.6, 9.6, 75.7, 58.5, 52.1, 48.7, 32.3 ppm.

30

【0131】

C₁₅H₂₁Cl₃N₂O(351.70).

【0132】

[実施例9]

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - イソプロピリデン - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - オキシインドール(27.8g; 0.10モル)を、300mlのアセトンに溶解し、ピロリジン(10ml; 0.12モル)を秤量し添加した。得た溶液を環流温度にまで暖めた。反応混合物を、3時間乾留し、溶液を蒸発させた。結晶形に分離した生成物を、ジクロロメタンに溶解し、10%の塩酸で2回抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、骨炭で透明にし、濾過し、蒸発させた。生成物は、再結晶せずに、接触水素水素添加に使用される。エチルアセテートから再結晶して、分析級のサンプルを得た。

40

【0133】

生成物状態; 収量; 収率: 黄色結晶; 31.82g; 97%。

M.P.: 180 ~ 182。

IR(KBr): 1700(C=O), 793cm⁻¹.

¹H-NMR(DOCl₃, TMS, 400MHz): 2.46(3H, s), 2.66(3H, s), 6.40(1H, dt, J=1.0, 7.6Hz), 7.35(1H, dd, J=7.6, 8.7 Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.64(1H, d, J=7.5Hz)ppm.

50

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 23.4, 25.4, 108.5, 122.0, 122.3, 123.7, 123.8, 127.6, 128.9, 130.4, 130.9, 135.9, 140.0, 156.1, 166.2 ppm.

【0134】

構造式: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$ (318.21):

理論値: C = 64.7, H = 4.12, Cl = 22.28, N = 4.40%.

実験値: C = 64.02, H = 4.11, Cl = 22.14, N = 4.39%.

【0135】

[実施例10]

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - イソプロピル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - イソプロピリデンオキシインドール (23.7 g; 75 mモル) を、70 ml のメタノールに溶解し、骨炭 (2.0 g) に担持させた5%パラジウムを添加した。得た反応混合物を、出発水素圧15 bar. でオートクレーブ中で3時間室温下で攪拌した。次いで、骨炭で透明にし、濾過し、蒸発させた。ヘキサンと一緒に粉砕すると、黄色の残滓オイルが結晶質になった。生成物をヘキサンと共に攪拌し、濾過し、乾燥して、さらなる精製を必要とせずに使用した。

【0136】

生成物状態; 収量; 収率: 油状白色粉末; 19.6 g; 82%.

M. P. 138 ~ 140.

IR(KBr): 1720(C=O), 752 cm^{-1} .

^1H -NMR(DOC13, TMS, 400MHz): 7.49(d, J=8.5Hz, 2H), 7.37(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.35(t, J=8.2Hz, 1H), 7.19(t, J=7.7Hz, 1H), 7.09(dt, J=0.9, 7.5Hz, 1H), 6.38(d, J=7.8 Hz, 1H), 3.64(d, J=3.5Hz, 1H), 2.63(m, 1H), 1.20(d, J=7.0Hz, 3H), 1.07(d, J=7.0Hz, 3H) ppm.

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 175.8, 142.8, 135.5, 135.4, 130.6, 130.5, 129.0, 128.9, 127.7, 127.6, 122.7, 121.7, 108.8, 51.7, 31.0, 20.1, 18.7 ppm.

【0137】

構造式: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}$ (320.22).

【0138】

[実施例11]

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - イソプロピル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

30

水素化ナトリウム (2.7 g; 55%サスペンション; 62 mモル) を、それぞれ10 ml のヘキサンで3回洗浄し、懸濁オイルを除去し、さらに室温で100 ml のDMFに懸濁した。1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - イソプロピル - オキシインドール (5.0 g; 15.6 mモル) を、少量部ずつ添加した。ガスの発生が停止した時点で、2 - [4 - (4 - クロロブ - 2 - イニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジンジヒドロクロライド (4.88 g; 15.1 mモル) を少量部ずつ添加した。混合物を、1時間反応させた。次いで、水2 ml を添加して、過剰の水素化ナトリウムを分解した。混合物を、水とジエチルエーテルで抽出し、再度水相をエーテルで抽出した。結合した有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。生成された黄褐色のオイルを、溶離剤としてエチルアセテートを使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。純粋な物質を、100 ml のジエチルエーテル中に溶解させた。次いで、攪拌しながら、イソプロパノール中の塩酸1モル等量溶液を滴下した。分離した塩酸塩を濾過し、少量のIPAとヘキサンで洗浄し、真空ピストル中で乾燥させた。

40

【0139】

生成物状態; 収量; 収率: 白色粉末; 3.02 g; 37%.

50

M. P. : 171 ~ 173 。

IR(KBr): 2364, 1722(C=O)cm⁻¹。

¹H-NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 13.3(1H, s), 8.35(2H, d, J=4.7Hz), 7.54-7.49(2H, m), 7.40(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=6.8Hz), 7.11(1H, dt, J=1.2, 7.6Hz), 6.91(1H, dt, J=0.9, 7.6Hz), 6.62(1H, t, J=4.8Hz), 6.40(1H, d, J=7.8Hz), 4.85, 4.76(2×1H, d, J=14.4Hz), 3.83, 3.68(2×1H, d, J=11.7Hz), 3.14, 3.01(2×1H, d, J=11.0Hz), 2.97, 2.91(2×1H, d, J=17.1Hz), 2.88(1H, m), 2.46(1H, m), 2.30(1H, q, J=6.9Hz), 1.03(3H, d, J=6.9Hz), 0.98(3H, d, J=6.9Hz)ppm.

【0140】

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 176.4, 157.7, 150.8, 142.2, 135.1, 135.0, 130.8, 130.1, 1239.9, 129.3, 129.2, 128.3, 124.0, 123.0, 112.2, 109.1, 88.8, 69.2, 54.8, 49.5, 46.4, 40.3, 34.9, 25.7, 17.4ppm. 10

【0141】

構造式: C₂₉H₃₀Cl₃N₅O (570.95) :

理論値: C = 61.01, H = 5.30, Cl = 18.63, N = 12.27%。

実験値: C = 59.81, H = 5.28, Cl = 18.41, N = 11.90%。

【0142】

[実施例12]

(E)-1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(4-メチル)-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 20

1-(2,6-ジクロロフェニル)-オキシインドール(22.24g; 80mmol)及び4-メチルベンズアルデヒド(10.0g; 84mmol)を、250mlのトルエンに溶解させた。ピロリジン(4.0ml; 0.30mol)を秤量して添加した。得た混合溶液を環流温度に暖めた。1時間環流して、冷却し、10%の塩酸で2回抽出した。トルエン相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、骨炭で透明にし、濾過し、トルエンでフィルタ上で洗浄し、蒸発させた。ヘキサソと一緒に粉碎すると、オレンジ-赤色のオイルが結晶質になった。生成物は、再結晶せずに接触水素添加に使用できた。

【0143】

生成物状態; 収量; 収率: 黄色結晶; 18.59g; 61%。 30

M. P. : 201 ~ 202 (エチルアセテ-ト)。

IR(KBr): 1716(C=O)、791cm⁻¹。

¹H-NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 2.44(3H, s), 6.41(1H, d, J=7.9Hz), 6.95(1H, t, J=7.7Hz), 7.18(1H, t, J=7.7Hz), 7.30(2H, d, J=8.0Hz), 7.37(1H, t, J=7.7Hz), 7.51(1H, d, J=7.9Hz), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 7.81(1H, d, J=7.7Hz), 7.96(1H, s)ppm.

【0144】

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 21.6, 109.2, 121.4, 122.4, 123.0, 125.5, 128.9, 129.3, 129.5, 129.6, 130.5, 130.6, 131.8, 135.7, 138.8, 140.2, 142.1, 167.2ppm.

【0145】

構造式: C₂₂H₁₅Cl₂NO (380.28) :

理論値: C = 69.49, H = 3.98, Cl = 18.65, N = 3.68%。 40

実験値: C = 59.53, H = 4.03, Cl = 18.49, N = 3.67%。

【0146】

[実施例13]

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(4-メチルベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(4-メチル-ベンジリデン)-オキシインドール(12.0g; 31.6mmol)を、170mlのエタノールに溶解し、骨炭に担持させた5%パラジウム触媒(2.0g)を使用して水素圧10barのオートクレーブ内で 50

飽和させた。反応を2時間続行した。次いで、触媒を濾過除去し、混合物を骨炭と一緒に精製し、蒸発させた。結晶状のオフホワイトの粉末が生成された。

【0147】

生成物状態；収量；収率：黄色結晶；オフホワイト粉末；10.21g；84%。

M.P.: 123 ~ 124 (ヘキサン - エチルアセテ - ト)。

IR(KBr): 1718 (C=O)、753 cm⁻¹。

【0148】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400MHz): 7.47(dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H), 7.45(dd, J=1.4, 8.2Hz, 1H), 7.33(t, J=8.1Hz, 1H), 7.14(t, J=7.6Hz, 1H), 7.11(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07(d, J=8.0Hz, 2H), 6.97(dt, J=0.9, 7.5Hz, 1H), 6.89(d, J=7.4Hz, 1H), 6.33(d, J=7.8Hz, 1H), 3.96(dd, J=4.5, 9.2Hz, 1H), 3.57(dd, J=4.5, 13.7Hz, 1H), 3.03(dd, J=9.2, 13.7Hz, 1H), 2.31(s, 3H)ppm. 10

【0149】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 175.5, 142.4, 136.2, 135.5, 135.4, 134.5, 130.6, 130.1, 129.5, 129.0, 128.8, 127.9, 126.2, 125.0, 122.6, 108.9, 47.2, 36.5, 21.0ppm.

【0150】

構造式：C₂₂H₁₇Cl₂NO(382.29)：

【0151】

[実施例14]

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - { [4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1, イル] - but - 2 - イニル } - 3 - (4 - メチルベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - ジオキシレート 20

水素化ナトリウム(2.0g；55%サスペンション；46mmol)を、それぞれ10mlのヘキサンで3回洗浄し、懸濁オイルを除去し、さらに室温で50mlのDMFに懸濁した。1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) - オキシインドール(5.0g；13mmol)を少量部つつ添加した。ガスの発生が停止した時点で、1 - (4 - クロロブチ - 2 - ニル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジンジハイドロクロライド(4.6g；13mmol)を少量部つつ添加した。混合物を1時間反応させた。次いで、水2mlを添加して、過剰の水素化ナトリウムを分解した。混合物を水とエチルアセテートで抽出し、有機相を10容量%の塩酸溶液で酸性化した。酸性水相を、20容量%のアンモニア溶液で再度アルカリ性にし、エチルアセテートで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。生成された黄褐色のオイル(7.0g；11.2mmol)を、70mlの熱エチルアセテートに溶解させ、30mlの熱エチルアセテート中のオキサリック酸ジハイドレート(2.82g；22.4mmol)溶液を滴下した。反応混合物を冷却すると、ジオキサレート塩が分離された。濾過除去して、エチルアセテートとヘキサンで洗浄した。 30

【0152】

生成物状態；収量；収率：白色粉末；7.88g；75%。

M.P.: 167 ~ 170。

IR(KBr): 1712 (C=O)、753 cm⁻¹。

¹H-NMR(CD₃OD, TMS, 400MHz): 7.60(1H, m), 7.58(1H, dd, J=2.2, 7.3Hz), 7.48-7.41(1H, m), 7.47(1H, t, J=8.2Hz), 7.21-7.13(2H, m), 7.06(1H, dt, J=0.9, 1.8Hz), 6.98-6.89(3H, m), 6.86(2H, d, J=7.9Hz), 6.81(2H, d, J=8.1Hz), 6.26(1H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 4.09, 3.94(2×1H, d, J=16.0Hz), 3.82(3H, s), 3.38(2×1H, d, J=13.3Hz), 3.09, 2.09(2×1H, D, J=16.8Hz), 3.4-3.0(8H, br s), 2.18(3H, s)ppm. 40

【0153】

¹³C-NMR(CD₃OD, TMS, 101MHz): 178.5, 164.3, 154.0, 143.4, 140.5, 137.7, 133.0, 132.7, 131.7, 131.5, 141.1, 130.8, 130.4, 130.3, 130.3, 129.8, 129.0, 126.2, 125.6, 50

124.7, 122.3, 120.8, 120.1, 113.1, 110.0, 88.5, 72.6, 56.2, 54.0, 52.5, 48.9, 47.3, 42.8, 28.8, 21.2ppm.

【 0 1 5 4 】

構造式： $C_{41}H_{39}Cl_2N_3O_{10}$ (8 0 4 . 6 9) :

理論値： C = 6 1 . 2 0 , H = 4 . 8 9 , Cl = 8 . 8 1 , N = 5 . 2 2 % .

実験値： C = 6 1 . 1 2 , H = 5 . 0 0 , Cl = 8 . 7 3 , N = 5 . 2 5 % .

【 0 1 5 5 】

[実施例 1 5]

3 - エチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

アルゴンでバージしたフラスコに、2.5 M n - ブチルリチウム (8 0 m l ; 0 . 1 5 モル) を秤量し、40 m l の THF を添加した。得た溶液を、アセトン - 氷浴中で - 7 8 に冷却した。この温度で、50 m l の THF 中の 3 - エチルオキシインドール (9 . 6 6 g ; 0 . 0 6 モル) 溶液を攪拌しながら滴下した。さらに、10 分間攪拌し、プロパルギルプロマイド (1 0 m l ; 0 . 0 6 3) を滴下し、溶液を室温に暖めた。次いで、更に 3 分間攪拌し、エタノール 2 0 m l を滴下し、過剰のブチルリチウムを分解した。溶液を回転エバポレータで蒸留し、残滓オイルを水とエチルアセテートで抽出した。硫酸ナトリウムの上で乾燥した。残滓オイルをヘキサンで蒸解して結晶化した。分離したオフホワイトの結晶を、50 m l のヘキサン中で攪拌し、過剰のプロパギルプロマイドを除去し、濾過し、ヘキサンで洗浄した。生成物を再結晶せずに、更なる反応に使用した。

20

【 0 1 5 6 】

生成物状態 ; 収量 ; 収率 : 白色粉末 ; 1 0 . 8 7 g ; 9 1 % .

M. P. : 1 0 8 ~ 1 1 0 (ヘキサン - エチルアセテート) .

IR(KBr): 3 3 0 8 , 3 1 5 0 , 1 7 1 9 cm^{-1} .

1H -NMR(CDC13, TMS, 200MHz): 9.19(br, 1H, NH), 7.36(dt, 1H, J=7.3, 0.7Hz, H-4) 7.24(dt, 1H, J=7.7, 1.5Hz, H-6), 7.07(dt, 1H, J=7.7, 1.1Hz, H-5), 6.96(d, 1H, J=7.7Hz, H-7), .65(dq, 2H, J=16.5, 2.6Hz, CH2CCH), 2.10-1.88(m, 2H, CH2CH3), 1.94(t, 1H, J=2.6Hz, CH), 0.67(t, 3H, J=7.3Hz, CH3)ppm.

30

【 0 1 5 7 】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 50MHz): 181.4, 141.2, 131.4, 128.1, 123.6, 1224.4, 109.8, 79.5, 70.7, 2.3, 29.1, 27.6, 8.6ppm.

【 0 1 5 8 】

構造式： $C_{13}H_{13}NO$ (1 9 9 . 2 5) :

理論値： C = 7 8 . 3 6 , H = 6 . 5 8 , N = 7 . 0 3 % .

実験値： C = 7 8 . 2 9 , H = 6 . 5 5 , N = 6 . 9 9 % .

【 0 1 5 9 】

[実施例 1 6]

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

40

水素化ナトリウム (3 . 7 1 g ; 5 5 % サスペンション ; 8 5 m モル) を、それぞれ 1 0 m l のヘキサンで 3 回洗浄し、70 m l の DMF に懸濁させた。反応混合物を 0 - 2 に冷却し、この温度で、DMF 6 0 m l 中の 3 - エチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - オキシインドール (1 5 0 g ; 7 5 m モル) 溶液を滴下した。ガスの発生が停止した時点で、反応混合物に、メチルイオダイド (5 . 3 m l ; 8 5 m モル) を滴下し、3 時間攪拌し、水 5 m l を滴下して、過剰の水素化ナトリウムを分解し、水とジエチルエーテルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、骨炭と一緒に精製し、濾過し、蒸発させた。ヘキサンで蒸解すると、留残滓の青黄色のオイルが結晶質になった。

【 0 1 6 0 】

50

生成物状態；収量；収率：黄色を帯びた白色粉末；12.21g；76%。

M.P.：79～81（ヘキサン-エチルアセテート）。

IR(KBr)：2970, 1710 (C=O) cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 200MHz)：7.39(d, J=7.3Hz, 1H), 7.30(dt, J=1.1, 7.7, 1H), 7.09(dt, J=1.1, 7.6Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 2.71, 2.51(dd, J=2.5, 16.5Hz, 2H), 2.00(q, J=7.3Hz, 2H), 1.92(t, J=2.8Hz, 1H), 0.59(t, J=7.5Hz, 3H)ppm.

【0161】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 50MHz)：178.5, 143.8, 130.9, 128.1, 123.2, 122.4, 107.7, 79.5, 70.4, 51.5, 29.0, 26.9, 26.0, 8.5ppm.

構造式： $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ (213.28)：

理論値：C = 78.84, H = 7.09, N = 6.57%。

実験値：C = 78.44, H = 7.08, N = 6.52%。

【0162】

[実施例17]

1-ベンジル-3-エチル-3-(プロポ-2-イニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

水素化ナトリウム(3.71g；55%サスペンション；85mmol)を、それぞれ10mlのヘキサンで3回洗浄し、70mlのDMFに懸濁させた。反応混合物を0-2℃に冷却し、この温度で、DMF60ml中の3-エチル-3-(プロポ-2-イニル)-オキシインドール(150g；75mmol)溶液を滴下した。ガスの発生が停止した時点で、反応混合物に、メチルイオダイド(5.3ml；85mmol)を滴下し、3時間攪拌し、水5mlを滴下して、過剰の水素化ナトリウムを分解し、水とジエチルエーテルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、骨炭と一緒に精製し、濾過し、蒸発させた。ヘキサンで蒸解すると、留残滓の青黄色のオイルが結晶質になった。

【0163】

生成物状態；収量；収率：オフホワイト粉末；18.71g；86%。

M.P.：79～80（ヘキサン-エチルアセテート）。

IR(KBr)：1703 (C=O) cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz)：7.38-7.20(m, 6H), 7.17(dt, J=1.2, 7.7Hz, 1H), 7.05(dt, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 6.73(d, J=7.8Hz, 1H), 7.05(dt, J=1.0, 7.6Hz, 1H), 6.73(d, J=7.8Hz, 1H), 4.96(d, J=15.7Hz, 2H), 2.75, 2.62(dd, J=2.7, 16.5Hz, 2H), 2.02(q, J=7.4Hz, 2H), 1.87(t, J=2.7Hz, 1H), 0.64(t, J=7.4Hz, 3H)ppm.

【0164】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz)：178.6, 143.1, 135.9, 128.6, 128.0, 127.5, 127.3, 123.3, 122.5, 108.9, 79.6, 70.6, 51.7, 43.7, 29.4, 27.2, 8.7ppm.

構造式： $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$ (289.38)：

理論値：C = 83.01, H = 6.62, N = 4.84%。

実験値：C = 82.91, H = 6.67, N = 4.80%。

【0165】

方法A(ピペラジンによるアセチレンハイドロジェンのマンニッヒ反応)

適切なN-置換3-ピロパルギルオキシインドール(50mmol)、適切なピペラジン(5050mmol)、銅(II)アセテートモノハイドレート1.0g、及びエタノール100mlから成る混合物に、ホルマリンの35%水溶液(50ml；0.63mmol)を滴下し、溶液を2時間環流した。次いで、G4ガラスフィルター上で濾過し、高分子ホルムアルデヒドを除去し、蒸発させ、水とエチルアセテートで抽出した。骨炭で有機相を精製し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた。残滓の青黄色オイルを、溶離剤としてエチルアセテートを使用して、カラムクロマトグラフィ-で精製した。

【0166】

精製方法-1：基本生成物を、200mlのエーテルに溶解し、少量の浮遊沈殿物を濾過

10

20

30

40

50

除去した。純粋溶液に、50 ml のジエチルエーテルで希釈したエーテル中の塩化水素溶液の計算量（1又は2モル等量）を室温で30分間かけて、激しく攪拌しながら添加した。分離した白色塩を濾過除去し、エーテルとヘキサンで洗浄し、室温で3時間真空ピストル中で乾燥した。必要ならば、塩酸塩を再結晶する。

【0167】

精製方法 - 2 : 基本生成物が、2ジエチルエーテルを添加しても、基本生成物が結晶にならずに、塩酸でよく濾過される塩にならない場合、基本生成物を、200 ml の熱エチルアセテートに溶解し、50 ml の熱エチルアセテート中の無水オキサール酸の1モル等量溶液を、攪拌しながら、10分間以内に滴下する。冷却すると、白色のオキサレート塩が分離する。それを室温で濾過除去し、エチルアセテートとヘキサンで洗浄し、乾燥する。

10

【0168】

[実施例18]

3 - エチル - 3 - { 4 - [2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - イニル } - 1 - メチル - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - ジハイドレート

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジンから出発し、精製方法1を適用して方法Aに従って、標題の化合物を製造した。

【0169】

20

M. P. : 189 ~ 192 。

IR(KBr): 2840, 1710 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): kb. 13.7(1H, br s), 8.17(1H, d, J=7.6Hz), 7.46(1H, dt, J=1.5, 7.9Hz), 7.37(1H, dd, J=0.6, 7.3Hz), 7.25(1H, dd, J=1.2, 7.7Hz), 7.11-7.03(3H, m), 6.91(1H, d, J=7.8Hz), 4.8(2H, m), 4.10(1H, m), 4.06(3H, s), 4.01(1H, m), 3.85(2H, n), 3.50(2H, m), 3.36(1H, d, J=12.5Hz), 3.29(3H, s), 3.21(1H, d, J=12.5Hz), 2.85, 2.78(2H, d, J=16.5Hz), 2.05-1.83(2H, m), 0.60(sH, t, J=7.3Hz) ppm.

【0170】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 178.6, 152.4, 144.2, 131.4, 130.6, 128.6, 128.0, 123.7, 123.4, 122.4, 121.6, 113.3, 108.0, 68.2, 55.9, 52.1, 48.5, 47.3, 47.1, 46.0, 29.6, 27.1, 26.2, 8.5 ppm.

30

構造式 : $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ (490 . 48) :

理論値 : C = 63 . 67 , H = 6 . 78 , Cl = 14 . 46 、 N = 8 . 57 % .

実測値 : C = 62 . 99 , H = 6 . 84 , Cl = 13 . 84 、 N = 8 . 65 % .

【0171】

[実施例19]

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イニル] - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (2 - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジンから出発し、精製方法2を適用して方法Aに従って、標題の化合物を製造した。

40

【0172】

M. P. : 119 ~ 121 。

IR(KBr): 3452, 1702 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS, 400MHz): 8.5(2H, br s), 8.44(2H, d, J=4.8Hz), 7.00(1H, dt, J=0.9, 7.5Hz), 6.74(1H, d, J=7.8Hz), 3.70(4H, s), 3.48, 3.36(1+1H, d, J=16.6Hz), 3.07(3H, s), 2.79, 2.60(1+1H, d, J=16.3Hz), 2.34-2.27(4H, m), 1.81-1.72(2H, m), 0.46(3H, t, J=7.4Hz) ppm.

50

【 0 1 7 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 177.9, 162.5, 161.1, 158.2, 144.2, 130.8, 123.2, 123.3, 110.6, 108.1, 82.9, 74.2, 52.3, 50.0, 45.8, 42.1, 29.4, 26.5, 25.9, 8.7ppm.

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$ (4 7 9 . 5 4) :

理論値: C = 6 2 . 6 2 , H = 6 . 1 0 , N = 1 4 . 6 0 % .

実測値: C = 6 2 . 6 2 , H = 6 . 0 8 , N = 1 4 . 3 0 % .

【 0 1 7 4 】

[実施例 2 0]

3 - { 4 - [4 - (クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - イニル } - 3 - エチル - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート 10

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペラジンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 A に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 1 7 5 】

M. P. : 6 9 - 7 2 .

IR(KBr): 3 4 5 3 , 1 7 1 0 (C = O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 8.78(3H, br, s), 7.26-7.21(4H, m), 7.08(1H, dt, J=0.8, 7.5Hz), 6.83-6.78(3H, m), 3.7(2H, br, s), 3.26(4h, br s), 3.20(3H, s), 2.87(4H, br s), 2.87(4H, br s), 2.78(1H, d, J=16.7Hz), 2.71(1H, d, J=16.7Hz), 1.96-1.79(2H, m), 0.58(3H, t, J=7.3Hz)ppm. 20

【 0 1 7 6 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 178.2, 164.0, 148.3, 143.9, 130.6, 129.1, 128.1, 125.9, 122.7, 117.7, 107.9, 86.5, 70.0, 52.4, 49.6, 46.7, 45.7, 30.0, 26.9, 26.1, 8.5 ppm.

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$ (5 1 2 . 0 1) :

理論値: C = 6 3 . 3 4 , H = 5 . 9 1 , Cl = 6 . 9 2 , N = 8 . 2 1 % .

実測値: C = 6 3 . 4 3 , H = 5 . 9 7 , Cl = 6 . 9 9 , N = 8 . 2 0 % .

【 0 1 7 7 】

[実施例 2 1]

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イニル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート 30

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - フェニル - ピペラジンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 A に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 1 7 8 】

M. P. : 7 3 - 7 6 .

IR(KBr): 3 4 5 3 , 1 7 1 0 (C = O) cm^{-1} . 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 9.71(3H, br s), 7.32-7.22(4H, m), 7.08(1H, dt, J=0.8, 7.5Hz), 6.94(1H, t, J=7.3Hz), 6.89(2H, d, J=7.9Hz), 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 3.77(2H, s), 3.31(4H, br s), 3.20(3H, s), 2.95(4H, br s), 2.79(1H, d, J=16.6Hz), 2.71(1H, d, J=16.6Hz), 2.04-1.77(2H, m), 0.58(3H, t, J=7.4Hz)ppm.

【 0 1 7 9 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 178.1, 163.5, 149.4, 143.9, 130.5, 129.2, 128.1, 122.9, 122.7, 121.1, 116.6, 87.2, 69.2, 52.3, 49.7, 46.4, 45.6, 29.9, 26.8, 26.0, 8.4 ppm.

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ (4 7 7 . 5 7) :

理論値: C = 6 7 . 9 1 , H = 6 . 5 4 , N = 8 . 8 0 % . 50

実測値：C = 67.20, H = 6.60, N = 8.73%。

【0180】

[実施例22]

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - イニル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノ
ハイドロクロライド

3 - エチル - 1 - ベンジル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジンから出発し、精製方法1を適用して方法Aに従って、標題の化合物を製造した。

10

【0181】

M. P. : 199 - 202 。

IR(KBr): 2337, 1713 (C=O) cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 7.4-7.2(5H, m), 7.25(1H, dd, J=1.0, 7.3Hz), 7.14(1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 7.10-7.04(2H, m), 6.97-6.88(3H, m), 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 5.02, 4.92(2H, d, J=15.4Hz), 3.87(3H, s), 3.64, 3.45(2H, d, J=16.8Hz), 3.35(4H, br s), 2.88, 2.77(2H, d, J=16.6Hz), 3.00-2.60(4H, s), 2.02, 1.91(2H, m), 0.66(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

【0182】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 178.2, 151.8, 148.2, 138.7, 135.9, 130.5, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 124.2, 123.1, 122.7, 121.2, 118.8, 111.3, 108.9, 88.0, 68.8, 55.2, 52.3, 50.0, 47.0, 45.8, 43.7, 29.9, 27.6, 8.8 ppm.]

20

構造式：C₃₂H₃₆ClN₃O₂ (530.12)：

理論値：C = 72.50, H = 6.85, Cl = 6.69, N = 7.93%。

実測値：C = 72.16, H = 6.83, Cl = 6.50, N = 7.89%。

【0183】

[実施例23]

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル) - but - 2 - イニル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

30

3 - エチル - 1 - ベンジル - 3 - (プロポ - 2 - イニル) - 1 . 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び2 - (ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジンから出発し、精製方法2を適用して方法Aに従って、標題の化合物を製造した。

【0184】

M. P. : 154 - 155 。

IR(KBr): 1716 (C=O) cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 10.83(2H, br s), 8.39(2H, d, J=4.8Hz), 7.40-7.25(5H, m), 7.15(1H, d, J=7.3Hz), 7.02(1H, dt, J=1.1, 7.7Hz), 6.97(1H, t, J=7.2Hz), 6.70(1H, d, J=7.8Hz), 6.64(1H, t, J=4.8Hz), 4.95(1H, d, J=15.3Hz), 4.77(1H, d, J=15.3Hz), 3.90(4H, s), 3.71(1H, d, J=16.8Hz), 3.41(1H, dt, J=16.8, 2.2Hz), 2.88(1H, d, J=16.7Hz), 2.72(1H, dt, J=16.6, 2.3Hz), 2.50(4H, br s), 1.96(1H, m), 1.82(1H, m), 0.63(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

40

【0185】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 178.2, 163.1, 160.8, 157.8, 143.1, 136.0, 130.5, 128.8, 128.3, 128.0, 127.9, 122.9, 122.7, 111.3, 108.7, 87.5, 69.1, 52.4, 49.6, 45.7, 43.8, 40.2, 30.2, 27.2, 8.7 ppm.

構造式：C₃₁H₃₃N₅O₅ (555.64)：

理論値：C = 67.01, H = 5.99, N = 12.60%。

実測値：C = 66.44, H = 6.00, N = 12.44%。

【0186】

50

方法 B (単結合への 3 重結合を接触水素添加する方法)

3 重結合を含む化合物 (6 m モル) を、20 ml のメタノールに溶解し、70 ml のオートクレーブ中で秤量した。次いで、骨炭 (0.30 g) 上の担持させた 5% パラジウムを添加し、水素圧 10 bar で飽和結合を実施した。2 時間後、溶液を濾過し、蒸発させた。残滓生成物は黄色のオイルであった。

【0187】

精製方法 - 1 : オイルを、200 ml のエーテルに溶解し、少量の浮遊沈殿物を濾過除去した。純粋溶液に、50 ml のジエチルエーテル中の塩酸の理論量 (1 モル等量) を室温で 30 分間かけて、激しく攪拌しながら滴下した。分離した白色塩を濾過し、エーテルとヘキサンで洗浄し、室温で 3 時間真空ピストル中で乾燥した。必要ならば、塩酸塩を再結晶する。

10

【0188】

精製方法 - 2 : 基本生成物が、塩酸でよく濾過される塩にならない場合、基本生成物を、200 ml の熱エチルアセテートに溶解し、50 ml の熱エチルアセテート中の無水オキサール酸の 1 モル等量溶液を、攪拌しながら、10 分以内に滴下する。冷却すると、白色のオキサレート塩が分離する。それを、室温で濾過除去し、エチルアセテートとヘキサンで洗浄し、乾燥する。

【0189】

[実施例 24]

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

20

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 B に従って、標題の化合物を製造した。

【0190】

M. P. : 145 - 146 。

IR (KBr) : 1702 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz) : 10.0 (1H, br s), 7.30-7.20 (5H, m), 7.17 (1H, t, J=7.6Hz), 7.13 (1H, d, J=6.7Hz), 7.05 (1H, t, J=7.4Hz), 6.61 (1H, t, J=4.8Hz), 4.98, 4.83 (2H, d, J=15.6Hz), 4.13 (4H, br s), 3.10 (4H, br, s), 2.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.01-0.84 (2H, m), 0.59 (3H, t, J=7.3Hz) ppm.

30

【0191】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz) : 179.7, 163.2, 160.8, 157.9, 143.1, 136.1, 131.4, 128.7, 127.8, 127.6, 127.4, 122.8, 122.7, 111.4, 108.9, 57.1, 53.2, 51.8, 43.7, 40.8, 36.9, 31.2, 23.4, 21.6, 8.8 ppm.

構造式 : C₃₁H₃₇N₅O₅ (559.67) :

理論値 : C = 66.53, H = 6.66, N = 12.51% .

実測値 : C = 66.88, H = 6.65, N = 12.45% .

【0192】

[実施例 25]

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - {4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

40

1 - ベンジル - 3 - エチル - 3 - {4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチ - 2 - イル} - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 B に従って、標題の化合物を製造した。

【0193】

M. P. : 128 - 129 。

50

IR(KBr): 3 4 3 2、1 7 0 4 (C = O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 7.32-7.21(5H, m), 7.18(1H, dt, J=1.3, 7.7Hz), 7.13(1H, d, J=6.5Hz), 7.06(2H, m), 6.90(3H, m), 6.77(1H, d, 7.7Hz), 5.7(2H, br s), 4.99, 4.88(2 × 1H, d, J=15.4Hz), 3.86(3H, s), 3.58(2H, dd, J=11.6, 27.6), 3.46(2H, m), 3.25(2H, m), 2.97(2H, m), 2.97(2H, t, J=10.6Hz), 2.85(2H, m), 1.96(2H, m), 1.81(2H, m), 1.67(2H, q, J=8.0Hz), 0.95(2H, m), 0.60(3H, t, J=7.4Hz), ppm.

【 0 1 9 4 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 179.8, 163.0, 151.9, 143.1, 136.8, 136.1, 131.4, 129.6, 128.6, 127.8, 127.6, 127.6, 127.4, 122.8, 122.7, 121.1, 118.7, 111.6, 108.9, 57.0, 55.4, 53.4, 52.4, 47.5, 43.7, 36.9, 31.1, 23.4, 21.6, 8.8ppm.

10

構造式: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$ (5 8 7 . 7 2) :

理論値: C = 6 9 . 4 9 , H = 7 . 0 3 , N = 7 . 1 5 %。

実測値: C = 6 9 . 0 8 , H = 6 . 9 4、N = 7 . 1 3 %。

【 0 1 9 5 】

[実施例 2 6]

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノハイドロクロライド

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - ブチ - 2 - イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 B に従って、標題の化合物を製造した。

20

【 0 1 9 6 】

M. P. : 2 1 9 - 2 2 2 。

IR(KBr): 2 3 7 0 , 1 7 1 1 (C = O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 12.8(1H, br s), 7.4-7.35(4H, m), 7.28(1H, t, J=7.5Hz), 7.18(1H, d, J=6.7Hz), 7.09(1H, t, J=7.3Hz), 6.85(1H, d, J=7.8Hz), 4.10(2H, br s), 3.65-3.50(6H, m), 3.21(3H, s), 2.97(2H, br s), 2.03-1.70(6H, m), 1.07-0.89(2H, m), 0.54(3H, t, J=7.3Hz) --m.

【 0 1 9 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 179.3, 143.7, 131.1, 129.7, 127.7, 125.5, 122.4, 118.8, 107.7, 56.6, 53.1, 50.1, 49.8, 48.4, 36.3, 30.7, 25.8, 23.2, 21.3, 8.2ppm.

30

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}$ (4 2 8 . 0) :

理論値: H = 8 . 0 1 , N = 9 . 8 2 %。

実測値: H = 7 . 5 6、N = 9 . 3 5 %。

【 0 1 9 8 】

[実施例 2 7]

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

3 - エチル - 1 - メチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチ - 2 - イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンから出発し、精製方法 2 を適用して方法 B に従って、標題の化合物を製造した。

40

【 0 1 9 9 】

M. P. : 1 5 0 - 1 5 2 。

IR(KBr): 1 7 0 6 (C = O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 9.7(2H, br s), 8.33(2H, d, J=4.8Hz), 7.28(1H, dt, J=1.8, 7.5Hz), 7.12(1H, dd, J=1.5, 7.2Hz), 7.09(1H, t, J=7.2Hz), 6.84(1H, d, J=7.8Hz), 6.60(1H, t, J=4.8Hz), 4.14(4H, br s), 3.20(3H, s), 3.15(4H, be s), 2.88(2H, m), 1.91(1H, m), 1.88(1H, m), 1.74(2H, m), 1.62(2H, m), 0.54(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

【 0 2 0 0 】

50

^{13}C -NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 179.7, 163.2, 160.8, 157.8, 143.9, 131.3, 127.9, 122.7, 122.6, 111.3, 107.9, 57.1, 53.3, 51.8, 40.7, 36.5, 31.0, 26.0, 23.4, 21.6, 8.4 ppm.

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ (483.57):

理論値: C = 62.10, H = 6.88, N = 14.48%。

実測値: C = 61.99, H = 6.89, N = 14.45%。

【0201】

方法C (ブチノール化合物の臭素化)

適切な置換ピペラジン - 1 - イル - ブチ - 2 - イン - 1 - オール - ジハイドロクロライド (20) mモル) を秤量して 50 ml のホスホラストリプロマイド中に入れ、100 で2時間反応させた。それを冷却して、20 ml のジクロロメタンを添加した。オフホワイトの物質を濾過し、精製せずにカップリング反応に使用した。

10

【0202】

[実施例28]

1 - (4 - プロモブチ - 2 - イニル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - ジハイドロクロライド

4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチ - 2 - イン - 1 - オール - ジハイドロクロライドから出発し、方法Cに従って、標題の化合物を製造した。

【0203】

M.P.: 185 - 190 。

^1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 9.8(2H, br s), 7.14-6.88(4H, m), 4.47(2H, s), 4.42(2H, s), 3.81(3H, s), 3.00-3.71(8H, m)ppm.

20

【0204】

[実施例29]

2 - [4 - (4 - プロモブチ - 2 - イニル) - 4 - ピペリミジン - ジハイドロクロライド

4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル -) - ブチ - 2 - イン - 1 - オール - ジハイドロクロライドから出発し、方法Cに従って、標題の化合物を製造した。

【0205】

M.P.: 148 - 151 。

^1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 8.56(2H, m), 8.4(2H, br s), 6.87(1H, m), 4.66(2H, s), 4.06(2H, m), 3.8-3.1(8H, m)ppm.

30

【0206】

[実施例30]

1 - (4 - プロモブチ - 2 - イニル) - 4 - フェニルピペラジン - ジハイドロクロライド

4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) but-2 - イン - 1 - オール - ジハイドロクロライドから出発し、方法Cに従って、標題の化合物を製造した。

【0207】

M.P.: 195 - 200 。

^1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 9.5(2H, m), 7.27(2H, t, J=8.0Hz), 7.02(2H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, t, J=7.0Hz), 4.43(2H, s), 4.41(2H, s), 4.0-3.0(8H, m)ppm.

40

【0208】

[実施例31]

1 - (4 - プロモブチ - 2 - イニル) - 4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - ジハイドロクロライド

【0209】

4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル - but-2 - イン - 1 - オール - ジハイドロクロライドから出発し、方法Cに従って、標題の化合物を製造した。

50

【0210】

M. P. : 168 - 170 。

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200MHz): 8.4(2H, m), 7.28(1H, t, J=8.0Hz), 7.07(1H, s), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 6.89(1H, d, J=8.4Hz), 4.41(4H, br, s), 4.0(2H, br s), 3.6(2H, br s), 3.2(2H, br s) ppm.

【0211】

方法D (3-エチルオキシドールとプロモブチル化合物のカップリング)

水素化ナトリウム(6.75g; 50%サスペンション; 0.14モル)を、ヘキサンで3回洗浄し、50mlのDMFに懸濁した。反応混合物を、-20℃に冷却した。同じ温度で、25mlのDMF中の3-エチルオキシドール溶液(6.45g; 0.04モル)を滴下した。水素の発生が停止した時点で、75mlのDMF中に溶解させた3重結合(0.04モル)を含む適当な臭素化合物の塩酸塩を、-20℃で滴下した。

10

【0212】

反応混合物を、3時間攪拌し、5mlの水を滴下して、過剰の水素化ナトリウムを分解し、混合物を水とジエチルエーテルで抽出した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥し、骨炭と一緒に精製し、濾過し、蒸発させた。ジクロロメタンとメタノールの10:1混合物を溶離剤として使用して、残滓の青黄色のオイルを精製した。

【0213】

精製方法-1: カラムクロマトグラフィーで精製された生成物が、ジエチルエーテルによる蒸解後、直ちに結晶化する場合は、濾過除去して、ヘキサンとエチルアセテートとの混合物から再結晶する。目的の化合物は、白色の結晶として生成される。

20

【0214】

精製方法-2: ジエチルエーテルを添加しても、基本生成物が直ちに結晶化しない場合は、熱エチルアセテート100mlに溶解させ、次いで、熱エチルアセテート50mlに溶解させた無水オキサール酸の1モル等量溶液を、攪拌下に、10分間以内に滴下する。次いで、冷却すると、直ちに、白色の塩が分離する。室温で濾過除去し、エチルアセテートとヘキサンで洗浄し、乾燥する。

【0215】

[実施例32]

3-エチル-3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-but-2-イニル]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-モノオキサレート

30

【0216】

1-(4-プロモブチ-2-イニル)-4-フェニル-ピペラジン-ジヒドロクロライドから出発し、方法Dに従って、標題の化合物を製造した。

【0217】

M. P. : 94 - 95 。

IR(KBr): 3210, 1715 (C=O) cm⁻¹ .

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400MHz): 9.99(1H, br s), 7.28-7.20(2H, m), 7.12(1H, d, J=7.3Hz), 7.06(1H, t, J=7.3Hz), 7.06(1H, t, J=7.5Hz), 6.99-6.86(5H, m), 3.84, 3.67(2×1H, d, J=16.5Hz), 3.27(4H, br s), 2.89(4H, br s), 2.76, 2.62(2×1H, d, J=16.4Hz), 1.87(2H, m), 0.63(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

40

【0218】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 180.7, 164.3, 149.6, 142.3, 131.1, 129.2, 127.9, 122.1, 120.9, 116.6, 110.7, 86.9, 69.5, 53.3, 49.9, 46.4, 45.6, 29.7, 27.2, 8.7 ppm.

【0219】

構造式: C₂₆H₂₉N₃O₅ (463.54) :

理論値: C = 67.37, H = 6.31, N = 9.07% .

実測値: C = 66.71, H = 6.18, N = 8.90% .

【0220】

50

[実施例 3 3]

3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - but - 2 - イニル] - 1、3 - ジハイドロ - 2 - オン - モノオキサレート

【 0 2 2 1 】

2 - [4 - プロモブチ - 2 - イニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリミジン - ジハイドロクロライドから出発し、方法 D に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 2 2 2 】

M. P. : 1 4 7 - 1 4 9 。

IR(KBr): 1 7 1 4 (C = 0)、 1 6 4 4 , 1 2 2 7 , 7 5 4 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 400MHz): 10.4(1H, s), 9.8(2H, br s), 8.36(2H, d, J=4.8Hz), 7.23(1H, d, J=7.1Hz), 6.93(1H, dt, J=1.2, 7.6Hz), 6.84(1H, dt, J=0.9, 7.4Hz), 6.6'(1H, d, J=7.8Hz), 6.64(1H, t, J=4.8Hz), 3.69(4H, br s), 3.44(2H, s), 2.70, 2.51(2 × 1H, d, J=16.4Hz), 2.44(4H, m), 1.80-1.60(2H, m), 0.45(3H, t, J=7.3Hz)ppm. 10

【 0 2 2 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 179.8, 163.2, 142.7, 131.5, 127.3, 123.6, 121.7, 110.8, 109.4, 109.4, 83.8, 73.4, 52.4, 50.0, 45.7, 41.7, 29.3, 26.7, 8.7ppm.

【 0 2 2 4 】

構造式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ (4 6 5 . 5 1) :

理論値 : C = 6 1 . 9 2 , H = 5 . 8 5 , N = 1 5 . 0 4 % .

実測値 : C = 6 1 . 1 7 , H = 6 . 8 4、 N = 1 4 . 8 6 % . 20

【 0 2 2 5 】

[実施例 3 4]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - イニル } - 1、3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

【 0 2 2 6 】

1 - (4 - プロモブチ - 2 - イニル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - ジハイドロクロライドから出発し、方法 D に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 2 2 7 】

M. P. : 1 6 1 - 1 6 3 。

IR(KBr): 3 0 7 7、 1 7 1 5 (C=0) cm^{-1} . 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 9.19(1H, s), 7.21(1H, d, J=6.9Hz), 7.11(1H, dt, J=1.2, 7.7Hz), 7.08-6.90(5H, m), 6.65(1H, d, J=7.5Hz), 3.96(3H, s), 3.29(1H, d, J=16.2Hz), 3.17(1H, dt, J=2.3, 16.7Hz), 3.15(2H, br s), 2.91(2H, br s), 2.78(1H, dt, J=2.3, 16.2Hz), 2.65(2H, d, J=16.7Hz), 2.60(2H, br s), 2.45(2H, br s), 2.00-1.80(2H, m), 0.68(3H, t J=7.4Hz)ppm.

【 0 2 2 8 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 180.6, 152.0, 141.9, 141.3, 131.7, 127.7, 123.3, 123.0, 122.3, 121.2, 118.7, 111.1, 109.7, 81.3, 75.6, 55.0, 53.4, 50.6, 50.2, 46.7, 29.7, 277.7, 8.7ppm.

【 0 2 2 9 】

構造式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (4 0 3 . 5 3) :

理論値 : C = 7 4 . 4 1 , H = 7 . 2 4 , N = 1 0 . 4 1 % .

実測値 : C = 7 3 . 4 3 , H = 7 . 3 6、 N = 1 0 . 1 9 % . 40

【 0 2 3 0 】

[実施例 3 5]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - イニル } - 3 - エチル - 1、3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノ - ハイドロクロライド

【 0 2 3 1 】

文献記載の方法に従って、エチル - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2、3 - ジハイドロイ 50

ンドール) - 1 - カルボキシレートを製造した。

【0232】

水素化ナトリウム (1.59 g ; 50%サスペンション ; 33 mモル) を、ヘキサンで3回洗浄し、30 mlのDMFに懸濁した。反応混合物を - 20 に冷却した。同じ温度で、10 mlのDMF中のエチル (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール) - 1 - カルボキシレート (2.32) G ; 10 Mモル) 溶液を滴下した。水素の発生が停止した時点で、20 mlのDMF中に溶解させた1 - (4 - クロロブチ - 2 - イル) - 4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - ジヒドロクロライド (3.56 g ; 10 mモル) 溶液を、- 20 で滴下した。

【0233】

反応混合物を、5時間攪拌し、5 mlの水を滴下して、過剰の水素化ナトリウムを分解し、混合物を水とジエチルエーテルで抽出した。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥し、骨炭と一緒に精製し、濾過し、蒸発させた。残滓の青黄色のオイルを100 mlのエチルアセテートに溶解し、20 mlのエチルアセテート中の塩酸1モル等量溶液を、攪拌しながら、滴下した。分離したオフホワイトの塩を濾過し、エチルアセテートとヘキサンで洗浄し、イソプロパノールから再結晶した。

【0234】

生成物状態 ; 収量 ; 収率 : 白色粉末 ; 1.06 g ; 24%。

M.P. : 201 ~ 203 。

【0235】

IR(KBr): 3166, 1712 (C=O)、760 cm⁻¹。

【0236】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400MHz): 9.96(1H, s), 7.22(1H, t, J=8.1Hz), 7.16(1H, d, J=7.0Hz), 7.10-6.85(6H, m), 4.0-2.57(1H, m), 2.82(1H, d, J=16.4Hz), 2.68(1H, d, J=16.4Hz), 1.91(1H, m), 1.80(1H, m), 0.65(3H, t, J=7.3Hz) ppm。

【0237】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 180.4, 150.6, 141.9, 135.0, 131.0, 130.3, 127.9, 122.8, 123.3, 120.9, 116.7, 114.7, 110.6, 87.9, 68.5, 53.3, 49.5, 45.7, 29.7, 27.4, 8.7 ppm。

【0238】

構造式 : C₂₄H₂₇Cl₂N₃O (444.41) :

理論値 : C = 64.87, H = 6.12, Cl = 15.96, N = 9.46%。

実験値 : C = 64.82, H = 6.11, Cl = 15.94, N = 9.43%。

【0239】

[実施例 36]

(Z) - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - エニル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノ - ハイドロクロライド

【0240】

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - but - 2 - エニル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノ - ハイドロクロライド (7.15 g ; 16 mモル) を、150 mlのTHFに懸濁し、ラネーニッケル触媒 (10 g) を添加した。温度90、出発圧力10 barで、オートクレーブ中で10時、水素添加を行った。次いで、生成物を、メタノールに溶解し、触媒を濾過除去し、濾液を蒸発した。2重結合を含む(Z)構造の化合物の塩酸塩が分離して、オフホワイト物質を形成した。

【0241】

生成物状態 ; 収量 ; 収率 : オフホワイト粉末 ; 3.49 g ; 49%。

M.P. : 219 ~ 222 。

【0242】

10

20

30

40

50

IR(KBr): 3 1 6 6 , 2 5 6 9 (C=O)、7 6 0 cm^{-1} .

【 0 2 4 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400MHz): 11.4(

1H, br s), 10.5(1H, s), 7.29(1H, d, J=47.9Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.18(1H, t, J=7.4Hz), 7.03(1H, s), 6.99(1H, t, J=7.4Hz), 6.94(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 6.86(2H, d, J=7.5Hz), 5.5(1H, m), 5.43(1H, m), 3.84(2H, br, s), 3.71(2H, br s), 3.71(2H, br s), 3.30(2H, br s), 3.00(2H, br s), 2.65, 2.55(2 \times 1H, J=7.3, 14.2Hz), 1.80(2H, m), 0.52(3H, t, J=7.3 Hz) ppm.

【 0 2 4 4 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 101MHz): 180.2, 150.8, 142.4, 134.0, 133.1, 131.4, 130.7, 127.3, 123.5, 121.5, 121.5, 120.9, 119.2, 115.3, 109.4, 52.9, 51.3, 49.7, 44.9, 34.6, 29.6, 8.8 ppm. 10

【 0 2 4 5 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (4 4 6 . 4 2) :

理論値: C = 6 4 . 5 7 , H = 6 . 5 5 , Cl = 1 5 . 8 8 , N = 9 . 4 1 % .

実験値: C = 6 4 . 1 1 , H = 6 . 9 5 , Cl = 1 5 . 6 5 , N = 9 . 2 7 % .

【 0 2 4 6 】

方法E (- ハロアルキル化合物の製造)

アルゴンで洗浄したフラスコに、2.5 Mのn-ブチルリチウム(60 ml; 0.15 モル)を添加し、200 mlのTMFを添加した。溶液を、アセトン-氷浴で-78 に冷却した。この温度で、250 mlのTMF中に溶解させた3-アルキルオキサレート(0.20 モル)溶液を、攪拌しながら添加した。得た混合物を、さらに10分間攪拌し、ジハロアルカン(1-プロモ-4-クロロブタン、1-プロモ-3-クロロプロパン、1,5-ジプロペンタン、又は1,6-ジプロモヘキサン; 0.50 モル)を滴下し、溶液を室温にまで暖めた。 20

【 0 2 4 7 】

次いで、得た混合物を3時間攪拌し、エタノール20 mlを滴下し、過剰のブチルリチウムを除去した。溶液をロータリエバポレータで蒸発し、残滓オイルを水とエチルアセテートで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。

【 0 2 4 8 】

ヘキサンで蒸解して、残滓オイルを結晶にした。分離したオフホワイトの結晶を、200 mlのヘキサン中の攪拌して、過剰のジハロアルカンを除去し、濾過し、ヘキサンで洗浄した。生成物を、再結晶せずに更なる反応に使用できる。前記の溶剤から再結晶して分析級のサンプルを得た。 30

【 0 2 4 9 】

[実施例 3 7]

3 - { 4 - クロロブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - プロモ - 4 - クロロブタンから出発し、標題の化合物を製造した。 40

【 0 2 5 0 】

M. P. : 1 0 4 - 1 0 5 .

【 0 2 5 1 】

IR(KBr): 3 1 8 1 , 2 9 4 1 , 1 7 0 0 , 1 3 0 6 , 7 5 5 cm^{-1} .

【 0 2 5 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.57(br s, 1H, NH), 7.21(dt, 1H, J=7.6, 1Hz, 5H-6), 7.12(d, 1H, J=7.4Hz, H-4), 7.06(dt, 1H, J=7.5, 1.9Hz, H-5), 6.92(d, 1H, J=7.7Hz, H-7), 3.39(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 1.96-1.84(m, 2H, CH_2), 1.24-1.18(m, 1H), 1.08-1.03(m, 1H), 0.64(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3) ppm.

【 0 2 5 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.2, 150.8, 142.4, 134.0, 133.1, 131.4, 130.7, 127.3, 123.5, 121.5, 121.5, 120.9, 119.2, 115.3, 109.4, 52.9, 51.3, 49.7, 44.9, 34.6, 29.6, 8.8ppm.

【 0 2 5 4 】

構造式: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (2 5 1 . 7 6) :

理論値: C = 6 6 . 7 9 , H = 7 . 2 1 , Cl = 1 4 . 0 8 , N = 5 . 5 6 % .

実験値: C = 6 6 . 8 9 , H = 7 . 1 6 , Cl = 1 4 . 1 9 , N = 5 . 8 4 % .

【 0 2 5 5 】

[実施例 3 8]

3 - { 4 - クロロブチル } - 3 - エチル - 5 - フロロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

3 - エチル - 5 - フロロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - プロモ - 4 - クロロ - ブタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 2 5 6 】

M. P. : 9 6 - 9 7 .

【 0 2 5 7 】

IR(KBr): 3 1 5 9 , 1 7 1 6 , 8 1 7 cm^{-1} .

【 0 2 5 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.99(br s, 1H, NH), 6.95-6.85(m, 3H), 3.40(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 1.97-1.88(m, 2H, CH_2), 1.83-1.75(m, 2H, CH_2), 1.73-1.62(m, 2H), 1.25-1.20(m, 1H), 1.09-1.04(m, 1H), 0.65(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3), 1.19(d, J=24.4Hz), 110.2(d, J=2.0Hz), 54.8(d, J=2.0Hz), 44.4, 36.8, 32.5, 31.0, 21.7, 8.4ppm.

20

【 0 2 5 9 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.2, 150.8, 142.4, 134.0, 133.1, 131.4, 130.7, 127.3, 123.5, 121.5, 121.5, 120.9, 119.2, 115.3, 109.4, 52.9, 51.3, 49.7, 44.9, 34.6, 29.6, 8.8ppm.

【 0 2 6 0 】

構造式: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClFNO}$ (2 6 9 . 7 5) :

理論値: C = 6 2 . 3 4 , H = 6 . 3 5 , Cl = 1 3 . 1 4 , N = 5 . 1 9 % .

実験値: C = 6 2 . 4 9 , H = 6 . 2 0 , Cl = 1 3 . 4 8 , N = 4 . 9 8 % .

【 0 2 6 1 】

[実施例 3 9]

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フロロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

3 - エチル - 6 - フロロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - プロモ - 4 - クロロ - ブタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 2 6 2 】

M. P. : 9 5 - 9 7 (ヘキサン - エチルアセテト)。

【 0 2 6 3 】

IR(KBr): 3 1 5 9 , 1 7 2 8 , 1 1 3 2 cm^{-1} .

【 0 2 6 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.34(br s, 1H, NH), 7.05(dd, 1H, J=8.1, 5.3Hz, H-4), 6.75(ddd, 1H, J=9.6, 8.1, 2.4Hz, H-5), 6.71(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz, H-7), 3.44(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 2.00-1.70(m, 4H, 2x CH_2), 1.70-1.60(m, 2H, CH_2), 1.23-1.18(m, 1H), 1.08-1.04(m, 1H), 0.64(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm.

40

【 0 2 6 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 183.3, 162.5(d, J=244.1Hz), 142.5(d, J=7.8Hz), 127.5(d,

50

J=13.0Hz), 123.8(d, J=9.5Hz), 108.8(d, J=22.5Hz), 98.5(d, J=27.4Hz), 53.8, 44.4, 36.8, 32.5, 31.0, 21.6, 8.4ppm.

【0266】

構造式: $C_{14}H_{17}ClFNO$ (269.75):

理論値: C = 62.34, H = 6.35, Cl = 13.14, N = 5.19%。

実験値: C = 62.09, H = 6.22, Cl = 13.43, N = 5.28%。

【0267】

[実施例40]

3-(4-クロロブチル)-3-エチル-5-メチル-1,3-ジハイドロ-2H-インドール-2-オン

10

3-エチル-6-メチル-1,3-ジハイドロ-2H-インドール-2-オン及び1-プロモ-4-クロロ-ブタンから出発し、方法Eに従って、標題の化合物を製造した。

【0268】

M.P.: 79-80 (ヘキサン)。

【0269】

IR(KBr): 3286, 1719 cm^{-1} 。

【0270】

1H -NMR(CDCl₃, TMS, 400MHz): 8.70(br s, 1H, NH), 7.00(d, 1H, J=7.8Hz, H-6), 6.92(s, 1H, H-4), 6.81(d, 1H, J=7.9Hz, H-7), 3.39(t, 2H, J=6.8Hz, CH₂Cl), 1.95-1.85(m, 2H), 1.82-1.70(m, 2H), 1.70-1.58(m, 2H), 1.30-1.12(m, 1H), 1.10-0.98(m, 1H), 0.63(t, 3H, J=7.3Hz, CH₃)ppm.

20

【0271】

^{13}C -NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.5, 138.8, 132.4, 131.9, 128.0, 123.7, 109.3, 54.1, 44.4, 36.9, 32.7, 31.0, 21.8, 8.4ppm.

【0272】

構造式: $C_{15}H_{20}ClFNO$ (265.79):

理論値: C = 67.79, H = 7.58, Cl = 13.34, N = 5.27%。

実験値: C = 67.98, H = 7.43, Cl = 13.09, N = 5.11%。

【0273】

[実施例41]

3-(4-クロロブチル)-3-エチル-7-メチル-1,3-ジハイドロ-2H-インドール-2-オン

30

3-エチル-7-メチル-1,3-ジハイドロ-2H-インドール-2-オン及び1-プロモ-4-クロロ-ブタンから出発し、方法Eに従って、標題の化合物を製造した。

【0274】

M.P.: 112-113 (ヘキサン-エチルアセテート)。

【0275】

IR(KBr): 3181, 1703 cm^{-1} 。

40

【0276】

1H -NMR(CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.4Hz), 1.07-1.02(1H, m), 1.25-1.17(1H, m), 1.70-1.60(2H, m), 1.81-1.72(2H, m), 1.96-1.86(2H, m), 2.31(3H, s), 3.36(2H, t, J=6.8Hz), 6.94(1H, dd, J=1.7, 7.3Hz), 6.97(1H, t, J=7.3Hz), 7.03(1H, dd, J=1.4, 7.2Hz), 9.4(1H, br s)ppm.

【0277】

^{13}C -NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 16.5, 21.8, 31.0, 32.7, 36.8, 44.4, 54.4, 119.1, 120.3, 122.4, 129.1, 131.9, 140.1, 183.1ppm.

【0278】

構造式: $C_{15}H_{20}ClFNO$ (265.79):

50

理論値：C = 67.79, H = 7.58, Cl = 13.34, N = 5.27%。

実験値：C = 67.56, H = 7.49, Cl = 13.29, N = 5.24%。

【0279】

[実施例 4 2]

3 - (4 - クロロプロピル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - ブロモ - 4 - クロロ - プロパンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【0280】

M.P.: 91 - 93 (ヘキサン)。

【0281】

IR(KBr): 3183, 1701, 751 cm^{-1} 。

【0282】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.15(br s, 1H, NH), 7.23(dt, 1H, J=1.3Hz, H-6), 7.14(d, 1H, J=6.8Hz, H-4), 7.06(dt, 1H, J=7.4, 0.9Hz, H-5), 6.95(d, 1H, J=7.7Hz, H-7), 3.48-3.36(m, 2H, CH_2Cl), 2.02-1.93(m, 3H), 1.85-1.78(m, 1H), 1.66-1.54(m, 1H), 1.44-1.30(m, 1H), 0.65(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3) ppm.

【0283】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.6, 141.3, 132.0, 127.9, 123.0, 122.6, 109.8, 53.7, 44.8, 34.8, 31.0, 27.5, 8.5 ppm.

【0284】

構造式： $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$ (237.73) :

理論値：C = 65.68, H = 6.78, N = 5.89, Cl = 14.91%。

実験値：C = 65.51, H = 6.70, N = 5.82, Cl = 14.68%。

【0285】

[実施例 4 3]

3 - (5 - ブロモペンチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 , 5 - ジブロモペンタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【0286】

M.P.: 77 - 78 (ヘキサン)。

【0287】

IR(KBr): 3290, 1718 cm^{-1} 。

【0288】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.11(br s, 1H, NH), 7.20(dt, 1H, J=7.6, 1.4Hz, H-6), 7.11(d, 1H, J=7.3Hz, H-4), 7.05(dt, 1H, J=7.4, 1.0Hz, H-5), 6.94(d, 1H, J=7.4Hz), 3.27(t, 2H, J=6.9Hz, CH_2Br), 1.98-1.86(m, 2H, CH_2), 1.84-1.74(m, 2H, CH_2), 1.71(quintet, 2H, J=7.2Hz, CH_2), 1.38-1.24(m, 2H), 1.18-1.04(m, 1H), 0.96-0.84(m, 1H), 0.63(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3) ppm.

【0289】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.9, 141.4, 132.5, 127.6, 122.9, 122.4, 109.7, 54.2, 37.4, 33.6, 32.4, 31.0, 28.2, 23.4, 8.8 ppm.

【0290】

構造式： $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ (310.24) :

理論値：C = 58.07, H = 6.50, N = 4.51, Br = 25.24%。

実験値：C = 57.95, H = 6.42, N = 4.67, Br = 25.58%。

【0291】

10

20

30

40

50

[実施例 4 4]

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - イソブチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 2 9 2 】

M. P. : 1 2 4 - 1 2 5 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 2 9 3 】

IR(KBr): 3 2 0 8 , 1 7 1 3 , 7 4 7 cm^{-1} .

10

【 0 2 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.02(br s, 1H, NH), 7.21(dt, 1H, J=7.5, 1.4Hz, H-6), 7.11(td, 1H, J=7.4, 0.63Hz, H-4), 7.04(dt, 1H, J=7.4, 1.0Hz, H-5), 6.95(d, 1H, J=7.7Hz, H-7), 3.37(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 1.95-1.70(m, 4H, 2 × CH_2), 1.70-1.58(m, 2H, CH_2), 1.38-1.30(m, 1H), 1.23-1.17(m, 1H), 1.02-0.98(m, 1H), 0.73(d, 3H, J=6.6Hz, CH_2), 0.61(d, 3H, J=6.6Hz, CH_3)ppm.

【 0 2 9 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 183.1, 141.1, 132.6, 127.7, 123.3, 122.3, 109.8, 53.0, 46.3, 44.4, 39.2, 32.6, 25.3, 24.2, 23.6, 21.1ppm.

【 0 2 9 6 】

20

構造式: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClNO}$ (2 7 9 . 8 1) :

理論値: C = 6 8 . 6 8 , H = 7 . 9 3 , N = 5 . 0 1 , Cl = 1 2 . 6 7 %。

実験値: C = 6 8 . 4 9 , H = 7 . 8 9 , N = 4 . 9 2 , Cl = 1 2 . 8 9 %。

【 0 2 9 7 】

[実施例 4 5]

3 - (5 - ブロモペンチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1、5 - ジプロモペンチルから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

30

【 0 2 9 8 】

M. P. : 8 2 - 8 3 (ヘキサン)。

【 0 2 9 9 】

IR(KBr): 3 2 9 3 , 1 7 2 0 , 1 6 9 0 , 1 1 7 5 , 8 1 7 cm^{-1} .

【 0 3 0 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 7.96(br s, 1H, NH), 6.92(dt, 1H, J=8.8, 2.6Hz, H-6), 6.86(dd, 1H, J=8.0, 2.6Hz, H-4), 6.82(dd, 1H, J=8.4, 4.3Hz, H-7), 3.30(t, 2H, J=6.9Hz, CH_2Br), 1.96-1.87(m, 2H, CH_2), 1.80-1.68(m, 4H, 2 × CH_2), 1.40-1.25(m, 2H, CH_2), 1.18-1.04(m, 1H), 0.96-0.84(m, 1H), 0.64(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm.

【 0 3 0 1 】

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 181.8, 159.3(d, J=240.7Hz), 136.9, 134.4, (d, J=8.0Hz), 114.0(d, J=23.3Hz), 111.0(d, 24.4Hz), 109.9(d, J=8.0Hz), 54.7, 37.5, 33.6, 32.4, 31.1, 28.2, 23.5, 8.5ppm.]

【 0 3 0 2 】

構造式: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ (3 2 8 . 2 3) :

理論値: C = 5 4 . 8 9 , H = 5 . 8 3 , N = 4 . 2 7 , Br = 2 4 . 3 4 %。

実験値: C = 5 4 . 6 8 , H = 5 . 8 9 , N = 4 . 3 5 , Br = 2 4 . 1 6 %。

【 0 3 0 3 】

[実施例 4 6]

3 - (5 - ブロモペンチル) - 3 - エチル - 5 - メチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - イ

50

インドール - 2 - オン

3 - エチル - 5 - メチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 、 5 - ジプロモペンタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 0 4 】

M. P. : 7 2 - 7 3 (ヘキサン)。

【 0 3 0 5 】

IR(KBr): 3 2 6 2 , 1 7 2 6 , 1 6 9 4 , 8 1 2 cm^{-1} .

【 0 3 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 7.55(br s, 1H, NH), 7.00(dt, 1H, J=7.96Hz, H-6), 6.92(s, 1H, H-4), 6.75(d, 1H, J=7.8Hz, H-7), 3.30(t, 2H, J=6.8Hz, CH_2Br), 1.94-1.84(m, 2H, CH_2), 1.79-1.68(m, 4h, $2 \times \text{CH}_2$), 1.35-1.24(m, 2H, CH_2), 1.24-1.13(m, 1H), 0.93-0.84(m, 1H), 0.63(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm. 10

【 0 3 0 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 181.8, 159.3(d, J=240.7Hz), 136.9, 134.4, (d, J=8.0Hz), 114.0(d, J=23.3Hz), 111.0(d, 24.4Hz), 109.9(d, J=8.0Hz), 54.7, 37.5, 33.6, 32.4, 31.1, 28.2, 23.5, 8.5ppm.]

【 0 3 0 8 】

構造式: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}$ (3 2 4 . 2 6) :

理論値: C = 5 9 . 2 7 , H = 6 . 8 4 , N = 4 . 3 2 , Br = 2 4 . 6 4 % . 20

実験値: C = 5 9 . 1 8 , H = 6 . 9 2 , N = 4 . 5 5 , Br = 2 4 . 5 1 % .

【 0 3 0 9 】

[実施例 4 7]

3 - (5 - プロモペンチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 、 5 - ジプロモペンタンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 1 0 】

M. P. : 9 5 - 9 6 (ヘキサン)。

【 0 3 1 1 】

IR(KBr): 3 3 0 0 , 1 7 2 2 , 8 5 7 cm^{-1} .

【 0 3 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.24(br s, 1H, NH), 7.01(dd, 1H, J=8.1, 5.3Hz, H-5), 6.72(ddd, 1H, J=9.6, 8.2, 2.3Hz, H-5), 6.68(d, 1H, J=8.8, 2.3Hz, H-7), 3.26(t, 2H, J=7.4Hz, CH_2Br), 1.92-1.83(m, 2H, CH_2), 1.80-1.65(m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.35-1.25(m, 2H, CH_2), 1.09-1.00(m, 1H), 0.92-0.84(m, 1H), 0.60(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm.

【 0 3 1 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 183.3, 162.4(d, J=244.1Hz), 142.5(d, J=11.8Hz), 127.7(d, J=3.1Hz), 123.8(d, J=9.9Hz), 108.7(D, J=22.1Hz), 98.4(d, J=27.1Hz), 53.9, 37.4, 33.6, 32.3, 31.0, 28.2, 23.4, 8.4ppm. 40

【 0 3 1 4 】

構造式: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}$ (3 2 8 . 2 3) :

理論値: C = 5 4 . 8 9 , H = 5 . 8 3 , N = 4 . 2 7 , Br = 2 4 . 3 4 % .

実験値: C = 5 4 . 6 9 , H = 5 . 6 7 , N = 4 . 3 9 , Br = 2 4 . 1 9 % .

【 0 3 1 5 】

方法 F (第 5 位への - ハロアルキル化合物の塩素化)

ハロアルキル化合物 (5 m モル) を、 1 5 m l の氷酢酸に溶解した。氷酢酸が分離し始めるまで (1 4 - 1 6)、溶液を冷却し、 5 m l の氷酢酸中の塩化スルフリル 0 . 5 m l (5 . 7 m モル) 溶液を滴下した。得た混合溶液を、同じ温度で 2 時間攪拌し、次いで氷 50

水の上にピペットで滴下した。分離した白色の物質を濾過し、水とヘキサンで洗浄し、乾燥し、精製せずにカップリング反応に使用した。溶媒から再結晶して分析級のサンプルを得た。

【 0 3 1 6 】

[実施例 4 8]

3 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

10

【 0 3 1 7 】

M. P. : 1 1 6 - 1 1 7 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 3 1 8 】

IR(KBr): 3 2 8 5 , 1 7 1 7 , 8 1 8 cm^{-1} .

【 0 3 1 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.72(br s, 1H, NH), 7.15(dd, 1H, J=8.2, 2.1Hz, H-6), 7.12(d, 1H, J=2.1Hz, H-4), 6.86(d, 1H, J=8.2Hz, H-7), 3.41(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 2.00-1.86(m, 2H, CH_2), 1.82-1.74(m, 2H, CH_2), 1.74-1.60(m, 2H), 1.29-1.15(m, 1H), 1.12-0.95(m, 1H), 0.65(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm.

20

【 0 3 2 0 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.3, 139.8, 134.2, 127.9, 127.8, 123.4, 110.7, 54.5, 44.4, 36.8, 32.5, 31.0, 21.7, 8.5ppm.

【 0 3 2 1 】

構造式: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ (2 8 6 . 2 0) :

理論値: C = 5 8 . 7 5 , H = 5 . 9 9 , N = 4 . 8 9 , Cl = 2 4 . 7 7 % .

実験値: C = 5 8 . 6 1 , H = 5 . 9 6 , N = 4 . 8 0 , Cl = 2 4 . 6 6 % .

【 0 3 2 2 】

[実施例 4 9]

5 - クロロ - 3 - (3 - クロロプロピル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

3 - (3 - クロロプロピル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジハイドロ - 2 H - インドール - 2 - オンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 2 3 】

M. P. : 1 0 5 - 1 0 7 (ヘキサン)。

【 0 3 2 4 】

IR(KBr): 3 2 2 1 , 2 9 6 3 , 1 7 0 0 (C=O) , 1 6 7 7 , 1 4 7 4 cm^{-1} .

【 0 3 2 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 9.15(br s, 1H, NH), 7.21(dd, 1H, J=8.2, 2.1Hz, H-6), 7.12(d, 1H, J=2.0Hz, H-4), 6.88(d, 1H, J=8.2Hz, H-7), 3.43-3.39(m, 2H, CH_2Cl), 2.10-1.77(m, 4 H, 2 × CH_2), 1.62-1.55(m, 1H), 1.42-1.38(m, 1H), 0.66(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)ppm.

40

【 0 3 2 6 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.1, 139.8, 133.9, 128.1, 128.0, 123.5, 110.8, 54.1, 44.6, 34.7, 30.9, 27.5, 8.5ppm.

【 0 3 2 7 】

構造式: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ (2 7 2 . 1 8) :

理論値: C = 5 7 . 3 7 , H = 5 . 5 6 , N = 5 . 1 5 , Cl = 2 6 . 0 5 % .

実験値: C = 5 7 . 1 9 , H = 5 . 6 4 , N = 5 . 2 8 , Cl = 2 5 . 8 8 % .

【 0 3 2 8 】

[実施例 5 0]

50

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ
- 2 H - インドール - 2 - オン

6 - フルオロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イ
ンドール - 2 - オンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 2 9 】

M. P. : 1 3 1 - 1 3 3 (ヘキサン - エチルアセテ - ト)。

【 0 3 3 0 】

IR(KBr): 3 2 8 9 , 1 7 2 0 , 1 1 4 3 cm^{-1} .

【 0 3 3 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.90(br s, 1H, NH), 7.12(d, 1H, J=7.1, H-4), 6.79(d, 1H, J=8
.8Hz, H-7), 3.42(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2CL), 1.96-1.84(m, 2H, CH_2), 1.80-1.63(m, 4H, 2 × CH_2)
, 1.30-1.20(m, 1H), 1.20-1.04(m, 1H), 0.65(t, 3H, J=7.4Hz, CH_2)ppm.

【 0 3 3 2 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.3, 157.6(d, J=247.2Hz), 140.9(d, J=111.1Hz), 128.8(d,
J=3.8Hz), 124.8, 114.3(d, J=18.3Hz), 99.5(d, J=26.7Hz), 54.2, 44.3, 36.8, 32.4, 31.0, 21
.6, 8.4ppm.

【 0 3 3 3 】

構造式 : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ (3 0 4 . 1 9) :

理論値 : C = 5 5 . 2 8 , H = 5 . 3 0 , N = 4 . 6 1 , Cl = 2 3 . 3 1 % .

実験値 : C = 5 5 . 1 9 , H = 5 . 2 7 , N = 4 . 5 8 , Cl = 2 3 . 3 4 % .

【 0 3 3 4 】

方法 G (- クロロアルキル化合物の 5 , 7 - ジクロリネーション)

クロロアルキル化合物 (4 0 m モル) を、 8 0 m l の氷酢酸に溶解し、 9 . 6 m l (1 2
0 m モル) の塩化スルフルルを室温で滴下した。得た溶液を、 6 0 で 3 時間維持した。
次いで、冷却し、氷の上に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル相を、 1 0 容量
% の NaOH 溶液で 2 回抽出し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、蒸発した。このようにして得
た青黄色のオイルをヘキサンで蒸解し、白色の結晶物質をヘキサン中で攪拌し、濾過し、
ヘキサンで洗浄し、乾燥して精製せずにカップリング反応用に使用した。記載した溶媒か
ら再結晶して分析級のサンプルを得た。

【 0 3 3 5 】

[実施例 5 1]

5、7 - ジクロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H -
インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 -
オンから出発し、方法 E に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 3 6 】

M. P. : 6 5 - 6 7 (ヘキサン)。

【 0 3 3 7 】

IR(KBr): 3 1 6 5 , 2 9 6 4 , 1 7 1 3 (C=O)、 1 4 5 5 cm^{-1} .

【 0 3 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.38(br s, 1H, NH), 7.20(d, 1H, J=1.9Hz, H-6), 6.97(d, 1H, J
=1.8Hz, H-4), 3.38(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2CL), 1.95-1.84(m, 2H, CH_2), 1.76-1.60(m, 4H, 2 × CH
2), 1.19-1.16(m, 1H), 1.04-0.96(m, 1H), 0.62(t, 3H, J=7.4Hz, CH_2)ppm.

【 0 3 3 9 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.5, 137.7, 135.1, 128.3, 127.6, 121.9, 115.7, 55.7
, 44.3, 36.8, 32.5, 31.0, 21.7, 8.5ppm.

【 0 3 4 0 】

構造式 : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}$ (3 2 0 . 6 5) :

10

20

30

40

50

理論値：C = 52.44, H = 5.03, N = 4.37, Cl = 33.17%。

実験値：C = 52.37, H = 4.97, N = 4.27, Cl = 33.18%。

【0341】

[実施例52]

5、7-ジクロロ-3-(4-クロロブチル)-3-イソブチル-1,3-ジヒドロ-2-H-インドール-2-オン

3-(4-クロロブチル)-3-イソブチル-1,3-ジヒドロ-2-H-インドール-2-オンから出発し、方法Eに従って、標題の化合物を製造した。

【0342】

M.P.: 93-94 (ヘキサン)。

【0343】

IR(KBr): 3144, 1719, 1459 cm^{-1} 。

【0344】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.49(br s, 1H, NH), 7.24(dt, 1H, J=1.9Hz, H-6), 7.012(d, 1H, J=1.7Hz, H-4), 3.41(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 1.91(m, 2H, CH_2), 1.67(m, 4H, 2x CH_2), 1.34(m, 1H), 1.20(m, 1H), 1.01(m, 1H), 0.74(d, 3H, J=6.7Hz, CH_3), 0.66(d, 3H, J=6.7Hz, CH_3) ppm.

【0345】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 181.0, 137.5, 135.4, 128.2, 127.6, 122.2, 115.4, 54.5, 46.3, 44.3, 39.2, 32.4, 25.3, 24.3, 23.1, 21.1 ppm. 20

【0346】

構造式： $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}$ (348.70)：

理論値：C = 55.11, H = 5.78, N = 4.02, Cl = 30.50%。

実験値：C = 55.29, H = 5.67, N = 4.12, Cl = 30.18%。

【0347】

[実施例53]

7-クロロ-3-(4-クロロブチル)-3-エチル-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2-H-インドール-2-オン

3-(4-クロロブチル)-3-エチル-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2-H-インドール-2-オン(5.40g; 20mmol)を、40mlの氷酢酸に溶解し、3.2ml(40mmol)の塩化スルフルルを室温で滴下した。得た溶液を、60で4時間維持した。次いで、冷却し、氷の上に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル相を、10容量%のNaOH溶液で2回抽出し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、蒸発した。このようにして得た青黄色のオイルをヘキサンで蒸解し、白色の結晶物質をヘキサン中で攪拌し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して精製せずにカップリング反応用に使用した。ヘキサンとエチルアセテートの混合物から再結晶して分析級のサンプルを得た。

【0348】

M.P.: (ヘキサン-エチルアセレート)。

【0349】

IR(KBr): 3184, 1709, 1080, 853 cm^{-1} 。

【0350】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.22(br s, 1H, NH), 6.99(dt, 1H, J=7.6, 2.3Hz), 6.81(dd, 1H, J=7.6, 2.3Hz), 3.42(t, 2H, J=6.7Hz, CH_2Cl), 2.00-1.88(m, 2H, CH_2), 1.82-1.60(m, 4H, 2x CH_2), 1.30-1.16(m, 1H), 1.12-1.00(m, 1H), 0.66(t, 3H, J=7.4Hz, CH_3)

【0351】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.6, 158.8(d, J=244.5Hz), 135.1(d, J=2.3Hz), 134.9(d, J=8.4Hz), 114.8(d, J=26.3Hz), 114.8(d, J=11.0Hz), 109.7(D, J=24.4Hz), 55.8(d, J=1.9Hz), 44.3, 36.8, 32.5, 31.1, 21.7, 8.5. 50

【0352】

構造式： $C_{14}H_{16}Cl_2NO$ (304.19)：

理論値：C = 55.28, H = 5.30, N = 4.60, Cl = 23.31%。

実験値：C = 55.19, H = 5.28, N = 4.65, Cl = 23.19%。

【0353】

[実施例54]

5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン (12.59 g ; 50 mモル) を、100 ml のジオキサンと100 ml の水の混合物に溶解し、2.84 ml のブロマイン (55 mモル)、11.9 g (100 mモル) のKBrと50 ml の水から成る混合液を80 ~ 90 で30分間かけて滴下した。次いで、反応混合物を室温で30分間維持し、冷却し、500 ml の水を滴下した。生成物が白色物質として分離した。分離した物質を濾過し、水とヘキサンで洗浄し、精製せずにカップリング反応に使用した。ヘキサンとエチルアセテートの混合物から再結晶して分析級のサンプルを得た。

【0354】

M.P. : 117 - 118 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0355】

IR(KBr): 3286, 1717, 1198, 817 cm^{-1} 。

【0356】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 9.28(br s, 1H, NH), 7.35(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz, H-6), 7.24(d, 1H, J=2.0Hz, H-4), 6.84(d, 1H, J=8.2, H-7), 3.41(t, 2H, J=6.8Hz, CH2Cl), 1.98-1.75(m, 2H, CH2), 1.74-1.60(m, 4H, 2 × CH2), 1.27-1.16(m, 1H), 1.11-1.01(m, 1H), 0.64(t, 3H, J=7.4Hz, CH3);

【0357】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 182.3, 140.4, 134.6, 130.7, 126.1, 115.3, 111.3, 54.5, 44.3, 36.7, 32.8, 30.9, 21.7, 8.5。

【0358】

構造式： $C_{14}H_{17}BrClNO$ (380.65)：

理論値：C = 50.86, H = 5.18, N = 4.24%。

実験値：C = 50.79, H = 5.09, N = 4.38%。

【0359】

[実施例55]

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 2 - オキシインドール - 5 - スルホニルクロライド

90 ml のクロロスルホン酸を0 に冷却し、3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - オキシインドール (11.34 g : 45 mモル) 少量ずつ添加し、温度が2 以上にならないように維持した。次いで、溶液を攪拌下に室温に暖め、氷の上に30分間かけて注意深くピペットで滴下した。分離した白色の沈澱を濾過し、水とヘキサンで洗浄し、精製せずにカップリング反応に使用した。ヘキサンとエチルアセテートの混合物から再結晶して分析級のサンプルを得た。

【0360】

M.P. : 。

【0361】

IR(KBr): 3197, 1729, 1371, 1176 cm^{-1} 。

【0362】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 9.39(br s, 1H, NH), 7.99(dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz, H-6), 7.80

(d, 1H, J=1.9Hz, H-4), 7.16(d, 1H, J=8.4Hz, H-7), 3.46-3.41(m, 2H, CH₂Cl), 2.10-1.83(m, 4H, 2 × CH₂), 1.73-1.66(m, 2H), 1.32-1.18(m, 1H), 1.14-1.00(m, 1H), 0.68(t, 3H, J=7.4Hz, CH₃)ppm;

【 0 3 6 3 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 182.4, 147.6, 138.4, 133.9, 128.8, 121.9, 110.1, 54.5, 44.2, 36.4, 32.2, 30.9, 21.5, 8.5ppm.

【 0 3 6 4 】

構造式: C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₃S (350.27):

理論値: C = 48.01, H = 4.89, N = 4.00, Cl = 20.24, S = 9.15%。

実験値: C = 47.89, H = 4.76, N = 4.18, Cl = 20.01, S = 9.38%。

【 0 3 6 5 】

[実施例 5 6]

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 2 - オキシインドール - 5 - スルホンアミド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 2 - オキシインドール - 5 - スルホンクロライド (9.96g : 30mモル) を、 450ml のエタノールに溶解し、 25% のアンモニア水溶液 (9ml ; 120mモル) を 0 - 2 で滴下した。混合物を室温にまで暖めた。さらに、 1時間攪拌し、蒸発し、残滓の白色物質を水中で攪拌し、濾過し、水とヘキサンで洗浄し、精製せずにカップリング反応に使用した。ヘキサンとエチルアセテートの混合物から再結晶して分析級のサンプルを得た。

【 0 3 6 6 】

M.P.: 171 - 172 (エチルアセテート)。

【 0 3 6 7 】

IR(KBr): 3343, 3265, 1725, 1327, 1169 cm⁻¹。

【 0 3 6 8 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 10.8(br s, 1H, NH), 7.70(dd, 1H, J=8.1, 1.8Hz, H-6), 7.65(d, 1H, J=1.7Hz, H-4), 6.98(d, 1H, J=8.1Hz, H-7), 3.54-3.49(m, 2H, CH₂Cl), 1.82-1.73(m, 4H, 2 × CH₂), 1.59(q, 2H, J=7.2Hz, CH₂), 1.15-1.00(m, 1H), 1.00-0.85(m, 1H), 0.52(t, 3H, J=7.4Hz, CH₂)ppm.

【 0 3 6 9 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 181.0, 145.7, 137.6, 132.6, 126.6, 120.9, 109.1, 53.4, 45.1, 36.2, 32.3, 30.3, 21.5, 8.5ppm.

【 0 3 7 0 】

構造式: C₁₄H₁₉Cl₂N₂O₃S (330.84):

理論値: C = 50.83, H = 5.79, N = 8.47, Cl = 10.72, S = 9.9%。

実験値: C = 50.79, H = 5.74, N = 8.51, Cl = 10.71, S = 9.72%。

【 0 3 7 1 】

方法 H (- クロロアルキル化合物のカップリング反応)

カップリング反応において、適切なクロロアルキル化合物を第2級アミンでカップリングさせる。基本物質 (12mモル) を、ゆっくりと攪拌しながら 180 に加熱する。同じ温度で、クロロアルキル化合物 (12mモル) と炭酸ナトリウム (1.36g : 12mモル) を添加する。得た混合物を 1時間反応させる。次いで、溶解物を冷却し、エチルアセレートと水を添加し、相分離させる。有機相を蒸発させ、残滓のオイルを溶離剤としてエチルアセレートを使用して、短かいカラムでクロマトグラフィー処理する。カラムクロマトグラフィーに目的とする化合物が製造される。

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

精製方法 - 1 : カラムクロマトグラフィーで精製された生成物が、ジエチルエーテルによる蒸解後、直ちに結晶化する場合は、濾過除去して、所定の物質の融点以上で、記載した溶媒から再結晶する。目的の化合物は、白色の結晶として生成される。

【0373】

精製方法 - 2 : ジエチルエーテルを添加しても、基本生成物が直ちに結晶化しない場合は、エチルアセテート 200 ml に溶解し、少量の浮遊沈澱物を濾過除去する。得られた純粋な溶液に、ジエチルエーテル 50 ml 中の塩酸の理論量 (1 モル等量) を、激しく攪拌しながら、添加する。分離した白色塩を、濾過し、エーテルとヘキサンで洗浄し、室温で 3 時間真空ピストル中で乾燥する。必要ならば、塩酸塩を再結晶する。

【0374】

精製方法 - 3 : ジエチルエーテルを添加しても、基本生成物が直ちに結晶化せず、かつ塩酸で十分に濾過できない場合は、熱エチルアセテート 100 ml に溶解し、50 ml の熱エチルアセテート中の無水オキサール酸の 1 モル等量溶液を、10 分間かけて攪拌下に滴下する。冷却すると直ちに、白色の塩が分離する。それを室温で濾過除去し、エチルアセテートとヘキサンで洗浄し、乾燥する。

【0375】

[実施例 57]

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

5 - クロロ - 3 - (3 - クロロプロピル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンおよび 2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3 , 3 - c] ピリジンから出発し、方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0376】

M. P. : 117 - 119 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0377】

IR(KBr): 3172 (NH), 1718 (C=O) cm^{-1} 。

【0378】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.65(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.28-1.04(1H, m), 1.40-1.24(1H, m), 1.82-1.75(2H, m), 2.00-1.89(2H, m), 2.27(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.41(4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.12(4H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 6.82(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 9.17(1H, s) ppm.

【0379】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.3, 152.2, 139.9, 134.9, 134.4, 129.9, 127.9, 127.7, 123.4, 119.2, 115.6, 113.7, 110.6, 58.1, 54.5, 52.9, 48.5, 35.1, 31.0, 21.6, 8.5 ppm.

【0380】

構造式: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (432.40) :

理論値: C = 63.89, H = 6.29, Cl = 16.40, N = 9.72%。

実験値: C = 63.50, H = 6.34, Cl = 16.00, N = 9.69%。

【0381】

[実施例 58]

3 - エチル - 3 - [3 - (ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (3 - クロロプロピル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンおよび 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0382】

10

20

30

40

50

M. P. : 1 2 2 - 1 2 4 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 3 8 3 】

IR(KBr): 3 1 9 4 , 1 7 1 0 cm^{-1} .

【 0 3 8 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.64(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.28-1.23(1H, m), 1.38-1.32(1H, m), 1.80-1.78(2H, m), 1.97-1.81(2H, m), 2.26(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.40(4H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.49-3.44(4H, m), 6.61-6.57(2H, m), 6.90(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.04(1H, dt, $J=1.0, 7.5\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.19(1H, dt, $J=1.3, 7.7\text{Hz}$), 7.44(1H, dt, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.16(1H, dd, $J=1.9, 5.6\text{Hz}$), 9.00(1H, s)ppm.

【 0 3 8 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.6, 159.5, 147.8, 141.4, 137.3, 132.4, 127.6, 122.9, 122.3, 113.1, 109.6, 106.9, 58.4, 54.0, 52.9, 45.0, b35.2, 31.0, 21.5, 8.5ppm .

10

【 0 3 8 6 】

構造式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ (3 6 4 . 4 9) :

理論値: C = 7 2 . 5 0 , H = 7 . 7 4 , N = 1 5 . 3 7 % .

実験値: C = 7 2 . 2 3 , H = 7 . 6 9 , N = 1 5 . 2 8 % .

【 0 3 8 7 】

[実施例 5 9]

5 - プロモ - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) ブチ - ル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

20

5 - プロモ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 8 8 】

M. P. : 1 1 4 - 1 1 5 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 3 8 9 】

IR(KBr): 3 0 9 6 , 1 7 3 1 (C=O) 、 8 1 2 cm^{-1} .

【 0 3 9 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): .15(1H, br s), 8.17(1H, dd, $J=1.6, 5.3\text{Hz}$), 7.46(1H, dt, $J=2.0, 7.8\text{Hz}$), 7.32(1H, dd, $J=1.9, 8.2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.64-6.60(2H, m), 3.56(4H, br s), 2.54(4H, br s), 2.33(2H, br s), 1.96-1.86(2H, m), 1.79-1.71(2H, m), 1.58-1.38(2H, m), 1.18-1.03(1H, m), 0.98-0.85(1H, m), 0.63(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)ppm.

30

【 0 3 9 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.9, 159.2, 149.5, 147.9, 139.5, 137.5, 134.8, 126.1, 115.1, 113.4, 111.1, 107.1, 57.9, 54.5, 52.7, 44.7, 37.3, 31.0, 26.3, 22.1, 8.5ppm.

40

【 0 3 9 2 】

構造式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}$ (4 5 7 . 4 2) :

理論値: C = 6 0 . 3 9 , H = 6 . 3 9 , Br = 1 7 . 4 7 , N = 1 1 . 2 5 % .

実験値: C = 5 9 . 9 0 , H = 6 . 3 8 , Br = 1 7 . 2 4 , N = 1 1 . 9 8 % .

【 0 3 9 3 】

[実施例 6 0]

3 - { 4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - H₂O-HCl-イソプロパノール (1 : 1 : 1 : 1)

3 - { 4 - (3 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用し

50

て方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 3 9 4 】

M. P. : 1 0 9 - 1 1 1 。

【 0 3 9 5 】

IR(KBr): 1 7 0 1 (C=O)、1 1 8 0 cm^{-1} 。

【 0 3 9 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 11.14(1H, br s), 10.44(1H, s), 7.25(1H, t, J=8.2Hz), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.18(1H, dt, J=1.2, 7.7Hz), 7.03(1H, t, J=2.1Hz), 6.99(1H, dt, J=0.9, 7.6Hz), 6.94(1H, dd, J=1.9, 8.3Hz), 6.86(1H, d, J=7.8Hz), 6.86(1H, d, J=7.9Hz), 4.37(1H, br s), 3.84(2h, br s), 3.83-3.75(1H, m), 3.5-3.3(4H, br s), 3.21(2H, t), 3.10-2.85(4H, br s), 1.85-1.65(4H, m), 1.65-1.55(2H, m), 1.04(2H, d, J=6.1Hz), 1.01-0.94(1H, m), 0.9-0.7(1H, m), 0.51(3H, t, J=7.3Hz)ppm.

10

【 0 3 9 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.8, 151.0, 142.7, 134.1, 132.1, 130.8, 127.8, 123.2, 121.8, 119.3, 113.4, 114.3, 109.4, 62.2, 55.1, 53.2, 50.3, 44.9, 36.6, 30.3, 25.7, 23.2, 21.4, 8.6ppm.

【 0 3 9 8 】

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (5 2 6 . 5 5) :

理論値: C = 6 1 . 5 9 , H = 7 . 8 5 , Cl = 1 3 . 4 7 , N = 7 . 9 8 % 。

実験値: C = 6 1 . 8 8 , H = 7 . 5 8 , Cl = 1 3 . 6 8 , N = 8 . 0 5 % 。

20

【 0 3 9 9 】

[実施例 6 1]

5 - プロモ - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

5 - プロモ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 3 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 0 0 】

M. P. : 2 0 0 - 2 0 2 。

30

【 0 4 0 1 】

IR(KBr): 3 2 0 0 , 1 7 0 6 (C=O) cm^{-1} 。

【 0 4 0 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 10.5(1H, s), kb. 7.8(2H, br s), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.35(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.23(1H, t, J=8.1Hz), 7.00(1h, t, J=2.1Hz), 6.92(1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.83(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 6.81(1H, d, J=8.2Hz), 3.36(4H, br s), 3.04(4H, br s), 2.80(2H, d, J=8.2Hz), 3.36(4H, br s), 3.04(4H, br s), 2.80(2H, t, J=8.1Hz), 1.85-1.66(4H, m), 1.54-1.48(4H, m) 1.54-1.48(2H, m), 0.97-0.89(1H, m), 0.84-0.77(1H, m), 0.50(3H, t, J=7.3Hz)ppm.

40

【 0 4 0 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.4, 164.2, 151.9, 142.0, 134.1, 134.0, 130.7, 130.5, 126.2, 119.1, 115.2, 114.2, 113.7, 113.5, 55.0, 53.6, 50.9, 45.6, 36.5, 30.2, 23.9, 21.5, 8.5ppm.

【 0 4 0 4 】

構造式: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrClN}_3\text{O}_5$ (5 8 0 . 9 1) :

理論値: C = 5 3 . 7 6 , H = 5 . 3 8 , N = 7 . 2 3 % 。

実験値: C = 5 3 . 8 9 , H = 5 . 6 0 , N = 7 . 1 1 % 。

【 0 4 0 5 】

[実施例 6 2]

3 - イソブチル - 3 - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3

50

- ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 0 6 】

M. P . : 1 5 8 - 1 5 9 (ヘキサン - エチルアアセテート) 。

【 0 4 0 7 】

IR(KBr): 3 1 9 2 , 1 7 1 9 (C=O)cm⁻¹ .

【 0 4 0 8 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 9.03(1H, s), 8.17(1H, ddd, J=1.0, 1.9, 4.8Hz), 7.44(1H, dt, J=2.0, 7.9Hz), 7.19(1H, dt, J=1.3, 7.6Hz), 7.10(1H, d, J=6.8Hz), 7.03(1H, dt, J=0.9, 7.4Hz), 6.90(1H, d, J=7.7Hz), 6.60(1H, dd, J=0.7, 7.4Hz), 6.60(dt, J=0.7, 7.0Hz), 3.48(4H, t, J=5.2Hz), 2.44(4H, t, J=5.1Hz), 2.21(2H, t, J=7.8Hz), 1.86-1.82(2H, m), 1.80-1.66(2H, m), 1.50-1.28(3H, m), 1.16-1.14(1H, m), 0.92, 0.80(1H, m), 0.69(3H, d, J=6.7Hz), 0.58(3H, d, J=6.7Hz)ppm.

10

【 0 4 0 9 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 183.2, 159.5, 147.9, 141.2, 137.3, 132.0, 127.5, 123.3, 122.2, 113.2, 109.6, 107.0, 58.3, 53.1, 52.9, 46.3, 45.1, 39.9, 26.8, 25.3, 24.2, 23.1, 21.6ppm.

20

【 0 4 1 0 】

構造式 : C₂₅H₃₄N₄O (4 0 6 . 5 8) :

理論値 : C = 7 3 . 8 6 , H = 8 . 4 3 , N = 1 3 . 7 8 % 。

実験値 : C = 7 3 . 3 9 , H = 8 . 3 4 , N = 1 3 . 5 0 % 。

【 0 4 1 1 】

[実施例 6 3]

3 - { 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル } - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ) [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

30

【 0 4 1 2 】

M. P . : 1 6 9 - 1 7 0 (ヘキサン - エチルアアセテート) 。

【 0 4 1 3 】

IR(KBr): 3 0 2 5 , 1 7 1 0 (C=O)cm⁻¹ .

【 0 4 1 4 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.3Hz), 0.92-0.89(1H, m), 1.13-1.09(1H, m), 1.49-1.42(2H, m), 1.82-1.74(2H, m), 1.95-1.87(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.9Hz), 2.61(4H, br s), 1.95-1.87(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.9Hz), 2.62(4H, br s), 3.07(4H, br s), 4.24-4.21(2H, m), 4.31-4.27(4H, m), 6.50(1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 6.58(1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 6.75(1H, 1H, t, J=8, 1Hz), 6.89(1H, d, J=7.7Hz), 7.04(1H, dt, J=0.9, 7.4Hz), 7.11(1H, d, J=6.7Hz), 7.19(1H, dt, J=1.3, 7.6Hz), 8.80(1H, s)ppm.

40

【 0 4 1 5 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 182.4, 144.0, 141.5, 141.4, 136.4, 132.5, 127.6, 123.0, 122.3, 120.6, 111.9, 110.7, 109.5, 64.3, 63.9, 58.2, 54.1, 53.1, 50.3, 37.5, 31.0, 26.6, 22.2, 8.5ppm.

【 0 4 1 6 】

構造式 : C₂₅H₃₃N₃O₃ (4 3 5 . 5 7) :

理論値 : C = 7 1 . 7 0 , H = 7 . 6 4 , N = 9 . 6 5 % 。

50

実験値：C = 71.50, H = 7.60、N = 9.60%。

【0417】

[実施例64]

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ) [1 , 4] ジオキシン - 5 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

10

【0418】

M.P.: 152 - 154 (ヘキサン - エチルアアセテート)。

【0419】

IR(KBr): 3331, 3081, 1706 (C=O) cm^{-1} 。

【0420】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.61(3H, t, J=6.7Hz), 0.72(3H, d, j=6.7Hz), 0.89-0.83(1H, m), 1.11-1.06(1H, m), 1.33(1H, m), 1.47-1.38(2H, m), 1.79-1.67(2H, m), 1.93-1.84(2H, m), 2.29(2H, t, J=7.9Hz), 2.61(4H, br s), 3.07(4H, br s), 4.24-4.21(2H, m), 4.31-4.27(4H, m), 6.51(1H, dd, J=1.4, 8.1Hz), 6.58(1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 6.75(1H, 1H, t, J=8.2Hz), 6.89(1H, d, J=7.7Hz), 7.03(1H, dt, J=0.8, 7.4Hz), 7.10(1H, d, J=6.9Hz), 7.19(1H, dt, J=1.3, 7.6Hz), 8.88(1H, s)ppm.

20

【0421】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.9, 144.0, 141.5, 141.4, 136.4, 132.5, 127.6, 123.0, 122.3, 120.6, 111.9, 110.7, 109.5, 64.3, 63.9, 58.2, 54.1, 53.1, 50.3, 37.5, 31.0, 26.6, 22.2, 8.5ppm.

【0422】

構造式：C₂₈H₃₇N₃O₃(436.63)：

理論値：C = 72.54, H = 8.04, N = 9.06%。

実験値：C = 72.53, H = 8.00、N = 9.02%。

【0423】

[実施例65]

5 . 7 - ジクロロ - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

5 . 7 - ジクロロ - 3 - (4 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0424】

M.P.: 144 - 146 (ヘキサン - エチルアアセテート)。

【0425】

IR(KBr): 3081, 1737 (C=O)、772 cm^{-1} 。

40

【0426】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.65(3H, t, J=7.4Hz), 0.98-0.86(1H, m), 1.18-1.04(1H, m), 1.48-1.38(2H, m), 1.80-1.70(2H, m), 2.00-1.90(2H, m), 2.26(2H, t, J=7.7Hz), 2.458(4H, t, J=5.1Hz), 3.50(4H, t, J=5.1Hz), 3.50(4H, t, J=5.1Hz), 6.62-6.58(2H, m), 7.00(1H, d, J=1.9Hz), 7.22(1H, d, J=1.9Hz), 7.45(1H, dty, J=2.0, 7.9Hz), 8.17(1H, ddd, J=0.9, 1.9, 4.9Hz), 8.79(1H, s)ppm.

【0427】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 180.8, 159.5, 147.9, 137.9, 137.3, 135.4, 128.0, 127.5, 121.9, 115.1, 113.2, 107.0, 58.0, 55.6, 52.9, 45.0, 37.4, 31.0, 26.6, 22.2, 8

50

,8.5ppm.

【0428】

構造式： $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O$ (447.41)：

理論値：C = 61.75, H = 6.31, Cl = 15.85, N = 12.52%。

実験値：C = 62.14, H = 6.34, Cl = 15.74, N = 12.21%。

【0429】

[実施例66]

5 - クロロ - 3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル)ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0430】

M.P.: 154 - 156 (ヘキサン - エチルアアセテート)。

【0431】

IR(KBr): 3081, 1737 (C=O)、772 cm^{-1} 。

【0432】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.4Hz), 0.98-0.85(1H, m), 1.18-1.04(1H, m), 1.53-1.35(2H, m), 1.83-1.70(2H, m), 1.96-1.86(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.6Hz), 2.47(4H, t, J=5.1Hz), 3.49(4H, t, J=5.1Hz), 6.62-6.58(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.2Hz), 7.09(1H, d, J=2.1Hz), 7.17(1H, dd, J=2.1, 8.2Hz), 7.45(1H, dt, J=2.0, 7.9Hz), 8.17(1H, dm, J=4.7Hz), 9.13(1H, s)ppm.

20

【0433】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 182.3, 159.5, 147.9, 140.0, 137.4, 134.5, 127.7, 127.6, 123.4, 113.2, 110.5, 107.0, 58.1, 54.6, 52.9, 45.1, 37.4, 31.0, 26.8, 22.2, 8.5ppm.

【0434】

構造式： $C_{23}H_{29}Cl_2N_4O$ (412.97)：

理論値：C = 66.90, H = 7.08, Cl = 8.33, N = 13.27%。

実験値：C = 66.22, H = 7.04, Cl = 8.33, N = 13.27%。

30

【0435】

[実施例67]

5 - クロロ - 3 - {4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル} - 1, 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]ピリジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0436】

M.P.: 139 - 142 (ヘキサン - エチルアアセテート)。

【0437】

IR(KBr): 3081, 1737 (C=O)、772 cm^{-1} 。

【0438】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.64(3H, t, J=7.4Hz), 0.95-0.88(1H, m), 1.13-1.07(1H, m), 1.45-1.36(2H, m), 1.80-1.71(2H, m), 1.96-1.88(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.5Hz), 2.48(4H, t, J=5.0Hz), 3.13(4H, t, J=5.0Hz), 6.73(1H, ddd, J=0.5, 2.3, 8.4Hz), 6.78(1H, ddd, J=0.6, 1.8, 7.8Hz), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.84(1H, t, J=2.1Hz), 7.09(1H, d, J=2.1Hz), 7.13(1H, t, J=8.2Hz), 7.18(1H, dd, J=2.1, 8.2Hz)ppm.

40

【0439】

50

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 182.4, 152.3, 140.0, 134.8, 134.5, 129.9, 127.8, 127.6, 123.4, 119.1, 115.6, 113.7, 110.6, 134.5, 129.9, 127.8, 127.6, 123.4, 119.1, 115.6, 113.7, 110.6, 57.9, 54.7, 52.9, 48.5, 37.4, 31.0, 26.8, 22.1, 8.5ppm.

【0440】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (446.42):

理論値: C = 64.57, H = 6.55, Cl = 15.88, N = 9.41%。

実験値: C = 64.55, H = 6.53, Cl = 15.75, N = 9.40%。

【0441】

[実施例68]

3-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-モノオキサレート

10

3-(4-クロロブチル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン及び1-フェニルピペラジンから出発し、方法-3を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0442】

M.P.: 121-123。

【0443】

IR(KBr): 3245, 1710, 1620 (C=O) cm^{-1} 。

【0444】

^1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 10.77(2H, br s), 10.46(1H, s), 7.30-7.16(4H, m), 7.02-6.91(3H, m), 6.89(1H, d, J=7.7Hz), 6.84(1H, t, J=7.3Hz), 3.37(4H, br s), 2.93, 2.90(2H, d, J=6.0Hz), 2.0-1.72(4H, m), 1.56(2H, m), 0.98(1H, m), 0.83(1H, m), 0.51(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

20

【0445】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 180.9, 149.9, 142.7, 132.2, 129.3, 127.6, 123.2, 121.8, 120.1, 116.1, 109.4, 55.4, 53.2, 50.8, 45.7, 36.8, 30.4, 23.5, 21.5, 8.6ppm.

【0446】

構造式: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ (467.57):

理論値: C = 66.79, H = 7.11, N = 8.99%。

実験値: C = 65.09, H = 7.21, N = 8.73%。

30

【0447】

[実施例69]

3-エチル-3-{4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-モノオキサレート

3-(4-クロロブチル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン及び1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンから出発し、方法-3を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0448】

M.P.: 180-183。

【0449】

IR(KBr): 3201, 1707 (C=O) cm^{-1} 。

【0450】

^1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 10.4(1H, br s), 10.4(1H, br s), 9.1(2H, br s), 7.21(1H, d, J=7.9Hz), 7.18(1H, dt, J=7.7, 1.1Hz), 7.02-6.94(3H, m), 6.91-6.87(2H, m), 6.86(1H, d, J=7.7Hz), 7.02-6.94(3H, m), 6.91-6.87(2H, m), 6.86(1H, d, J=7.7Hz), 3.87(3H, s), 3.15(8H, br s), 2.88(2H, t, J=7.8Hz), 1.78-1.68(4H, m), 1.53(2H, m), 0.99-0.94(1H, m), 0.83-0.77(1H, m), 0.51(3H, t, J=7.3Hz) ppm.

40

【0451】

50

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 180.8, 164.6, 152.0, 142.7, 139.8, 132.2, 127.8, 123.5, 121.7, 121.0, 118.4, 112.1, 109.3, 55.5, 55.5, 53.2, 51.4, 47.4, 36.6, 30.4, 23.7, 21.5, 8.6ppm.

【0452】

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ (497.60):

理論値: C = 65.17, H = 7.09, N = 8.44%。

実験値: C = 65.10, H = 7.07, N = 8.46%。

【0453】

[実施例70]

3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート 10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び4 - (ピリミジン - 2 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 3を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0454】

M.P.: 132 - 134。

【0455】

IR(KBr): 3200, 1700, 1622, 1198 cm^{-1} .

【0456】

^1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 10.4(1H, br s), 10.4(1H, br s), 8.42(2H, br s), 7.21(1H, d, J=4.8Hz), 8.4(2H, br s), 7.20(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, dt, J=1.1, 7.6Hz), 6.99(1H, dt, J=0.8, 7.5Hz), 6.86(1H, dt, J=0.8, 7.5Hz), 3.92(4H, br s), 3.05(4H, br s), 2.82(2H, t, J=8.0Hz), 1.79-1.67(4H, m), 1.53(2H, m), 0.98-0.95(1H, m), 0.82-0.78(1H, m), 0.50(3H, t, J=7.4Hz)ppm. 20

【0457】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 180.9, 164.5, 142.7, 132.2, 127.8, 123.2, 121.7, 109.4, 55.7, 53.2, 50.8, 40.9, 36.6, 30.4, 23.8, 21.5, 8.6ppm.

【0458】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ (469.55):

理論値: C = 61.39, H = 6.65, N = 14.92%。

実験値: C = 61.38, H = 6.61, N = 14.84%。

【0459】

[実施例71]

3 - エチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 30

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び2 - (ピリミジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。 40

【0460】

M.P.: 131 - 133。

【0461】

IR(KBr): 3237, 1720 (C=O), 1691 cm^{-1} .

【0462】

^1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 8.88(1H, s), 8.17(1H, dd, J=1.9, 5.4Hz), 7.46(1H, dt, J=2.0, 7.9Hz), 7.19(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.11(1H, d, J=7.4Hz), 7.04(1H, dt, J=0.9, 7.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.7Hz), 6.62(1H, d, J=7.2Hz), 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 3.56(4H, t, J=4.2Hz), 2.55(4H, br s), 2.31(2H, t, J=7.8Hz), 1.97-1.87(2H, m), 1.83-1.74(2H, m), 1.53-1.44(2H, m), 1.14-1.08(1H, m), 0.95-0.89(1H, m), 0.63(3H, t, J=7.4Hz)ppm. 50

【 0 4 6 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.5, 159.3, 147.9, 141.4, 137.4, 132.4, 127.6, 123.0, 123.3, 113.4, 109.6, 107.0, 58.1, 54.1, 52.7, 44.7, 37.4, 31.0, 26.4, 22.2, 8.5ppm.

【 0 4 6 4 】

構造式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ (3 7 8 . 5 2) :

理論値: C = 72.98, H = 7.99, N = 14.80%。

実験値: C = 72.66, H = 8.01, N = 14.67%。

【 0 4 6 5 】

[実施例 7 2]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - 5 - スルホンアミド - モノオキサレート

10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 2 - オキソ - インドール - 5 - スルホンアミド及び 2 - (ピリミジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 3 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 6 6 】

M. P. : 188 - 190 。

【 0 4 6 7 】

IR(KBr): 3352, 1720 (C=O)、1391 cm^{-1} 。

20

【 0 4 6 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.53(3H, t, J=7.4Hz), 0.90-0.76(1H, m), 1.04-0.90(1H, m), 1.60-1.46(2H, m), 1.86-1.70(4H, m), 2.82(2H, t, J=7.8Hz), 3.06(4H, br s), 3.37(4H, br s), 6.84(1h, dd, J=1.2Hz), 6.92(1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.00(1H, t, J=2.1Hz), 7.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 7.67(1H, d, J=1.7Hz), 7.70(1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 8.0-6.8(4H, br s), 10.84(1H, s)ppm.

【 0 4 6 9 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 181.0, 164.3, 151.3, 145.8, 137.6, 134.1, 132.5, 130.7, 126.6, 120.9, 119.1, 115.3, 114.2, 109.2, 55.6, 53.4, 50.9, 45.5, 36.4, 30.2, 23.9, 21.5, 8.5ppm.

30

【 0 4 7 0 】

構造式: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{S}$ (5 8 1 . 0 9) :

理論値: C = 53.74, H = 5.72, Cl = 6.10, N = 9.65, S = 5.52%。

実験値: C = 53.38, H = 5.67, Cl = 6.06, N = 9.41, S = 5.33%。

【 0 4 7 1 】

[実施例 7 3]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

40

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 7 2 】

M. P. : 175 - 177 (エチルアセテート) 。

【 0 4 7 3 】

IR(KBr): 3171, 1712 (C=O)、815 cm^{-1} 。

【 0 4 7 4 】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13, TMS, 400MHz): 0.53(3H, t, J=7.4Hz), 0.62(3H, t, J=7.4Hz), 0.90-0.85(1H, m), 1.20-0.90(1H, m), 1.50-1.30(2H, m), 1.94-1.73(4H, m), 2.24(2H, t, J=7.8Hz), 2.34(3H, s), 2.49(4H, t, J=5.0Hz), 3.10(4H, t, J=5.0Hz), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.79(2H, d, J=9.1Hz), 6.92(1H, d, J=0.6Hz), 6.99(1H, d, J=7.9Hz), 7.18(2H, d, J=9.1Hz), 8.45(1H, s)ppm.

【 0 4 7 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDC13, TMS, 101MHz): 182.8, 149.8, 139.0, 132.6, 131.6, 128.8, 127.8, 124.3, 123.6, 117.0, 109.2, 58.1, 54.2, 52.9, 48.9, 37.5, 31.0, 26.9, 22.2, 21.2, 8.5ppm.

【 0 4 7 6 】

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ (4 2 6 . 0 1) :

理論値: C = 70.49, H = 7.57, Cl = 8.32, N = 9.86%。

実験値: C = 70.16, H = 7.34, Cl = 8.16, N = 9.61%。

【 0 4 7 7 】

[実施例 7 4]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - メトキシフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 7 8 】

M. P. : 1 0 9 - 1 1 0 (エチルアセテート) 。

【 0 4 7 9 】

IR(KBr): 3 1 7 2 , 1 7 1 3 (C=O) cm^{-1}

【 0 4 8 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.4Hz), 0.96-0.86(1H, m), 1.86-1.06(1H, m), 1.49-1.34(2H, m), 1.84-1.74(2H, m), 1.797-1.88(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.8Hz), 2.51(4H, t, J=4.9Hz), 3.04(4H, t, J=4.9Hz), 3.76(3H, s), 6.91-6.79(5H, m), 7.05(1H, dt, J=0.9, 7.4Hz), 7.12(1H, dd, J=0.6, 7.4Hz), 7.20(1H, dt, J=1.4, 7.7Hz), 8.23(1H, s)ppm.

【 0 4 8 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDC13, TMS, 101MHz): 182.2, 153.7, 145.7, 141.2, 132.6, 127.6, 123.1, 122.4, 118.1, 114.4, 109.4, 58.3, 55.5, 54.1, 53.2, 50.5, 37.6, 31.1, 27.0, 22.3, 8.5ppm.

【 0 4 8 2 】

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$ (4 0 7 . 5 6) :

理論値: C = 73.68, H = 8.16, N = 10.31%。

実験値: C = 72.89, H = 8.27, N = 10.14%。

【 0 4 8 3 】

[実施例 7 5]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンモノヒドロ - クロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 8 4 】

M. P. : 2 1 4 - 2 1 6 。

【 0 4 8 5 】

IR(KBr): 3 1 6 6 , 2 4 1 1 , 1 7 0 1 (C=O) cm^{-1}

10

20

30

40

50

【 0 4 8 6 】

¹H-NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.56(3H, t, J=6.7Hz), 0.67(3H, d, J=6.7Hz), 0.79-0.72(1H, m), 1.03-0.91(1H, m), 1.25-1.15(1H, m), 1.80-1.55(6H, m), 2.94(4H, br s), 3.18(2H, t, J=11.9Hz), 3.44-3.35(4H, m), 6.86(1H, d, J=7.9Hz), 6.86(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.93(1H, dd, J=1.9, 8.4Hz), 6.98(1H, dt, J=0.9, 7.5Hz), 7.03(1H, t, J=2.1Hz), 7.17(1H, dt, J=1.2, 7.7.Hz), 7.22(1H, d, J=7.7Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 10.4(1H, s), 11.1(1H, br s)ppm.

【 0 4 8 7 】

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 181.2, 151.0, 142.4, 134.1, 132.4, 140.8, 127.7, 123.5, 121.6, 119.3, 115.4, 114.3, 109.4, 55.0, 52.1, 50.3, 45.7, 44.9, 38.9, 25.7, 25.1, 24.2, 23.2, 20.8ppm. 10

【 0 4 8 8 】

構造式: $C_{25}H_{35}Cl_2N_3O$ (476.49):

理論値: C = 65.54, H = 7.40, Cl = 14.88, N = 8.82%。

実験値: C = 63.05, H = 7.35, Cl = 14.45, N = 8.65%。

【 0 4 8 9 】

[実施例 7 6]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

20

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 9 0 】

M. P. : 145 - 146 。

【 0 4 9 1 】

IR(KBr): 3163, 1712 (C=O)cm⁻¹

【 0 4 9 2 】

¹H-NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.4Hz), 0.98-0.84(1H, m), 1.18-1.06(1H, m), 1.50-1.36(2H, m), 1.96-1.73(4H, m), 2.24(2H, t, J=7.8Hz), 2.49(4H, t, J=5.0Hz), 3.10(4H, t, J=5.0Hz), 6.80(2H, d, J=9.0Hz), 6.88(1H, dt, J=0.7, 7.7Hz), 7.95(1H, dt, J=1.0, 7.5Hz), 7.12(1H, dt, J=0.7, 7.4Hz), 7.18(2H, d, J=9.2Hz), 7.20(1H, dt, J=1.4, 7.6Hz), 7.92(1H, s)ppm. 30

【 0 4 9 3 】

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 182.6, 149.9, 141.3, 132.6, 128.9, 127.6, 124.4, 123.0, 122.3, 117.1, 109.5, 58.1, 54.2, 52.9, 49.0, 37.5, 31.0, 26.9, 22.2, 8.5ppm.

【 0 4 9 4 】

構造式: $C_{24}H_{30}ClN_3O$ (411.98):

理論値: C = 69.97, H = 7.34, Cl = 8.61, N = 10.20%。

実験値: C = 69.49, H = 7.37, Cl = 8.63, N = 10.06%。 40

【 0 4 9 5 】

[実施例 7 7]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 4 9 6 】

M. P. : 116 - 117 。

50

【 0 4 9 7 】

IR(KBr): 3 1 6 3 , 1 7 1 7 (C=O)cm⁻¹

【 0 4 9 8 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.62(3H, t, J=7.4Hz), 0.98-0.84(1H, m), 1.16-1.04(1H, m), 1.50-1.34(2H, m), 1.80-1.72(2H, m), 1.95-1.87(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.8Hz), 2.48(4H, t, J=5.0Hz), 3.14(4H, t, J=5.0Hz), 6.67(1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 6.76-7.70(2H, m), 6.78(1H, ddd, 0.8, 1.9, 8.0Hz), 6.83(1H, t, J=2.1Hz), 7.03(1H, dd, J=5.4, 8.1Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz)ppm.

【 0 4 9 9 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.8, 31.0, 37.5, 48.5, 52.9, 53.9, 58.1, 98.3(d, J=26.7Hz), 108.6(d, J=22.1Hz), 113.7, 115.6, 119.1, 123.8(d, J=9.5Hz), 127.8(d, J=3.1Hz), 129.9, 134.8, 142.6(d, J=11.8Hz), 152.2, 162.4(d, J=244.1Hz)ppm. 10

【 0 5 0 0 】

構造式: C₂₄H₂₉ClFN₃O(429.97):

理論値: C = 67.04, H = 6.80, Cl = 8.25, N = 9.77%。

実験値: C = 66.97, H = 6.86, Cl = 8.18, N = 9.74%。

【 0 5 0 1 】

[実施例 7 8]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 20

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 0 2 】

M. P. : 1 4 2 - 1 4 4 。

【 0 5 0 3 】

IR(KBr): 3 1 7 8 , 1 7 1 4 (C=O)cm⁻¹

【 0 5 0 4 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.62(3H, t, J=7.4Hz), 0.98-0.86(1H, m), 1.16-1.04(1H, m), 1.32-1.70(2H, m), 1.96-1.86(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.8Hz), 2.34(3H, s), 2.48(4H, t, J=5.0Hz), 3.13(4H, t, J=5.0Hz), 6.74(1H, dd, J=2.1, 8.3Hz), 6.78(1H, dd, J=2.5, 7.9Hz), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.84(1H, t, J=2.1Hz), 6.92(1H, s), 6.99(1H, d, J=7.8Hz), 7.13(1H, t, J=8.1Hz), 8.26(1H, s)ppm. 30

【 0 5 0 5 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 182.3, 152.3, 138.8, 134.9, 132.6, 131.8, 129.9, 127.9, 123.8, 119.1, 115.6, 113.7, 109.1, 58.1, 54.2, 48.5, 37.6, 31.1, 26.9, 22.3, 21.2, 8.6ppm.

【 0 5 0 6 】

構造式: C₂₅H₃₂ClN₃O(426.01):

理論値: C = 70.49, H = 7.57, Cl = 8.32, N = 9.86%。

実験値: C = 70.37, H = 7.56, Cl = 8.26, N = 9.79%。

【 0 5 0 7 】

[実施例 7 9]

5, 7 - ジクロロ - 3 - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 40

5, 7 - ジクロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。 50

【 0 5 0 8 】

M. P. : 1 8 2 - 1 8 3 (エタノール)。

【 0 5 0 9 】

IR(KBr): 3 1 0 0 , 1 7 3 2 (C=O)、 7 4 4 cm^{-1}

【 0 5 1 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.62(3H, t, J=7.4Hz), 0.52(3H, t, J=7.3Hz), 0.88-0.75(1H, m), 0.98-0.80(1H, m), 1.40-1.20(2H, m), 1.85-1.70(4H, m), 2.20-2.09(2H, m), 2.37(4H, t, J=4.6Hz), 3.09(4h, t, J=4.6Hz), 6.76(1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 6.85(1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 6.89(1H, t, J=2.0Hz), 7.19(1H, t, J=8.1Hz), 7.36(1H, d, J=2.0Hz), 7.39(1H, d, J=1.9 Hz)ppm.

10

【 0 5 1 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 180.5, 152.4, 139.5, 136.0, 133.9, 130.4, 127.2, 126.4, 122.4, 118.0, 114.5, 114.1, 113.6, 57.2, 55.0, 52.5, 47.7, 36.7, 30.4, 26.2, 21.5, 8.8ppm.

【 0 5 1 2 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (4 8 0 . 8 7) :

理論値: C = 5 9 . 9 5 , H = 5 . 8 7 , Cl = 2 2 . 1 2 , N = 8 . 7 4 %。

実験値: C = 5 9 . 8 6、 H = 5 . 9 4 , Cl = 2 1 . 4 3 , N = 8 . 5 8 %。

【 0 5 1 3 】

[実施例 8 0]

3 - エチル - 5 - メチル - 3 - [4 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - - ブチル] - 1、 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

20

3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 5 - メチル - 1、 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 1 4 】

M. P. : 1 6 8 - 1 7 0 (エチルアセテート - エタノール)。

【 0 5 1 5 】

IR(KBr): 1 7 1 7 (C=O) cm^{-1}

30

【 0 5 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.62(3H, t), 0.93-0.60(1H, m), 1.26-1.09(1H, m), 1.50-1.37(2H, m), 1.79-1.71(2H, m), 1.95-1.85(2H, m), 2.23(2H, t, J=7.8Hz), 2.45(4H, t, J=5.1Hz), 3.48(4H, t, J=5.18Hz), 6.59(1H, m), 6.60(1H, d, J=7.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(1H, s), 6.98(1H, dd, J=0.9, 7.9Hz), 7.45(1H, dt, J=2.0, 7.7Hz), 8.18-8.16(1H, m), 8.77(1H, s)ppm.

【 0 5 1 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.6, 159.5, 147.9, 138.9, 137.4, 132.6, 131.7, 127.9, 123.7, 113.1, 109.2, 107.0, 58.3, 54.2, 52.9, 45.1, 37.6, 31.0, 26.9, 22.3, 21.2, 8.5ppm.

40

【 0 5 1 8 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ (3 9 2 . 5 5) :

理論値: C = 7 3 . 4 3 , H = 8 . 2 2 , N = 1 4 . 2 7 %。

実験値: C = 7 3 . 1 1、 H = 8 . 1 9 , N = 1 4 . 2 6 %。

【 0 5 1 9 】

[実施例 8 1]

3 - { 4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - ブチル } - 1、 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 50

ン及び 1 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 2 0 】

M. P. : 1 4 5 - 1 4 8 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 5 2 1 】

IR(KBr): 3 1 7 8 , 1 7 0 5 (C=O)cm⁻¹

【 0 5 2 2 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.64(3H, t, J=7.4Hz), 0.93-0.86(1H, m), 1.20-1.15(1H, m), 1.52-1.34(2H, m), 1.84-1.74(2H, m), 1.98-1.86(2H, m), 2.27(2H, t, J=7.8Hz), 2.55(4H, br, s), 3.03(4H, br s), 6.91(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dt, J=1.5, 7.6Hz), 7.01(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.05(1H, dt, J=1.0, 7.5Hz), 7.12(1H, dd, J=1.2, 7.3Hz), 7.23-7.17(2H, m), 7.33(1H, dd, J=1.5, 7.3Hz)ppm. 10

【 0 5 2 3 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 182.4, 149.3, 132.6, 130.6, 128.7, 127.6, 127.5, 123.5, 123.0, 122.3, 120.3, 109.5, 58.2, 54.2, 53.2, 51.1, 37.6, 31.0, 27.0, 22.3, 8.5ppm.

【 0 5 2 4 】

構造式: C₂₄H₃₀ClN₃O (4 1 1 . 9 8) :

理論値: C = 6 9 . 9 7 , H = 7 . 3 4 、 Cl = 8 . 9 0 , N = 1 0 . 2 0 %。

実験値: C = 6 9 . 8 8 , H = 7 . 3 6 , Cl = 8 . 9 0 , N = 9 . 8 0 %。 20

【 0 5 2 5 】

[実施例 8 2]

3 - エチル - 6 - フルオロ - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ブチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 2 6 】

M. P. : 1 3 7 - 1 3 9 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 5 2 7 】

IR(KBr): 3 1 5 0 , 1 7 1 2 (C=O)、 1 1 4 1 cm⁻¹

【 0 5 2 8 】

¹H-NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.3 Hz), 0.96-0.85(1H, m), 1.16-1.14(1H, m), 1.52-1.34(1H, m), 1.82-1.72(2H, m), 1.98-1.86(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.8 Hz), 2.47(4H, t, J=5.0 Hz), 3.50(4H, t, J=5.0 Hz), 6.65-6.61(2H, m), 6.66(1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.75(1H, dt, J=2.2, 8.9 Hz), 7.05(1H, dd, J=5.4, 8.1Hz), 7.47(1H, dt, J=1.9, 7.8 Hz), 8.20-8.18(1H, m), 8.79(1H, br s)ppm.

【 0 5 2 9 】

¹³C-NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.9, 31.0, 37.6, 45.1, 52.9, 53.3, 98.2(d, J=27.1 Hz), 107.0, 108.6(d, J=22.5 Hz), 113.2, 123.9(d, J=9.6 Hz), 127.8(d, J=2.7 Hz), 137.4, 142.5(d, J=11.4 Hz), 147.9, 159.5, 162.4(d, J=244.1 Hz), 182.8ppm. 40

【 0 5 3 0 】

構造式: C₂₃H₂₉FN₄O (3 9 6 . 5 1) :

理論値: C = 6 9 . 6 7 , H = 7 . 3 7 、 N = 1 4 . 1 3 %。

実験値: C = 6 9 . 0 4 , H = 7 . 4 0 , N = 1 3 . 9 3 %。

【 0 5 3 1 】

[実施例 8 3]

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 」 5 - イル) - ピラジ 50

ン - 1 - イル} - ブチル} - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - イン
ドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - イン
ドール - 2 - オン及び 4 - (2、3 - ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン - 5 - イル - ピ
ペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 3 2 】

M. P. : 1 4 5 - 1 4 7 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 5 3 3 】

IR(KBr): 1 7 1 4 (C=O)、1 0 0 0 cm^{-1}

10

【 0 5 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 0.62(3H, t, J=7.4 Hz), 10.95-0.84(1H, m), 1.16-1.04(1H, m),
1.50-1.32(2H, m), 2.00-1.70(4H, m), 2.26(2H, t, J=7.8 Hz), 2.56(4H, br s), 3.00(4H, br s),
4.31-4.21(4H, m), 6.51(1H, dd, J=1.5, 8.0 Hz), 6.58(1H, dd, J=1.4, 8.2 Hz), 6.63(1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz),
6.78-6.70(2H, m), 7.03(1H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 8.89(1H, s)ppm.

【 0 5 3 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 8.7, 22.5, 27.1, 31.3, 37.8, 50.9, 53.4, 54.0, 58.5, 64.2, 64.5, 98.4(d, J=27.5 Hz), 108.8(d, J=22.2 Hz), 110.9, 112.1, 120.8, 124.1(d, J=9.5 Hz), 128.1(d, J=2.7 Hz), 136.67, 141.9, 142.8(d, J=11.8 Hz), 144.2, 162.5(d, J=244.1 Hz), 183.0ppm.

20

【 0 5 3 6 】

構造式: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ (4 5 3 . 5 6) :

理論値: C = 6 8 . 8 5 , H = 7 . 1 1、N = 9 . 2 6 %。

実験値: C = 6 8 . 7 6 , H = 7 . 0 7 , N = 9 . 3 0 %。

【 0 5 3 7 】

[実施例 8 4]

3 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イ
ル) - ブチル} - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - イン
ドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を
適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 3 8 】

M. P. : 1 4 4 - 1 4 7 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 5 3 9 】

IR(KBr): 1 7 1 0 , 1 5 9 2 , 1 4 8 6 cm^{-1}

【 0 5 4 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400MHz): 8.73(3H, br s), 8.17(1H, m), 7.45(1H, m), 6.87(3H, m),
6.61(1H, m), 6.60(1H, m), 3.49(4H, t, J=5.1 Hz), 2.46(4H, t, J=5.1 Hz), 2.24(2H, t, J=7.6 Hz),
1.93(2H, m), 1.76(2H, m), 1.43(2H, m), 1.12(1H, m), 0.91(1H, m), 0.64(3H, t, J=7.4 Hz)ppm.

40

【 0 5 4 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 182.3, 159.5, 159.2(d, J=240.3 Hz), 147.9, 137.4, 137.2(d, J=1.9 Hz), 134.5(d, J=7.6 Hz), 114.0(d, J=23.3 Hz), 113.1, 110.9(d, J=24.0 Hz), 110.0(d, J=8.0 Hz), 107.0, 58.2, 54.9(d, J=1.9 Hz), 53.0, 45.1, 37.5, 31.0, 26.8, 22.2, 8.

5ppm.

【 0 5 4 2 】

構造式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}$ (3 9 6 . 5 1) :

50

理論値：C = 69.67, H = 7.37, N = 14.13%。

実験値：C = 69.15, H = 7.30, N = 14.09%。

【0543】

[実施例85]

3 - { 4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル } - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノハイロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

10

【0544】

M.P.: 121 - 124 。

【0545】

IR(KBr): 1711 (C=O), 1178 cm^{-1}

【0546】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.51(3H, t, J=7.3 Hz), 0.82-0.76(1H, m), 1.00-0.92(1H, m), 1.83-1.61(6H, m), 2.96(4H, br s), 3.17(2H, br s), 3.41(2H, br s), 3.80(2H, br s), 6.87-6.83(2H, m), 6.94(1H, dd, J=2.1, 8.3 Hz), 6.99(1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.03(1H, t, J=2.0 Hz), 7.18(H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.03(1H, t, J=2.0 Hz), 7.18(H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.1 Hz), 10.5(1H, s), 11.0(1H, dd, J=2.7, 8.5 Hz), 7.24(1H, t, J=8.1 Hz), 10.5(1H, s), 11.0(1H, br s)ppm.

20

【0547】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 21.4, 23.2, 30.2, 36.5, 44.9, 50.4, 53.9, 54.0, 55.1, 110.0(d, J=8.0 Hz), 111.2(d, J=24.0 Hz), 114.0(d, J=23.3 Hz), 114.3, 115.4, 119.3, 130.8, 134.1, 134.2(d, J=8.0 Hz), 138.8(d, J=1.5 Hz), 151.0, 158.3(d, J=236.5 Hz), 180.6ppm.

【0548】

構造式：C₂₄H₃₀Cl₂FN₃O (466.43)：

理論値：C = 61.80, H = 6.48, Cl = 15.20, N = 9.01%。

実験値：C = 60.57, H = 6.50, Cl = 14.70, N = 8.77%。

30

【0549】

[実施例86]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0550】

M.P.: 145 - 147 (ヘキサン - エチルアセテート)。

40

【0551】

IR(KBr): 3284, 1716 (C=O), 1088 cm^{-1}

【0552】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.63(3H, t, J=7.4 Hz), 0.96-0.84(1H, m), 1.21-1.04(1H, m), 1.48-1.35(2H, m), 1.80-1.71(2H, M), 1.95-1.81(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.8 Hz), 2.50(4H, t, J=5.0 Hz), 3.11(4H, t, J=5.0 Hz), 6.64(1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), &.75(1H, ddd, J=2.4, 8.2, 9.7 Hz), 6.81(2H, d, J=9.0 Hz), 7.04(1H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 7.18(2H, d, J=8.9, Hz), 8.28(1H, s)ppm.

【0553】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.9, 31.2, 37.6, 49.0, 53.0, 53.8, 98.1(d

50

, J=27.1 Hz), 108.7(d, J=22.1 Hz), 117.1, 123.9(d, J=9.9 Hz), 124.4, 127.8(d, J=2.7 Hz), 128.9, 142.4(d, J=11.4 Hz), 149.9, 162.4(d, J=244.2 Hz)ppm.

【0554】

構造式: $C_{24}H_{29}Cl_2FN_3O$ (429.97):

理論値: C = 67.04, H = 6.80, N = 9.77%。

実験値: C = 66.81, H = 6.79, N = 9.70%。

【0555】

[実施例87]

5, 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

5, 7 - ジクロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0556】

M.P.: 152 - 154 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0557】

IR(KBr): 3137, 1719 (C=O), 826 cm^{-1}

【0558】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.65(3H, t, J=7.4 Hz), 0.98-0.86(1H, m), 1.16-1.04(1H, m), 1.50-1.36(2H, m), 1.80-1.70(2H, M), 1.98-1.88(2H, m), 2.27(2H, t, J=7.8 Hz), 2.51(4H, t, J=5.0 Hz), 3.12(4H, t, J=5.0 Hz), 6.81(1H, d, J=9.1 Hz), 7.01(1H, d, J=1.8 Hz), 7.18(2H, d, J=9.1 Hz), 7.23(1H, d, J=1.8 Hz), 8.15(1H, d, J=1.8 Hz), 8.15(1H, s)ppm.

20

【0559】

^{13}C -NMR(CDC13, TMS, 101MHz): 180.3, 149.9, 137.7, 135.3, 128.9, 128.2, 127.5, 124.4, 122.0, 117.1, 115.7, 57.9, 55.8, 53.0, 49.1, 37.5, 31.1, 26.7, 22.2, 8.5ppm.

【0560】

構造式: $C_{24}H_{28}Cl_3N_3O$ (480.87):

理論値: C = 59.95, H = 5.87, Cl = 22.12, N = 8.74%。

実験値: C = 59.80, H = 5.86, Cl = 21.12, N = 8.72%。

30

【0561】

[実施例88]

7 - クロロ - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノハイドレート

7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

40

【0562】

M.P.: 205 - 207。

【0563】

IR(KBr): 3127, 3088, 1713 (C=O), 779 cm^{-1}

【0564】

1H -NMR(CDC13, TMS, 400MHz): 0.53(3H, t, J=7.3 Hz), 0.83-0.78(1H, m), 0.99-0.93(1H, m), 1.88-1.64(6H, m), 2.98(4H, br s), 3.21(2H, t, J=11.5 Hz), 3.43(2H, br s), 3.84(2H, d, J=11.7 Hz), 6.86(1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 6.94(1H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 7.03(1H, t, J=2.0 Hz), 10.9(1H, s), 11.3(1H, br s)ppm.

【0565】

50

^{13}C -NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 8.5, 21.4, 23.2, 30.3, 36.5, 44.9, 50.3, 55.0, 110.0(d, J=24.4 Hz) < 113.5(d, J=11.1 Hz) < 114.3, 114.7(d, J=26.7 Hz), 115.4, 119.3, 130.8, 134.1, 135.4(d, J=8.4 Hz), 136.8(d, J=2.3 Hz), 151.0, 158.0(d, J=240.7 Hz), 180.5ppm.

【0566】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500.88):

理論値: C = 57.55, H = 5.84, Cl = 21.23, N = 8.39%。

実験値: C = 56.80, H = 5.77, Cl = 20.93, N = 8.33%。

【0567】

[実施例89]

5 - クロロ - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノハイドレート

10

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0568】

M.P.: 237 - 239 。

【0569】

IR(KBr): 3133, 2446, 1710 (C=O), 1150, 946 cm^{-1}

20

【0570】

^1H -NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.51(3H, t, J=7.3 Hz), 0.96-0.78(2H, m), 1.87-1.63(6H, m), 2.98(4H, s), 3.20(2H, t, J=11.8 Hz), 3.48-3.42(2H, m), 3.83(2H, d, J=12.5 Hz), 6.86(1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 6.90(1H, d, J=9.4 Hz), 6.94(1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.03(1H, t, J=2.0 Hz), 7.25(1H, t, J=8.2 Hz), 7.52(1H, d, J=7.4 Hz), 10.79(1H, s), 11.15(1H, br s)ppm.

【0571】

^{13}C -NMR(CDCI₃, TMS, 101MHz): 8.5, 21.4, 23.2, 30.3, 36.5, 44.9, 50.3, 55.0, 110.0(d, J=24.4 Hz) < 113.5(d, J=11.1 Hz) < 114.3, 114.7(d, J=26.7 Hz), 115.4, 119.3, 130.8, 134.1, 135.4(d, J=8.4 Hz), 136.8(d, J=2.3 Hz), 151.0, 158.0(d, J=240.7 Hz), 180.5ppm.

30

【0572】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500.88):

理論値: C = 57.55, H = 5.84, Cl = 21.23, N = 8.39%。

実験値: C = 57.80, H = 5.71, Cl = 20.76, N = 8.27%。

【0573】

[実施例90]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

40

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0574】

M.P.: 148 - 150 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0575】

IR(KBr): 3278, 1716 (C=O), 1178, 823 cm^{-1}

【0576】

^1H -NMR(CDCI₃, TMS, 400MHz): 0.64(3H, t, J=7.4 Hz), 0.97-0.86(1H, m), 1.16-1.07(1H

50

, m), 1.49-1.35(2H, m), 1.81-1.70(2H, m), 1.98-1.88(2h, m), 2.25(2H, t, J=7.5 Hz), 2.50(4H, t, J=5.0 Hz), 3.11(4H, t, J=5.0 Hz), 6.80(2H, d, J=9.1 Hz), 6.94-6.78(3H, m), 7.18(2H, d, J=9.1 Hz), 8.03(1H, s)ppm.

【0577】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.8, 31.1, 37.5, 49.0, 53.0, 54.9(d, J=1.9 Hz), 58.1, 110.0(d, J=8.0 Hz), 111.0(d, J=24.4 Hz), 114.0(d, J=23.7 Hz), 117.1, 124.4, 128.9, 134.4(d, J=8.0 Hz), 137.1(d, J=1.9 Hz), 149.9, 159.2(d, J=240.3 Hz), 182.2ppm.

【0578】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}$ (429.97):

理論値: C = 67.04, H = 6.80, Cl = 8.25, N = 9.77%。

実験値: C = 66.35, H = 6.78, Cl = 8.11, N = 9.69%。

【0579】

[実施例91]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - メトキシフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

20

【0580】

M.P.: 123 - 125 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0581】

IR(KBr): 3278, 1716 (C=O), 1178, 823 cm^{-1}

【0582】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400MHz): 0.62(3H, t, J=7.4 Hz), 0.92-0.88(1H, m), 1.22-1.10(1H, m), 1.45-1.17(2H, m), 2.23(2H, t, J=7.8 Hz), 2.49(4H, t, J=5.0 Hz), 3.13(4H, t, J=5.0 Hz), 3.76(3H, s), 6.39(1H, ddd, J=0.6, 2.3, 8.1 Hz), 6.43(1H, t, J=2.3 Hz), 6.50(1H, ddd, J=0.6, 2.3, 8.2 Hz), 6.90(1H, d, J=7.6 Hz), 7.03(1H, dt, J=1.0, 7.5 Hz), 7.10(1H, dd, J=0.8, 7.4 Hz), 7.14(1H, t, J=8.1 Hz), 7.18(1H, dt, J=1.3, 7.6 Hz), 9.39(1H, s)ppm.

30

【0583】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.9, 160.4, 152.6, 141.5, 132.5, 129.6, 127.5, 122.9, 122.2, 109.5, 108.7, 104.2, 102.3, 58.1, 55.0, 54.1, 52.9, 48.8, 37.4, 30.9, 26.8, 22.2, 8.5ppm.

【0584】

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}$ (407.56):

理論値: C = 73.68, H = 8.16, N = 10.31%。

実験値: C = 73.50, H = 8.19, N = 10.11%。

【0585】

[実施例92]

3 - { 5 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチル } - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

40

3 - (5 - プロモペンチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 3 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0586】

M.P.: 127 - 129。

【0587】

50

IR(KBr): 3 1 8 7 , 1 7 0 5 (C=O) , 7 5 4 cm^{-1}

【 0 5 8 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 400MHz): 0.50(3H, t, J=7.4 Hz), 0.90-0.76(1H, m), 1.04-0.90(1H, m), 1.15(2H, q, J=6.8 Hz), 1.50(2H, q, J=7.5 Hz), 1.80-1.64(4H, m), 2.81(2H, t, J=7.9 Hz), 3.07(4H, n-Hz), 3.38(4H, br s), 6.84(2H, d, J=8.4 Hz), 6.93(1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 6.98(1h, dt, J=0.9, 7.6 Hz), 7.00(1H, t, J=2.3 Hz), 7.16(1H, dt, J=1.1, 7.7 Hz), 1.20(1H, d, J=7.6 Hz), 7.24(1H, dt, J=8.1 Hz), 8.8-7.4(2H, br s), 10.35(1H, s)ppm.

【 0 5 8 9 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 180.9, 164.3, 151.3, 142.7, 134.1, 132.4, 130.7, 127.7, 123.1, 121.6, 119.1, 115.2, 114.2, 109.3, 55.9, 53.2, 50.9, 45.6, 36.9, 30.5, 26.6, 23.8, 23.6, 8.6ppm.

【 0 5 9 0 】

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5$ (5 1 6 . 0 4) :

理論値: C = 6 2 . 8 4 , H = 6 . 6 4 , Cl = 6 . 8 7 , N = 8 . 1 4 %。

実験値: C = 6 2 . 4 3 , H = 6 . 6 8 , Cl = 6 . 9 2 , N = 8 . 0 4 %。

【 0 5 9 1 】

[実施例 9 3]

3 - エチル - 3 - [5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンチル] - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

20

3 - (4 - プロモペンチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 2 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 5 9 2 】

M. P. : 1 2 7 - 1 2 8 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 5 9 3 】

IR(KBr): 3 1 5 5 , 1 7 1 0 (C=O) , 1 6 8 3 cm^{-1}

【 0 5 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0.63(3H, t, J=7.4 Hz), 0.93-0.88(1H, m), 1.30-1.09(3H, m), 1.40-1.35(2H, m), 1.95-1.70(4H, m), 2.47(4H, t, J=5.1 Hz), 3.50(4H, t, J=5.0 Hz), 3.50(4H, t, J=5.0 Hz), 6.63-6.58(2H, m), 6.90(1H, dd, J=0.3, 7.7 Hz), 7.04(1H, dt, J=1.4, 7.6 Hz), 7.45(1H, dt, J=2.0, 7.8 Hz), 8.17(1H, ddd, J=0.8, 2.0, 4.9 Hz), 8.90(1H, br s)ppm.

【 0 5 9 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.6, 159.5, 147.9, 141.4, 137.3, 132.7, 127.5, 122.9, 122.3, 113.2, 109.5, 107.4, 58.6, 54.2, 53.0, 45.1, 37.6, 31.1, 27.7, 26.4, 24.1, 8.5ppm.

【 0 5 9 6 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ (3 9 2 . 5 5) :

理論値: C = 7 3 . 4 3 , H = 8 . 2 2 , N = 1 4 . 2 7 %。

実験値: C = 7 2 . 9 6 , H = 8 . 1 9 , N = 1 4 . 0 2 %。

【 0 5 9 7 】

[実施例 9 4]

3 - { 5 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチル } - 3 - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドレート - クロライド

30

40

3 - (5 - プロモペンチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法

50

Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0598】

M.P.: 100 - 103 。

【0599】

IR(KBr): 3432, 2459, 1709 (C=O)cm⁻¹

【0600】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0.62(3H, t, J=7.4 Hz), 1.0-0.90(1H, m), 1.18-1.08(1H, m), 1.31-1.20(2H, m), 1.93-1.72(6H, m), 2.91(2H, t, J=8.4 Hz), 3.2-2.9(4H, br s), 3.4-3.3(6H, br s), 6.95(1H, d, J=7.8 Hz), 7.10-7.02(3H, m), 7.11(1H, d, J=6.4 Hz), 7.20(1H, dt, J=1.4, 7.7 Hz), 7.23(1H, dt, J=1.5, 7.6 Hz), 7.36(1H, dd, J=1.6, 7.8 Hz), 8.56(1H, s), 12.6(1H, br s)ppm.

10

【0601】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.0, 147.1, 141.3, 132.2, 130.6, 128.7, 127.9, 125.1, 123.0, 122.4, 121.0, 109.7, 57.3, 53.9, 52.2, 47.9, 47.1, 31.1, 26.7, 23.7, 23.1, 8.5ppm.

【0602】

構造式: C₂₅H₃₃Cl₂N₃O (462.47):

理論値: C = 64.93, H = 7.19, Cl = 15.33, N = 9.09%。

実験値: C = 64.08, H = 7.18, Cl = 15.12, N = 9.04%。

【0603】

20

[実施例95]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (4 - フロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (4 - フロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0604】

M.P.: 118 - 119 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0605】

30

IR(KBr): 3161, 1713 (C=O)cm⁻¹

【0606】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0.63(3H, t, J=7.4 Hz), 0.94-0.88(1H, m), 1.14-1.10(1H, m), 1.47-1.35(2H, m), 1.84-1.74(2H, m), 1.97-1.88(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.8 Hz), 2.50(4H, t, J=4.9 Hz), 3.06(4H, t, J=4.9 Hz), 6.82(2H, dd, J=4.7, 9.3 Hz), 6.90(1H, d, J=8.0 Hz), 6.93(2H, t, J=9.1 Hz), 7.04(1H, dt, J=0.8, 7.5 Hz), 7.11(1H, d, J=6.6 Hz), 7.19(1H, dt, J=1.3, 7.6 Hz), 9.06(1H, s)ppm.

【0607】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.9, 31.0, 37.5, 50.0, 52.1, 54.2, 58.1, 109.5, 115.4(d, J=22.1 Hz), 117.6(d, J=7.6 Hz), 122.3, 123.0, 127.6, 132.6, 141.4, 147.9(d, J=1.9 Hz), 157.0(d, J=238.8 Hz), 182.8 ppm.

40

【0608】

構造式: C₂₄H₃₀FN₃O (395.52):

理論値: C = 72.88, H = 7.65, N = 10.62%。

実験値: C = 73.22, H = 7.74, N = 10.47%。

【0609】

[実施例96]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロエチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

50

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0610】

M. P. : 204 - 206 。

【0611】

IR(KBr): 3177, 1700 (C=O)、1307, 1137 cm^{-1}

【0612】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz): 0.60(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.00-0.90(1H, m), 1.16-0.04(1H, m), 1.96-1.72(6H, m), 3.00-2.88(4H, m), 3.68-3.47(6H, m), 6.97(1H, dd, $J=2.8, 8.9$ Hz), 6.98(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.03(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.08(1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.12(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.19(1H, dt, $J=1.3, 7.6$ Hz), 7.37(1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.29(1H, s), 12.47(12H, br s) ppm.

【0613】

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 101MHz): 8.4, 21.7, 23.3, 31.1, 36.6, 46.2, 51.3, 51.4, 53.8, 56.9, 110.0, 116.0(q, $J=5.7$ Hz), 120.8, 122.4, 122.6(q, $J=273.5$ Hz), 122.8, 123.8(q, $J=1.5$ Hz), 127.8, 128.9(q, $J=31.3$ Hz), 131.7, 132.3, 141.5, 148.0, 181.9 ppm.

【0614】

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (516.44) :

理論値: C = 58.14, H = 5.86, Cl = 13.73, N = 8.14%。

実験値: C = 57.99, H = 5.85, Cl = 13.67, N = 8.07%。

【0615】

[実施例97]

3 - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - ハイドロジェンクロライド - 水 - イソプロパノール (1 : 1 : 1 : 1)

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0616】

M. P. : 224 - 226 。

【0617】

IR(KBr): 3385, 1708 (C=O)、946 cm^{-1}

【0618】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz): 0.51(3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.81-0.77(1H, m), 1.01-0.95(1H, m), 1.82-1.62(6H, m), 3.6-2.9(8H, m), 3.82(1H, br s), 4.38(1H, br s), 6.87(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.02-6.97(2H, m), 7.23-7.16(3H, m), 7.44(1H, d, $J=9.0$ Hz), 10.4(1H, s), 11.1(1H, br s) ppm.

【0619】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 101MHz): 8.6, 21.4, 23.3, 30.3, 36.6, 44.9, 50.2, 53.2, 55.1, 109.4, 116.0, 117.1, 120.9, 121.7, 123.2, 127.8, 130.8, 131.8, 132.1, 142.7, 149.5, 180.8 ppm.

【0620】

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (561.00) :

理論値: C = 57.81, H = 7.19, Cl = 18.96, N = 7.49%。

実験値: C = 58.46, H = 7.26, Cl = 18.89, N = 7.87%。

【0621】

[実施例 98]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 2 2 】

M. P. : 2 4 7 - 2 4 9 。

10

【 0 6 2 3 】

IR(KBr): 3 1 3 8 , 2 4 3 5 , 1 7 1 2 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 2 4 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.86-0.81(1H, m), 0.98-0.96(1H, m), 1.76-1.63(1H, m), 2.24(3H, s), 2.97(2H, s), 3.11(8H, br s), 6.85(1H, d, J=7.7 Hz), 7.00(1, dt, J=1.0, 7.5 Hz), 7.04(1H, d, J=8.5 Hz), 7.18(1H, dt, J=1.2, 7.6 Hz), 7.23-7.21(2H, m), 7.26(1H, d, J=2.2 Hz), 10.45(1H, s), 11.1(br s)ppm.

【 0 6 2 5 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 8.6, 21.4, 23.3, 30.3, 36.6, 44.9, 50.2, 53.2, 55.1, 109.4, 116.0, 117.1, 120.9, 121.7, 123.2, 127.8, 130.8, 131.8, 132.1, 142.7, 149.5, 180.8ppm.

20

【 0 6 2 6 】

構造式 : C₂₅H₃₃Cl₂N₃O (4 6 2 . 4 7) :

理論値 : C = 6 4 . 9 3 , H = 7 . 1 9 , Cl = 1 5 . 3 3 , N = 9 . 0 9 %。

実験値 : C = 6 5 . 2 5 , H = 7 . 2 7 , Cl = 1 5 . 0 0 , N = 9 . 0 2 %。

【 0 6 2 7 】

[実施例 99]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 2 8 】

M. P. : 1 0 3 - 1 0 6 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 6 2 9 】

IR(KBr): 3 1 6 6 , 1 7 1 6 (C=O)、7 4 9 cm⁻¹

【 0 6 3 0 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.49(3H, t, J=7.4 Hz), 0.84-0.76(1H, m), 0.98-0.94(1H, m), 1.32-1.23(2H, m), 1.74-1.68(2H, m), 2.21(2H, t, J=6.6 Hz), 2.19(3H, s), 2.34(4H, t, J=4.7 Hz), 3.01(4H, t, J=4.7 Hz), 6.77(8H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=7.5 Hz), 6.87(1H, d, J=2.4 Hz), 6.96(1H, dt, J=0.7, 7.0 Hz), 7.17-7.10(3H, m), 10.3(1H, s)ppm.

40

【 0 6 3 1 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 8.6, 18.6, 22.0, 26.6, 30.5, 37.1, 48.2, 52.6, 53.5, 57.6, 109.2, 114.3, 115.3, 121.5, 123.1, 124.8, 127.6, 131.4, 132.4, 133.8, 142.7, 150.6, 181.0ppm.

【 0 6 3 2 】

構造式 : C₂₅H₃₂Cl₂N₃O (4 2 6 . 0 1) :

理論値 : C = 7 0 . 4 9 , H = 7 . 5 7 , Cl = 8 . 3 2 , N = 9 . 8 6 %。

50

実験値：C = 70.18, H = 7.54, Cl = 8.33, N = 9.79%。

【0633】

[実施例100]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0634】

M.P.: 121 - 124 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【0635】

IR(KBr): 3441, 1713 (C=O), 752 cm⁻¹

【0636】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0.64(3H, t, J=7.4 Hz), 0.95-0.88(1H, m), 1.15-1.10(1H, m), 1.47-1.35(2H, m), 1.82-1.73(2H, m), 1.97-1.88(2H, m), 2.24(2H, t, J=7.8 Hz), 2.49(4H, t, J=5.0 Hz), 3.06(4H, t, J=5.0 Hz), 6.72(1H, ddd, J=7.9 Hz), 7.00(1H, t, J=8.9 Hz), 7.05(1H, dt, J=1.0 Hz), 7.12(1H, dt, J=0.7, 7.4 Hz), 7.21(1H, dt, J=1.5, 7.6 Hz), 7.88(1H, s)ppm.

【0637】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 8.5, 22.2, 26.6, 31.1, 37.6, 49.5, 52.9, 54.1, 58.1, 109.3, 115.6(d, J=6.5 Hz), 116.5(d, J=21.7 Hz), 117.8, 120.9(d, J=18.4 Hz), 122.4, 123.1, 127.6, 132.6, 141.1, 148.4(d, J=2.7 Hz), 152.1(d, J=241.1 Hz), 181.9ppm.

【0638】

構造式：C₂₄H₂₉ClFN₃O(429.97)：

理論値：C = 67.04, H = 6.80, Cl = 8.25, N = 9.77%。

実験値：C = 76.62, H = 6.78, Cl = 8.26, N = 9.61%。

【0639】

[実施例101]

3 - { 4 - [4 - (5 - クロロ - 2 - メトキフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0640】

M.P.: 259 - 263。

【0641】

IR(KBr): 3141 (NH), 2488 (HCl), 1704 (C=O)cm⁻¹

【0642】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.87-0.76(1H, m), 1.00-0.92(1H, m), 1.81-1.60(6H, m), 3.11-2.94(6H, m), 3.49-3.40(4H, m), 3.78(3H, s), 6.87(1H, d, J=7.7 Hz), 6.90(1H, d, J=2.5 Hz), 6.72(1H, ddd, J=7.9 Hz), 7.00(1H, t, J=8.9 Hz), 7.05(1H, dt, J=1.0 Hz), 7.12(1H, dt, J=0.7, 7.4 Hz), 7.21(1H, dt, J=1.5, 7.6 Hz), 11.36(1H, br s)ppm.

【0643】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 8.6, 21.4, 23.2, 30.3, 36.6, 46.6, 50.9, 53.2, 55.1, 56.9, 109.3, 113.4, 118.3, 121.7, 122.6, 123.2, 124.6, 127.8, 132.1, 140.8, 1

10

20

30

40

50

42.7, 150.8, 180.7ppm.

【0644】

構造式： $C_{25}H_{33}Cl_2FN_3O_2$ (478.47)：

理論値：C = 62.76, H = 6.95, Cl = 14.82, N = 8.78%。

実験値：C = 62.39, H = 7.02, Cl = 14.75, N = 8.62%。

【0645】

[実施例102]

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イソ
ブチル - 7 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロ
ロライド

10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - イソブチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0646】

M.P.: 146 - 149 。

【0647】

IR(KBr): 3390, 3167, 1706 (C=O) cm^{-1}

【0648】

1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.57(3H, t, J=6.7 Hz), 0.67(3H, d, J=6.7 Hz), 0.82 - 0.70(1H, m), 0.67(3H, d, J=6.7 Hz), 0.82-0.70(1H, m), 1.02-0.88(1H, m), 1.28-1.18(1H, m), 1.76-1.57(6H, m), 2.21(3H, s), 3.13-2.90(6H, m), 3.44-3.42(2H, m), 3.75-3.73(2H, m), 6.90(1H, d, J=7.4 Hz), 6.99(2H, d, J=9.2 Hz), 7.27(2H, d, J=9.2 Hz), 10.44(1H, s), 11.0(1H, br s)ppm.

20

【0649】

^{13}C -NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 16.7, 20.9, 23.2, 23.3, 24.3, 25.0, 38.9, 45.3, 45.9, 50.4, 52.3, 55.1, 117.6, 118.6, 120.8, 121.5, 123.7, 128.9, 129.0, 132.1, 141.0, 148.6, 181.7ppm.

【0650】

構造式： $C_{27}H_{37}Cl_2N_3O$ (490.52)：

理論値：C = 66.11, H = 7.60, Cl = 14.46, N = 8.57%。

実験値：C = 65.94, H = 7.54, Cl = 14.25, N = 8.47%。

【0651】

[実施例103]

3 - { 4 - [4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロロライド

30

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

40

【0652】

M.P.: 146 - 148 。

【0653】

IR(KBr): 3157, 1717 (C=O) cm^{-1}

【0654】

1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.86-0.78(1H, m), 1.00-0.94(1H, m), 1.81-1.61(6H, m), 3.46-2.97(10H, m), 6.87(1H, d, J=7.6 Hz), 7.00(1H, dt, J=0.9, 7.5 Hz), 7.18(1H, dt, J=1.3, 7.6 Hz), 7.21(1H, d, J=8.7 Hz), 7.22(1H, d, J=6.8 Hz), 7.39(1H, dd, J=2.5, 8.7 Hz), 7.58(1H, d, J=2.5 Hz), 10.5(1H, s), 11.20(1H, br s)ppm.

50

【 0 6 5 5 】

^{13}C -NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 8.6, 21.4, 23.3, 30.3, 36.6, 47.6, 51.0, 53.2, 55.2, 109.4, 121.7, 122.5, 123.2, 127.8, 128.1, 128.3, 128.6, 129.9, 132.1, 142.7, 146.7, 180.8ppm.

【 0 6 5 6 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ (482.89) :

理論値: C = 59.70, H = 6.26, Cl = 21.03, N = 8.70%。

実験値: C = 59.52, H = 6.29, Cl = 21.32, N = 8.39%。

【 0 6 5 7 】

[実施例 1 0 4]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イソ
ブチル - 7 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロク
ロライド

10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - イソブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 5 8 】

M. P. : 125 - 128 。

【 0 6 5 9 】

IR(KBr): 3386, 3160, 1711 (C=O)cm⁻¹

20

【 0 6 6 0 】

^1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.52(1H, d, J=6.7 Hz), 0.63(1H, d, J=6.6 Hz), 0.91-0.87(1H, m), 0.75-0.67(1H, m), 1.21-1.13(1H, m), 1.74-1.55(6H, m), 2.18(3H, s), 2.91-2.89(4H, m), 3.14(2H, m), 3.44-3.23(2H, m), 3.76(2H, m), 6.99-6.80(6H, m), 7.21(1H, t, J=8.2 Hz), 10.43(1H, s), 11.12(1H, br s)ppm.

【 0 6 6 1 】

^{13}C -NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 16.7, 20.9, 23.2, 23.3, 24.3, 25.0, 44.9, 45.9, 50.3, 52.3, 55.1, 56.2, 114.3, 115.4, 118.6, 119.3, 120.8, 121.6, 129.1, 130.8, 132.1, 134.1, 141.0, 151.0, 181.7ppm.

30

【 0 6 6 2 】

構造式: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (490.52) :

理論値: C = 66.11, H = 7.60, Cl = 14.46, N = 8.57%。

実験値: C = 63.33, H = 7.95, Cl = 13.66, N = 8.22%。

【 0 6 6 3 】

[実施例 1 0 5]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチ
ル } - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン -
モノヒドロクロライド

40

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 6 4 】

M. P. : 181 - 183 。

【 0 6 6 5 】

IR(KBr): 3168, 1705 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 6 6 】

^1H -NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.51(1H, t, J=7.4 Hz), 0.83-0.77(3H, t, J=7.4 Hz), 0.83-0.7(81H, m), 0.99-0.94(1H, m), 1.81-1.61(6H, m), 3.04-2.95(4H, m), 3.20(2H

50

, t, J=11.9 Hz), 3.46-3.41(2H, m), 3.82(2H, d, J=13.1 Hz), 2.91-2.89(4H, m), 3.14(2H, m), 3.44-3.23(2H, m), 3.76(2H, m), 6.99-6.80(6H, m), 7.21(1H, t, J=8.2 Hz), 10.5(1H, s), 11.2(1H, br s)ppm.

【 0 6 6 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 101MHz):8.6, 21.5, 23.2, 30.3, 36.6, 44.9, 50.3, 53.2, 55.1, 102.7(d, J=25.6 Hz), 106.0(d, J=21.4 Hz), 109.4, 111.5(d, J=1.9 Hz), 121.7, 123.2, 127.8, 130.8(d, J=9.9 Hz), 132.1, 142.7, 151.5(d, J=9.9 Hz), 163.4(d, J=241.2 Hz)、180.8ppm.

【 0 6 6 8 】

構造式： $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}$ (431.99)：

理論値：C = 66.73, H = 7.23, Cl = 8.21, N = 9.73%。

実験値：C = 66.14, H = 7.21, Cl = 8.09, N = 9.60%。

【 0 6 6 9 】

[実施例 1 0 6]

5、7-ジクロロ-3-エチル-3-{4-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル}-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-モノヒドロクロライド

5、7-ジクロロ-3-(4-クロロブチル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン及び4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジンから出発し、方法-1を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 7 0 】

M.P.: 227 - 229 。

【 0 6 7 1 】

IR(KBr): 3177, 2510, 1726、1711 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 7 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz):0.52(3H, t), 0.82-0.80(1H, m), 0.96-0.94(1H, m), 1.89-1.64(6H, m), 3.14-2.98(6H, m), 3.45(2H, m), 3.67(2H, d, J=12.1 Hz), 7.00(2H, dd, J=4.7, 9.5 Hz), 7.09(2H, t, J=8.9 Hz), 7.43(2H, s), 11.04(2H, s)ppm.

【 0 6 7 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 101MHz):8.5, 21.4, 23.2, 30.3, 36.6, 44.9, 50.3, 53.2, 55.1, 102.7(d, J=25.6 Hz), 106.0(d, J=21.4 Hz), 109.4, 111.5(d, J=1.9 Hz), 121.7, 123.2, 127.8, 130.8(d, J=9.9 Hz), 132.1, 142.7, 151.5(d, J=9.9 Hz), 163.4(d, J=241.2 Hz)、180.4Hz ppm.

【 0 6 7 4 】

構造式： $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$ (500.88)：

理論値：C = 57.55, H = 5.84, Cl = 21.23, N = 8.39%。

実験値：C = 57.03, H = 5.97, Cl = 20.71, N = 8.22%。

【 0 6 7 5 】

[実施例 1 0 7]

5-クロロ-3-(4-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル)-ブチル}-1,3-エチル-6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-モノヒドロクロライド

5-クロロ-3-(4-クロロブチル)-3-エチル-6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン及び1-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジンから出発し、方法-2を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 7 6 】

M.P.: 238 - 240 。

【 0 6 7 7 】

10

20

30

40

50

IR(KBr): 3 1 4 4 , 2 5 4 9 , 2 4 6 9 , 1 7 0 6 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 7 8 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 400 MHz): 0.51(3H, t, J=7.3 Hz), 0.84-0.80(1H, m), 0.95-0.90(1H, m), 1.86-1.61(6H, m), 3.17-3.01(6H, m), 3.38-3.33(2H, m), 3.47(2H, d, J=8.7 Hz), 7.00(2H, dd, J=4.7, 9.5 Hz), 7.21(1H, d, J=8.7 Hz), 7.40(1H, d, J=7.4 Hz), 7.40(1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.53(1H, d, J=7.4 Hz), 7.59(1H, d, J=2.4 Hz)ppm.

【 0 6 7 9 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, TMS, 101MHz): 8.5, 21.4, 23.3, 30.2, 36.4, 47.7, 51.1, 53.4, 55.1, 99.0(d, J=26.3 Hz), 111.7(d, J=18.7 Hz), 122.5, 125.1, 128.1, 128.3, 128.7, 129.5, 130.0, 143.0(d, J=11.1 Hz), 146.7, 156.9(d, J=243.8 Hz), 180.6ppm.

10

【 0 6 8 0 】

構造式: C₂₄H₂₈Cl₄N₃O (5 3 5 . 3 2) :

理論値: H = 5 . 2 7 , N = 7 . 8 5 %。

実験値: H = 5 . 4 2 , N = 7 . 2 6 %。

【 0 6 8 1 】

[実施例 1 0 8]

3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (3 - クロロフェニル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

20

【 0 6 8 2 】

M. P. : 1 1 9 - 1 2 0 (ヘキサン - エチルアセテート)。

【 0 6 8 3 】

IR(KBr): 3 4 3 4 , 3 1 7 1 , 1 7 1 6 (C=O)、7 4 9 cm⁻¹

【 0 6 8 4 】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 400 MHz): 0.64(3H, t, J=7.4 Hz), 1.72-1.04(1H, m), 1.40-1.24(1H, m), 1.86-1.76(2H, m), 2.00-1.88(2H, m), 2.26(2H, t, J=7.4 Hz), 2.42(4H, t, J=5.1 Hz), 3.10(4H, t, J=5.1 Hz), 6.71(1H, dd, J=1.7, 8.4 Hz), 6.76(1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 7.05(1H, dt, J=1.1, 7.5 Hz), 7.12(1H, d, J=6.3 Hz), 7.12(1H, t, J=8.2 Hz), 7.20(1H, dt, J=1.4, 7.6 Hz), 8.96(1H, s)ppm.

30

【 0 6 8 5 】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 101MHz): 182.6, 152.2, 141.4, 134.8, 132.5, 129.9, 127.7, 123.0, 122.4, 119.1, 115.6, 113.7, 109.6, 58.2, 54.0, 52.8, 48.5, 35.2, 31.0, 21.2, 8.6ppm.

【 0 6 8 6 】

構造式: C₂₃H₂₈ClN₃O (3 9 7 . 9 5) :

理論値: C = 6 9 . 4 2 , H = 7 . 0 9 , Cl = 8 . 9 1 , N = 1 0 . 5 6 %。

実験値: C = 6 9 . 2 8 , H = 7 . 0 6 , Cl = 8 . 8 2 , N = 1 0 . 3 8 %

40

【 0 6 8 7 】

[実施例 1 0 9]

3 - { 6 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキシル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

3 - (6 - プロモヘキシル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 6 8 8 】

M. P. : 1 2 4 - 1 2 7 。

50

【 0 6 8 9 】

IR(KBr): 3 0 7 3 , 1 7 1 1 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 9 0 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0.50(3H, t, J=7.3 Hz), 1.02-0.79(2H, m), 1.31-1.13(6H, m), 1.78-1.65(4H, m), 2.20(2H, t, J=7.0 Hz), 2.40(4H, t, J=4.8 Hz), 3.12(4H, t, J=4.8Hz), 7.02-6.73(5H, m), 7.24-7.13(3H, m), 10.33(1H, s)ppm.

【 0 6 9 1 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, 50.3 MHz): 8.6, 23.9, 26.2, 26.7, 29.2, 30.4, 37.1, 47.8, 52.7, 53.3, 57.8, 109.2, 113.7, 114.6, 118.1, 121.6, 123.0, 127.6, 130.5, 132.5, 134.0, 142.7, 152.4, 181.0ppm.

10

【 0 6 9 2 】

構造式: C₂₆H₃₄ClN₃O (440.03):

理論値: C = 70.97, H = 7.79, Cl = 8.06, N = 9.55%。

実験値: C = 71.20, H = 7.56, Cl = 7.86, N = 9.35%

【 0 6 9 3 】

[実施例 1 1 0]

3 - エチル - 3 - [6 - (4 - ピリジン - 2 - ピペラジン - 1 - イル) - ヘキシル - 1、
3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノオキサレート

3 - (6 - プロモヘキシル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (ピリジン - 1 - イル) - ピペラジンから出発し、方法 - 3 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

20

【 0 6 9 4 】

M. P. : 1 3 2 - 1 3 5 。

【 0 6 9 5 】

IR(KBr): 3 0 0 0 - 2 4 0 0 , 1 7 0 2 (C=O)cm⁻¹

【 0 6 9 6 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0.50(3H, t, J=7.3 Hz), 0.96-0.80(2H, m), 1.78-1.52(2H, t, J=8.0 Hz), 3.11(4H, m), 3.70(4H, m), 6.72(1H, dd, J=5.1, 7.0 Hz), 7.02-6.81(3H, m), 7.21-7.12(2H, m), 7.59(1H, dt, J=2.1, 7.8 Hz), 8.15(1H, dd, J=1.3, 5.1 Hz)ppm.

30

【 0 6 9 7 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, 50.3 MHz): 8.6, 23.4, 23.9, 26.2, 28.9, 30.3, 37.0, 42.2, 50.7, 53.3, 55.8, 107.8, 109.3, 114.3, 121.7, 123.1, 127.7, 132.5, 138.1, 142.7, 147.8, 158.3, 164.5, 181.0ppm.

【 0 6 9 8 】

構造式: C₂₇H₃₆N₄O₅ (496.61):

理論値: C = 65.30, H = 7.31, N = 11.28%。

実験値: C = 64.01, H = 7.40, N = 10.85%

【 0 6 9 9 】

[実施例 1 1 1]

3 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン -
1 - イル] - ブチル } - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

40

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - フルオロフェニルへ) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 0 0 】

M. P. : 1 1 9 - 1 2 2 。

【 0 7 0 1 】

50

IR(KBr): 3 2 5 2 , 1 7 1 6 (C=O)cm⁻¹

【 0 7 0 2 】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 500 MHz): 0.63(3H, t, J=7.4 Hz), 0.94-0.89(1H, m), 1.41-1.09(1H, m), 1.48-1.37(2H, m), 1.80-1.72(2H, m), 1.96-1.89(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.7 Hz), 2.51(4H, t, J=4.9 Hz), 3.06(4H, t, J=4.9 Hz), 6.95-6.89(3H, m), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.86-6.81(3H, m), 9.53(1H, s)ppm.

【 0 7 0 3 】

¹³C-NMR(CDCl₃, TMS, 125.6 MHz): 8.4, 22.1, 26.8, 30.9, 37.4, 50.0, 53.0, 54.9(d, J=1.7 Hz), 58.0, 110.1(d, J=8.1 Hz), 110.8(d, J=23.9 Hz), 113.9(d, J=23.5 Hz), 115.4(d, J=22.2 Hz), 117.6(d, J=7.7 Hz), 134.4(d, J=7.7 Hz), 137.4(d, J=1.7 Hz), 147.9(d, J=2.1 Hz), 157.0(d, J=238.8 Hz), 159.1(d, J=1.7 Hz), 147.9(d, J=2.1 Hz), 157.0(d, J=238.8 Hz), 159.1(d, J=240.1 Hz), 182.9PPM.

10

【 0 7 0 4 】

構造式: C₂₄H₂₉F₂N₃O (4 1 3 . 5 2) :

理論値: C = 6 9 . 7 1 , H = 7 . 0 7 , N = 1 0 . 1 6 %。

実験値: C = 6 9 . 9 0 , H = 6 . 9 6 , N = 1 0 . 2 0 %

【 0 7 0 5 】

[実施例 1 1 2]

3 - { 4 - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

20

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニルへ) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 0 6 】

M. P. : 2 1 9 - 2 2 0 。

【 0 7 0 7 】

IR(KBr): 3 2 0 5 , 1 7 2 2 (C=O)、 7 9 8 cm⁻¹

【 0 7 0 8 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.81-0.77(1H, m), 0.98-0.93(1H, m), 1.80-1.61(6H, m), 2.97-2.94(4H, m), 3.27(2H, t, J=12.4 Hz), 3.46-3.38(2H, m), 3.91(2H, d, J=13.2 Hz), 6.87(1H, td, J=0.5, 7.7 Hz), 6.94(1H, t, J=1.7 Hz), 7.00(1H, dt, J=1.0, 7.6 Hz), 7.03(2H, d, J=1.7, Hz), 7.18(1H, dt, J=1.4, 7.7 Hz), 7.21(1H, td, J=0.6, 7.3 Hz), 10.46(1H, s), 11.33(1H, sz)ppm.

30

【 0 7 0 9 】

¹³C-NMR(DMSO-d₆, TMS, 125.6 MHz): 8.6, 21.4, 23.2, 30.3, 36.6, 44.5, 50.1, 53.1, 55.0, 109.4, 113.8, 118.3, 121.7, 123.2, 127.7, 132.1, 134.9, 142.7, 151.4, 180.7ppm.

【 0 7 1 0 】

構造式: C₂₄H₃₀N₃O (4 8 2 . 8 9) :

理論値: C = 5 9 . 7 0 , H = 6 . 2 6 , Cl = 2 2 . 0 3 , N = 8 . 7 0 %。

実験値: C = 5 9 . 0 2 , H = 6 . 2 0 , Cl = 2 1 . 9 2 , N = 8 . 6 9 %

40

【 0 7 1 1 】

[実施例 1 1 3]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - フルオロフェニルへ) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

50

【 0 7 1 2 】

M. P. : 1 4 6 - 1 4 9 。

【 0 7 1 3 】

IR(KBr): 3 1 7 0 , 1 7 1 5 (C=O)、 1 1 6 2 cm^{-1}

【 0 7 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.50(3H, t, J=7.4 Hz), 0.86-0.77(1H, m), 1.00-0.94(1H, m), 1.37-1.24(2H, m), 1.76-1.68(4H, m), 2.20-2.10(2H, m), 2.26(2H, s), 2.38(4H, sz), 2.99(4H, t, J=4.9 Hz), 6.73(1H, d, J=7.8 Hz), 6.90(2H, dd, J=4.6, 9.3 Hz), 6.96(1H, d, J=7.8 Hz), 6.99(1H, s), 7.02(2H, t, J=8.9 Hz), 10.24(1H, s)ppm.

【 0 7 1 5 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 125.3 MHz): 8.6, 21.0, 22.0, 26.5, 30.6, 37.1, 49.1, 52.8, 53.4, 57.6, 108.9, 115.3(d, J=22.0 Hz), 117.0(d, J=7.3 Hz), 123.7, 127.9, 130.3, 132.5, 140.2, 148.1(d, J=2.0 Hz), 156.1(d, J=235.8 Hz), 181.0ppm.

10

【 0 7 1 6 】

構造式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}$ (4 0 9 . 5 5) :

理論値: C = 7 3 . 3 2 , H = 7 . 8 8 , N = 1 0 . 2 6 %。

実験値: C = 7 3 . 1 0 , H = 7 . 8 1 , N = 1 0 . 1 2 %

【 0 7 1 7 】

[実施例 1 1 4]

3 - { 4 - [4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 20

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 1 8 】

M. P. : 1 2 2 - 1 2 4 。

【 0 7 1 9 】

IR(KBr): 1 7 1 9 (C=O)、 9 8 6 , 9 6 8 , 8 2 2 cm^{-1}

【 0 7 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.81-0.77(1H, m), 1.18-0.95(1H, m), 1.34-1.27(2H, m), 1.80-1.69(4H, m), 2.18-2.13(2H, m), 2.35(4H, T, j=5.0 Hz), 3.13(4H, t, J=5.0 Hz), 6.81(1H, dd, J=4.4, 8.4 Hz), 6.83(1H, t, J=1.7 Hz), 6.89(2H, d, J=1.7 Hz), 6.98(1H, dd, J=2.7, 8.4, 9.6 Hz), 7.15(1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 10.37ppm.

30

【 0 7 2 1 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 125.3 MHz): 8.5, 21.9, 26.4, 30.4, 36.9, 47.3, 52.4, 54.1(d, J=1.5 Hz), 57.4, 109.8(d, J=8.3 Hz), 111.1(d, J=23.9 Hz), 113.0, 113.8(d, J=23.4 Hz), 117.0, 134.5(d, J=7.8 Hz), 134.7, 138.8(d, J=1.5 Hz), 152.8, 158.3(d, J=236.3 Hz), 180.9ppm.

40

【 0 7 2 2 】

構造式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ (4 6 4 . 4 1) :

理論値: C = 6 2 . 0 7 , H = 6 . 0 8 , Cl = 1 5 . 2 7 , N = 8 . 9 5 %。

実験値: C = 6 1 . 8 4 , H = 5 . 8 6 , Cl = 1 4 . 9 7 , N = 8 . 9 4 %

【 0 7 2 3 】

[実施例 1 1 5]

3 - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン 50

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イ

ドール - 2 - オン及び 1 - (3、4 - ジクロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 2 4 】

M. P. : 1 5 2 - 1 5 5 。

【 0 7 2 5 】

IR(KBr): 3 0 5 8 , 1 7 0 9 (C=O)、 8 2 3 , 7 9 4 cm^{-1}

【 0 7 2 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.50(3H, t, J=7.4 Hz), 0.82-0.76(1H, m), 0.99-0.92(1H, m), 1.35-1.24(2H, m), 2.00-1.67(4H, m), 2.19-2.11(2H, m), 2.36(4H, T, j=5.0 Hz), 3.09(4H, t, J=5.0 Hz), 6.81(1H, dd, J=4.4, 8.4 Hz), 6.89(1H, DD J=2.9, 9.0 Hz), 6.98(1H, ddd, J=2.7, 8.4, 9.6 Hz), 7.36(1H, d, J=9.0 Hz), 10.36(1H, s)ppm. 10

【 0 7 2 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 125.6 MHz): 8.5, 21.9, 26.4, 30.4, 36.9, 47.3, 52.4, 54.1(d, J=1.5 Hz), 57.4, 109.8(d, J=8.3 Hz), 111.1(d, J=23.9 Hz), 113.0, 113.8(d, J=23.4 Hz), 117.0, 134.5(d, J=7.8 Hz), 134.7, 138.8(d, J=1.5 Hz), 152.8, 158.3(d, J=236.3 Hz), 180.9ppm.

【 0 7 2 8 】

構造式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$ (4 6 4 . 4 1) :

理論値 : C = 6 2 . 0 7 , H = 6 . 0 8 , Cl = 1 5 . 2 7 , N = 9 . 0 5 %。

実験値 : C = 6 1 . 6 7、H = 6 . 0 0 , Cl = 1 5 . 1 6 , N = 8 . 9 5 % 20

【 0 7 2 9 】

[実施例 1 1 6]

3 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - [4 - (4 - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル] - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - フェニルピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 3 0 】

M. P. : 1 2 5 - 1 3 0 。

【 0 7 3 1 】

IR(KBr): 3 0 3 2 , 1 7 1 0 (C=O) cm^{-1}

【 0 7 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.86-0.76(1H, m), 1.04-0.94(1H, m), 1.40-1.25(2H, m), 1.80-1.69(4H, m), 2.19-2.14(2H, m), 2.39(4H, s), 3.05(4H, t, J=4.7Hz), 6.76(1H, t, J=7.3 Hz), 6.83(1H, dd J=4.4, 8.4 Hz), 6.89(2H, d, J=8.2 Hz), 6.99(1H, dt, J=2.7, 9.0 Hz), 7.15(1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.19(2H, t, J=7.5 Hz), 10.39(1H, s)ppm.

【 0 7 3 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆, TMS, 125.6 MHz): 8.5, 22.0, 26.4, 30.4, 36.9, 48.3, 52.8, 54.1,(d, J=2.0 Hz), 57.5, 109.8(d, J=8.3 Hz), 111.1(d, J=23.9 Hz), 113.8(d, J=23.0 Hz), 115.4, 118.9, 129.0, 134.5(d, J=7.8 Hz), 138.8(d, J=1.5 Hz), 151.2, 158.3(d, J=236.3 Hz), 180.9ppm. 40

【 0 7 3 4 】

構造式 : $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$ (3 9 5 . 5 2) :

理論値 : C = 7 2 . 8 8 , H = 7 . 6 5、N = 1 0 . 6 2 %。

実験値 : C = 7 1 . 8 8 , H = 7 . 7 1 , N = 1 0 . 7 1 %。

【 0 7 3 5 】

[実施例 1 1 7]

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - 50

エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【0736】

M. P. : 94 - 96 。

【0737】

IR(KBr): 3422, 3159, 2877, 1715, 1504 (C=O) cm⁻¹

10

【0738】

¹H-NMR(CDC13, TMS, 500 MHz): 0.60(3H, t, J=7.4 Hz), 1.08-0.91(2H, m), 1.93-1.69(6H, m), 3.03-2.85(4H, m), 3.5(6H, sz), 7.07-6.70(6H, m), 9.5(1H, s), 12.2(1H, sz) ppm.

【0739】

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 125.6 MHz): 8.4, 21.7, 23.4, 31.1, 36.6, 47.2, 51.7, 53.4, 56.9, 98.7(d, J=26.9 Hz), 108.6(d, J=22.5 Hz), 117.1, 119.8, 121.3(d, J=18.5 Hz), 123.7(d, J=9.8 Hz), 127.0(d, J=2.9 Hz), 142.9(d, J=10.3 Hz), 146.5(d, J=2.9 Hz), 152.4, 154.4, 161.6, 163.5, 182.1 ppm.

【0740】

構造式: C₂₄H₂₉Cl₂F₂N₃O (484.42):

20

理論値: C = 59.51, H = 6.03, Cl = 14.64, N = 8.67%。

実験値: C = 58.84, H = 6.15, Cl = 14.26, N = 8.57%。

【0741】

[実施例 118]

3 - エチル - 6 - フルオロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

30

【0742】

M. P. : 198 - 202 。

【0743】

IR(KBr): 2454, 1715 (C=O) cm⁻¹

【0744】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.96-0.79(2H, m), 1.75-1.65(6H, m), 3.44-2.93(10H, m), 7.28-6.67(7H, m), 10.6(1H, s), 11.1(1H, sz) ppm.

【0745】

構造式: C₂₄H₃₀ClF₂N₃O (449.98):

40

理論値: C = 64.06, H = 6.72, Cl = 7.88, N = 9.34%。

実験値: C = 63.63, H = 6.87, Cl = 7.50, N = 8.94%。

【0746】

[実施例 119]

7 - クロロ - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

7 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

50

【 0 7 4 7 】

M. P. : 1 6 1 - 1 6 2 。

【 0 7 4 8 】

IR(KBr): 2 9 5 6 , 2 7 8 6 , 1 7 2 1 (C=O)cm⁻¹

【 0 7 4 9 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0.52(3H, t, J=7.6 Hz), 0.99-0.75(2H, m), 1.33-1.27(2H, m), 1.86-1.68(4H, m), 2.20-2.14(2H, m), 2.41-2.36(4H, m), 3.01-2.97(4H, m), 7.07-6.87(4H, m), 7.23(2H, d, J=8.8 Hz), 10.9(1H, sz)ppm.

【 0 7 5 0 】

構造式: C₂₄H₂₈ClF₂N₃O (447.96):

理論値: C = 64.35, H = 6.30, Cl = 7.91, N = 9.38%。

実験値: C = 64.22, H = 6.40, Cl = 8.06, N = 9.09%。

【 0 7 5 1 】

[実施例 1 2 0]

7 - クロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノハイドロクロライド

7 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 5 2 】

M. P. : 1 1 7 - 1 1 9 。

【 0 7 5 3 】

IR(KBr): 3 4 2 8 , 1 7 1 9 (C=O)cm⁻¹

【 0 7 5 4 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.52(3H, t, J=7.4 Hz), 0.96-0.80(2H, m), 1.86-1.64(6H, m), 3.04-2.96(2H, m), 3.20-3.15(2H, m), 3.77-3.75(2H, m), 3.91(4H, m), 7.30-6.99(6H, m), 10.9(1H, s), 11.3(1H, sz)ppm.

【 0 7 5 5 】

構造式: C₂₄H₂₉Cl₃FN₃O (500.88):

理論値: C = 57.55, H = 5.84, Cl = 21.23, N = 8.39%。

実験値: C = 56.31, H = 5.94, Cl = 21.81, N = 8.06%。

【 0 7 5 6 】

[実施例 1 2 1]

5 - クロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 5 7 】

M. P. : 1 8 6 - 1 8 8 。

【 0 7 5 8 】

IR(KBr): 3 2 8 6 , 2 9 3 4 , 1 7 1 5 (C=O)、1 6 9 4 cm⁻¹

【 0 7 5 9 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 200 MHz): 0.64(3H, t, J=7.3 Hz), 1.11-0.91(2H, m), 1.43-1.37(2H, m), 1.98-1.71(4H, m), 2.28-2.21(2H, m), 2.52-2.47(4H, m), 3.13-3.08(4H, m), 6.86-6.77(3H, m), 7.27-7.09(4H, s), 8.9(1H, sz)ppm.

【 0 7 6 0 】

10

20

30

40

50

構造式： $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O$ (446.42)：

理論値：C = 64.57, H = 6.55, Cl = 15.88, N = 9.41%。

実験値：C = 64.86, H = 6.59, Cl = 15.59, N = 9.39%。

【0761】

[実施例122]

5 - クロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。 10

【0762】

M.P.: 194 - 197 。

【0763】

IR(KBr): 3283, 2934, 1717 (C=O)、1692 cm^{-1}

【0764】

1H -NMR(DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0.50(3H, t, J=7.6 Hz), 0.95-0.78(2H, m), 1.33-1.26(2H, m), 1.82-1.66(4H, m), 2.19-2.14(2H, m), 2.38(4H, s), 3.05(4H, s), 6.92-6.84(3H, m), 7.21(2H, m), 7.47(1H, m), 10.6(1H, s)ppm.

【0765】

構造式： $C_{24}H_{28}Cl_2N_3O$ (464.41)：

理論値：C = 62.07, H = 6.08, Cl = 15.27, N = 9.05%。

実験値：C = 61.94, H = 6.24, Cl = 14.62, N = 8.64%。

【0766】

[実施例123]

3 - { 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチル - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

3 - (5 - クロロペンチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。 30

【0767】

M.P.: 142 - 143 。

【0768】

IR(KBr): 2939, 1700 (C=O) cm^{-1}

【0769】

1H -NMR(DMSO- d_6 , TMS, 500 MHz): 0.50(3H, t, J=7.6 Hz), 0.97-0.78(2H, m), 1.14(2H, m), 1.30(2H, m), 1.70(4H, m), 2.16(2H, m), 2.39(4H, m), 3.06(4H, m), 7.22-6.82(8H, m), 10.3(1H, s)ppm.

【0770】

構造式： $C_{25}H_{32}ClN_3O$ (426.01)：

理論値：C = 70.49, H = 7.57, Cl = 8.32, N = 9.86%。

実験値：C = 70.23, H = 7.50, Cl = 8.13, N = 9.99%。

【0771】

[実施例124]

5, 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

5, 7 - ジクロロ - 3 - (クロロブチル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 40

- 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

【 0 7 7 2 】

M. P. : 1 6 4 - 1 6 5 。

【 0 7 7 3 】

IR(KBr): 2 9 6 9 , 1 7 3 4 (C=O)cm⁻¹

【 0 7 7 4 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.51(3H, t, J=7.4 Hz), 0.98-0.78(2H, m), 1.36-1.26(2H, m), 1.84-1.70(4H, m), 2.20-2.14(2H, m), 2.36(4H, sz), 3.10(4H, m), 6.88(1H, m), 7.08(1H, s), 7.38-7.36(2H, m), 7.40(1H, s), 11.0(1H, s)ppm.

【 0 7 7 5 】

構造式: C₂₄H₂₇Cl₄N₃O (5 1 5 . 3 1) :

理論値: C = 5 5 . 9 4 , H = 5 . 2 8 , Cl = 2 7 . 5 2 , N = 8 . 1 5 %。

実験値: C = 5 6 . 3 5 , H = 5 . 1 8 , Cl = 2 7 . 1 2 , N = 8 . 1 0 %。

【 0 7 7 6 】

[実施例 1 2 5]

5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 5 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

10

5 , 7 - ジクロロ - 3 - (5 - クロロペンチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

20

【 0 7 7 7 】

M. P. : 1 4 5 - 1 4 8 。

【 0 7 7 8 】

IR(KBr): 2 9 6 3 , 1 7 2 3 (C=O)cm⁻¹

【 0 7 7 9 】

¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS, 500 MHz): 0.51(3H, t, J=7.3 Hz), 0.98-0.77(2H, m), 1.15(2H, m), 1.32(4H, m), 1.85-1.68(4H, m), 2.17(2H, m), 2.40(4H, sz), 3.06(4H, sz), 6.92(2H, m), 7.21(2H, m), 7.38(2H, m), 10.99(1H, s)ppm.

【 0 7 8 0 】

構造式: C₂₅H₃₀Cl₃N₃O (4 9 4 . 9 0) :

理論値: C = 6 0 . 6 8 , H = 6 . 1 1 , Cl = 2 1 . 4 9 , N = 8 . 4 9 %。

実験値: C = 6 0 . 5 9 , H = 6 . 2 0 , Cl = 2 1 . 1 4 , N = 8 . 5 1 %。

【 0 7 8 1 】

[実施例 1 2 6]

3 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法 H に従って、標題の化合物を製造した。

40

【 0 7 8 2 】

M. P. : 1 2 5 - 1 2 6 。

【 0 7 8 3 】

IR(KBr): 3 1 6 8 , 2 8 7 7 , 1 7 1 3 (C=O)、1 5 0 7 cm⁻¹

【 0 7 8 4 】

¹H-NMR(CDCl₃, TMS, 500 MHz): 0.63(3H, t, J=7.4 Hz), 0.93-0.88(1H, m), 1.13-1.09(1H, m), 1.46-1.35(2H, m), 1.81-1.75(2H, m), 1.96-1.89(2H, m), 1.46-1.35(2H, m), 1.81-1.75(2H, m), 1.96-1.89(2H, m), 2.25-2.21(2H, m), 2.25-2.21(2H, m), 2.48(4H, sz), 3.05(4H, sz), 6.71(1H, m), 6.86(1H, m), 6.92(1H, m), 6.97(1H, m), 7.05(1H, m),

50

7.11(1H, m), 7.20(1H, m), 9.02(1H, s)ppm.

【0785】

構造式： $C_{24}H_{29}ClFN_3O$ (429.97)：

理論値：C = 67.04, H = 6.80, Cl = 8.25, N = 9.77%。

実験値：C = 67.47, H = 6.85, Cl = 8.17, N = 9.77%。

【0786】

[実施例127]

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン - モノヒドロクロライド

10

3 - (4 - クロロブチル) - 3 - エチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 2 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0787】

M.P. : 103 - 107 。

【0788】

IR(KBr): 3424, 1499, 1321 cm^{-1}

【0789】

1H -NMR(DMSO-D6, TMS, 500 MHz): 0.49(3H, t, J=7.3 Hz), 0.83-0.75(1H, m), 0.98-0.91(1H, m), 1.79-1.59(6H, m), 2.22(3H, s), 3.05(6H, sz), 3.35(4H, sz), 6.84(1H, m), 6.98(2H, m), 7.02(2H, m), 7.16(1H, m), 7.19(1H, m), 10.4(1H, s), 11.1(1H, sz)ppm.

20

【0790】

構造式： $C_{25}H_{33}ClFN_3O$ (446.01)：

理論値：C = 67.33, H = 7.46, Cl = 7.95, N = 9.42%。

実験値：C = 66.31, H = 7.68, Cl = 7.72, N = 9.15%。

【0791】

[実施例128]

5, 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

30

5, 7 - ジクロロ - 3 - (4 - クロロブチル) - 3 - メチル - 1、3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン及び1 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジンから出発し、方法 - 1 を適用して方法Hに従って、標題の化合物を製造した。

【0792】

M.P. : 168 - 170 。

【0793】

IR(KBr): 296, 1731 (C=O), 1497 cm^{-1}

【0794】

1H -NMR(DMSO-D6, TMS, 500 MHz): 0.85-0.78(1H, m), 0.99-0.91(1H, m), 1.27(3H, s), 1.33(2H, m), 1.85-1.71(2H, m), 2.22-2.13(2H, m), 2.38(4H, zsz), 3.05(4H, sz), 6.90(2H, d, J=8.9 Hz), 7.20(2H, d, J=9.0 Hz), 7.40(2H, m), 10.96(1H, s)ppm.

40

【0795】

構造式： $C_{23}H_{26}Cl_3N_3O$ (466.84)：

理論値：C = 59.18, H = 5.61, Cl = 22.78, N = 9.00%。

実験値：C = 58.97, H = 5.77, Cl = 22.65, N = 8.74%。

【図面の簡単な説明】

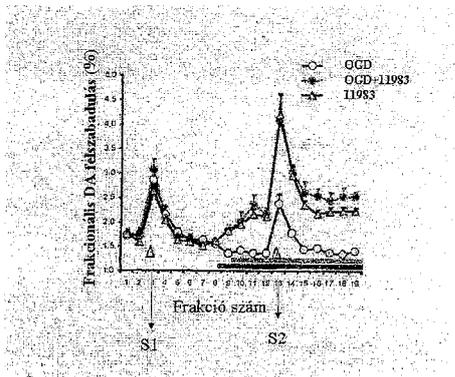
【0796】

【図1】モルモットの内耳におけるドーパミン放出に関する実施例76の化合物の効果を示すグラフである。

50

【 図 1 】

モルモットの内耳におけるドーパミン放出に対する
実施例76の化合物の効果



y 軸：分画ドーパミン放出 (%)
x 軸：分画番号

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成18年3月30日(2006.3.30)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

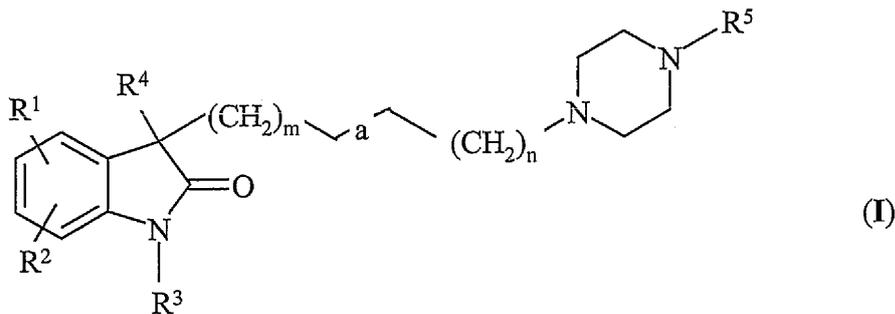
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

一般式 (I) で表される 3 , 3 - ジアルキルインドール - 2 - オン誘導体、および薬理的に許容されるその酸付加塩：

【 化 1 】



(I)

「 R¹ は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；

R² は、水素又はハロゲン；

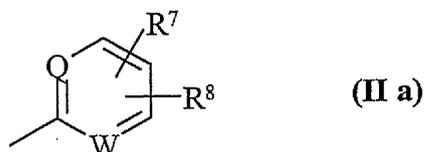
R³ は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよ

いアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

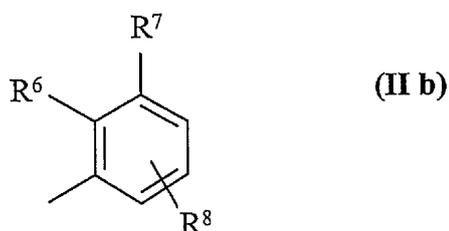
R^4 は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R^5 は、一般式 (I I a) 又は (I I b) で表される基、

【化 2 a】



【化 2 b】



「 Q 及び W は、それぞれ、窒素又は C H ； R^6 、 R^7 及び R^8 、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル又はアルコキシ；又は R^6 と R^7 は、一緒になってエチレンジオキシを形成する；

m は、0 , 1 又は 2 ； a は、単結合、二重結合、又は三重結合を表す。 n は、0 , 1 又は 2 ； ただし、m が 0 のときは、n は、0 ではない。

【請求項 2】

一般式 (I) で表される 3 , 3 - ジアルキルインドール - 2 - オン誘導体、および薬理的に許容されるその酸付加塩：

「 R^1 は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；

R^2 は、水素又はハロゲン； R^3 は、水素； R^4 は、エチル又は 2 - メチル - プロピル；

R^5 は、一般式 (I I a) 又は (I I b) で表される基、 R^6 、 R^7 及び R^8 、は、それぞれ、水素、ハロゲン、又は炭素原子数が 1 - 7 個のアルコキシ；又は R^6 と R^7 は、一緒になってエチレンジオキシを形成する； m は、0 又は 1 ； n は、1 ； a は、単結合を表す。」

【請求項 3】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イソブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン ; および 3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン から成る群から選択された化合物、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 4】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 5】

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 6】

5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 7】

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 8】

3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 9】

3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 10】

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 11】

3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イゾブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 1 2】

3 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、および薬理的に許容されるその酸付加塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載した一般式 (I) の化合物又はそれらと 1 種以上の担体又は助剤との混合物としての薬理的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載した医薬組成物の、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療、又は予防薬としての用法。。

【請求項 1 5】

5 - クロロ - 3 - { 3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 5 , 7 - ジクロロ - 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ;

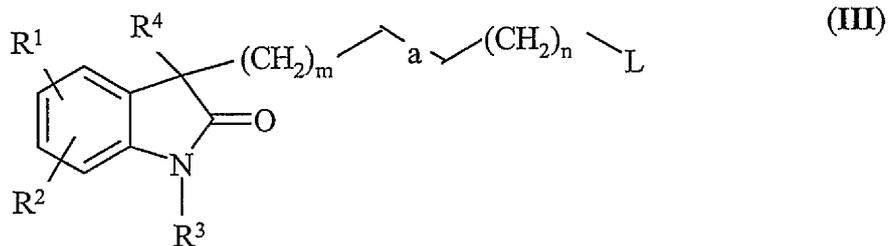
3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - スルホンアミド ; 3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - エチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン ; 3 - { 4 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブチル } - 3 - イゾブチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 5 - オン、又はそれらと 1 種以上の担体又は助剤との混合物としての薬理的に許容される塩を活性成分として含む請求項 1 3 又は 1 4 に記載した医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 に規定した化合物を製造する方法であって :

(a) 一般式 (I I I) の化合物 ;

【化 3】



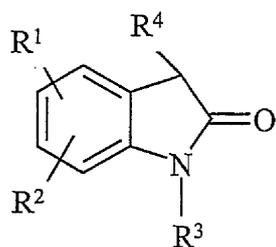
「 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 、 m 、 n 及び n は、前記定義した通り、 L は残留基」と、
一般式 (IV) のピペラジン誘導体；

【化 4】



「 R^5 は前記定義通り」を、酸結合剤の存在下で反応させること；
(b) 一般式 (VI) の化合物；

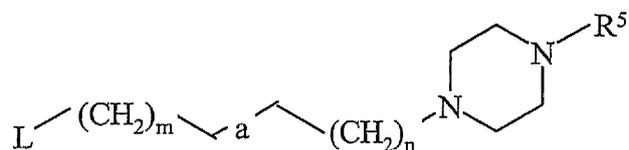
【化5】



(VI)

「 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記定義した通り」と：
一般式(VII)の化合物；

【化6】



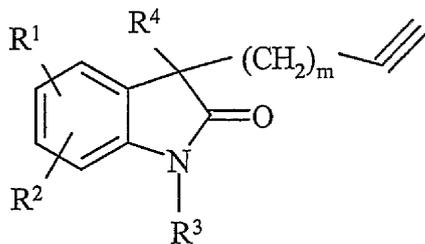
(VII)

「 m 、及び n は、前記定義した通り、 a は、単、2重、又は3重結合を表す、 L は残留基」を強塩基の存在下で反応させること；又は、

(c) 一般式(I)の化合物；

「 n は1及び a は、3重結合」の化合物を製造するために、
一般式(VIII)の化合物；

【化 7】



(VIII)

「 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 及び m は、前記定義した通り」をホルムアルデヒドと反応させ、生成された一般式(III)の化合物「 L は、ヒドロキシ基」を一般式(III)の化合物「 L は、ハロゲン原子又はアリールスルホキシ又はアルキルスルホニルオキシ基」に変換し、生成された一般式(III)の化合物「 a は、3重結合、 n 、は1」を、一般式(IV)の化合物と強塩基の存在下で反応させること；又は
(d)一般式(I)の化合物；「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義した通り、 a は、単結合又は2重結合である」を製造するために、対応する一般式(I)の化合物「 a は、3重結合である」を還元すること；或いは
(e)一般式(I)の化合物「 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 、 m および n は、前記定義した通り、 a は、単結合である」を製造するために、対応する一般式(I)の化合物「 a は、2重結合又は3重結合である」を還元すること；
そして所望により、 R^2 位に水素を含む生成物をハロゲン化するか、その塩から自由塩基を遊離させるか、若しくはそれを有機酸又は無機酸で薬理的に許容される酸付加塩に変換することを含む

【請求項17】

請求項1～12のいずれか1項に記載された一般式(I)の化合物の医薬を製造するための使用。

【請求項18】

請求項1～12のいずれか1項に記載された一般式(I)の化合物又はそれらと薬理的に許容される塩を、医薬担体及び所望により他の助剤と混合し、得た混合物を溶解し、ゼラチン状にすることを含む、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療又は予防するのに適した医薬を製造する方法。

【請求項19】

一般式(I)の化合物、又はそれらと薬理的に許容される有機又は無機酸塩を含む医薬組成物の有効量を治療を必要とする患者に投与することを含む、中枢神経障害、特に鬱病、精神分裂病、感情障害、社会適応障害、躁病、精神減退、痙攣、痴呆症、中枢神経系の特定部位細胞破壊、アルツハイマー症、ストレス症候群、胃腸障害、心臓血管障害、腎臓障害、耳鳴り、又は知覚障害の治療又は予防する方法。

【請求項20】

一般式(III)の化合物、又はその酸付加塩；

「 R^1 は、水素、ハロゲン、炭素原子数が1 - 7個のアルキル、又はスルホンアミド； R^2 は、水素又はハロゲン； R^3 は、水素、アリール置換基又は1個又は2個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が1 - 7個のアルキル；

R^4 は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；L は、残留基；m 及び n は、0, 1 又は 2；a は、単、2 重、又は 3 重結合を表す。」

【請求項 21】

一般式 (V) の化合物と、一般式 (VI) の化合物を強塩基の存在下で反応させることを含む、一般式 (III) の化合物「全置換基は、前記定義した通り」を製造する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

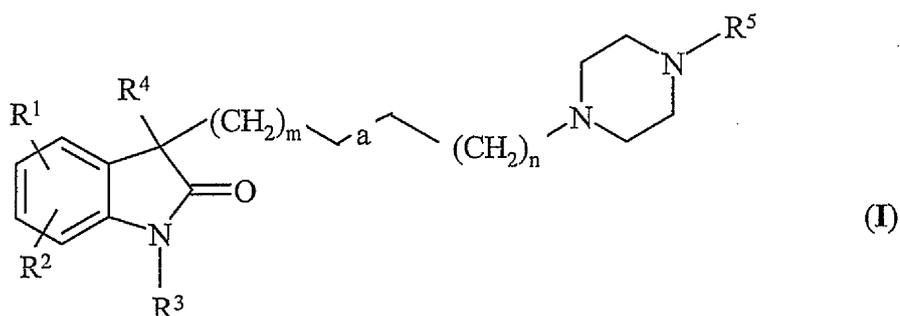
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

より詳細には、本発明は、一般式 (I) で表される新規な 3, 3 - 2 置換インドール-2 - オン誘導体、およびその薬理的に許容されるそれらの酸付加塩に関する。

【化 1】



「 R^1 は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド；

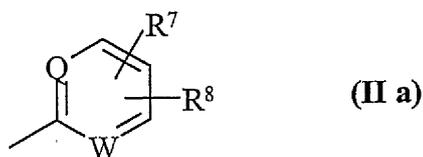
R^2 は、水素又はハロゲン；

R^3 は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

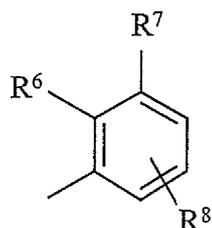
R^4 は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R^5 は、一般式 (IIa) 又は (IIb)、

【化 2 a】



【化 2 b】



(II b)

「 Q 及び W は、それぞれ、窒素又は C H ；

R⁶、R⁷ 及び R⁸、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル又はアルコキシ、又は、R⁶ と R⁷ は、一緒になってエチレンジオキシを形成する； m は 0 , 1 又は 2 ； a は、単結合、二重結合、または三重結合； n は 0 , 1 又は 2 ； ただし、m が 0 のとき、n はではない。」

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明により、一般式 (I) で表される新規な 3 , 3 - 2 置換インドール - 2 - オン - 誘導体、およびその薬理的に許容される酸付加塩が提供される：

「 R¹ は、水素、ハロゲン、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル、又はスルホンアミド； R² は、水素又はハロゲン； R³ は、水素、アリール置換基又は 1 個又は 2 個のハロゲン置換基を有していてもよいアリール置換基を有していてもよい炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル； R⁴ は、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル；

R⁵ は、一般式 (I I a) 又は (I I b)、

「 Q 及び W は、それぞれ、窒素又は C H ； R⁶、R⁷ 及び R⁸、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が 1 - 7 個のアルキル又はアルコキシ、又は R⁶ と R⁷ は、一緒になってエチレンジオキシを形成する； m は、0 , 1 又は 2 ； a は、単結合、二重結合または三重結合； n は 0 , 1 又は 2 ； ただし、m が 0 のとき、n は 0 ではない。」

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/HU2005/000052
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D209/34 C07D401/12 C07D403/12 A61K31/4045 A61K31/4458 A61K31/506 A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 354 094 A (SYNTHELABO) 7 February 1990 (1990-02-07) page 11, line 25 - line 27 claim 1	1-21
A	WO 98/08816 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application the whole document	1-21
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 December 2005		Date of mailing of the international search report 02/01/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/HU2005/000052

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1990, MCCARTHY, CLIVE ET AL: "Indole alkaloid synthesis. A stereospecific preparation of functionalized cis-hexahydrocarbazoles" XP002359916 retrieved from STN Database accession no. 1990:478743 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, (22), 1717-19 CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936, 1989,	20,21
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1976, SAKAI, SHINICHIRO ET AL: "Synthesis of 3-ethyloxindole derivatives and the reactivity of the amide function" XP002359917 retrieved from STN Database accession no. 1976:89938 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, 95(12), 1511-16 CODEN: YKKZAJ; ISSN: 0031-6903, 1975,	20,21
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1932, BOYD-BARRETT, HERBERT S. ET AL: "Synthesis of physostigmine (eserine). III. Synthesis of desethoxydehydroeseretholemethine" XP002359919 retrieved from STN Database accession no. 1932:18268 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, ABSTRACTS 317-21 CODEN: JCSAAZ; ISSN: 0590-9791, 1932,	20,21
P,X	KAPILLER-DEZSOFI ET AL: "Interpretation of substituent-induced ¹³ C NMR chemical shifts of oxindoles" NEW JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 28, no. 10, 17 August 2004 (2004-08-17), pages 1214-1220, XP002359676 compounds 22,27-30	20,21
E	WO 2005/108390 A (EGIS GYOGYSZERGYAR RT) 17 November 2005 (2005-11-17) page 9; intermediates of formula (II) examples 3-20,22	20,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/HU2005/000052

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No
PCT/HU2005/000052

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0354094	A	07-02-1990	DE 68900604 D1 FR 2635104 A1 JP 2073062 A US 5010079 A	06-02-1992 09-02-1990 13-03-1990 23-04-1991
WO 9808816	A	05-03-1998	NONE	
WO 2005108390	A	17-11-2005	NONE	

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 209/34 (2006.01)	C 0 7 D 209/34	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, L T, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 チュラ シミグ
ハンガリー国 ハー - 1 1 2 6 ブダペスト ホローシュイ エシュ ウツァ 2 5
- (72) 発明者 チボル メゼイ
ハンガリー国 ハー - 1 1 2 2 ブダペスト ボルズ ウツァ 4
- (72) 発明者 リタ カピレルネー デジュオエフィ
ハンガリー国 ハー - 1 0 5 5 ブダペスト ファルク ミクサ ウツァ 3
- (72) 発明者 エンドレーネー フローリアン
ハンガリー国 ハー - 1 1 1 3 ブダペスト チェロエク ウツァ 8
- (72) 発明者 イシュトヴァーン ガチャーリュイ
ハンガリー国 ハー - 1 2 0 1 ブダペスト バロス ウツァ 6 7
- (72) 発明者 カタリン バツラギ
ハンガリー国 ハー - 1 0 5 4 ブダペスト ホルド ウツァ 2 5
- (72) 発明者 ガーボル ギグレレル
ハンガリー国 ハー - 1 1 1 9 ブダペスト エテレ ウツァ 7 3
- (72) 発明者 チェルチィ レーヴァイ
ハンガリー国 ハー - 2 0 9 2 ブダケシ ガーボル アーロン ウツァ 1 0
- (72) 発明者 クリスティナ モーリツ
ハンガリー国 ハー - 1 0 7 1 ブダペスト ダムヤニツヒ ウツァ 5 8
- (72) 発明者 チッラ レヴェレキ
ハンガリー国 ハー - 1 0 2 9 ブダペスト タールコニ ウツァ 4 7
- (72) 発明者 ノーラ シライ
ハンガリー国 ハー - 1 0 2 5 ブダペスト ボローカ ウツァ 1 2
- (72) 発明者 ガーボル セーナーシュイ
ハンガリー国 ハー - 2 0 9 6 ウロエム ロボゴー ウツァ 6 / ベー
- (72) 発明者 アンドラーシュ エジド
ハンガリー国 ハー - 1 1 4 5 ブダペスト ウーユヴィデーク ウツァ 5 8
- (72) 発明者 ガーボル ラースロー ハールシュイング
ハンガリー国 ハー - 1 0 7 1 ブダペスト デムピンスキー ウツァ 8

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC12 CC29 CC82 DD06 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA02 GA07 GA08 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA03 ZA06 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA36 ZA66 ZA68 ZA81
4C204 BB01 BB09 CB03 DB13 DB30 EB02 EB03 FB01 GB01 GB28
GB31

【要約の続き】

、それぞれ、窒素又はCH； R^6 、 R^7 及び R^8 、は、それぞれ、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、炭素原子数が1 - 7個のアルキル又はアルコキシ；又は R^6 と R^7 は、一緒になってエチレンジオキシを形成する；mは、0，1又は2；aは、単結合、二重、又は三重結合を表す；nは、0，1又は2。」