

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4184785号  
(P4184785)

(45) 発行日 平成20年11月19日(2008.11.19)

(24) 登録日 平成20年9月12日(2008.9.12)

(51) Int. Cl.	F I
<b>CO7D 401/04 (2006.01)</b>	CO7D 401/04
<b>CO7D 401/14 (2006.01)</b>	CO7D 401/14
<b>CO7D 405/14 (2006.01)</b>	CO7D 405/14
<b>CO7D 409/14 (2006.01)</b>	CO7D 409/14
<b>CO7D 413/14 (2006.01)</b>	CO7D 413/14

請求項の数 14 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-539348 (P2002-539348)
(86) (22) 出願日	平成13年10月26日(2001.10.26)
(65) 公表番号	特表2004-513127 (P2004-513127A)
(43) 公表日	平成16年4月30日(2004.4.30)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012450
(87) 国際公開番号	W02002/036589
(87) 国際公開日	平成14年5月10日(2002.5.10)
審査請求日	平成16年10月25日(2004.10.25)
(31) 優先権主張番号	200002615
(32) 優先日	平成12年10月31日(2000.10.31)
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)

(73) 特許権者	503053170 アルミラル プロデスファルマ ソシエダ アノニマ スペイン国, エー-08022 バルセロナ, ロンダ デル ヘネラル ミトレ 1 51
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

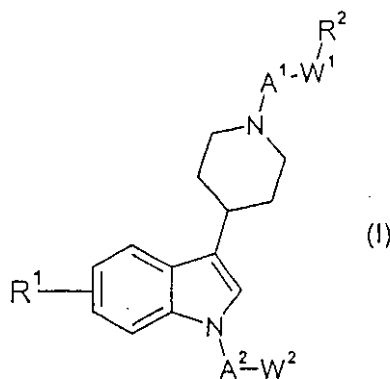
(54) 【発明の名称】 抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬としてのインドリルビペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物

【化1】



ドロキシアルキレン基を表し；

A<sup>2</sup>はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はアルキレンオキシアルキレン基を表し；

W<sup>1</sup>はフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルコキシ基及び/又はアルキル基によって置換されたものを表し；

W<sup>2</sup>は1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換されているものを表し；

R<sup>1</sup>は水素又はハロゲン原子あるいはアルキル、アルコキシ又はメチルアミノ基を表し；そして

R<sup>2</sup>はカルボキシル基を表す)及び医薬として許容されるその塩。

【請求項2】

A<sup>1</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキレン又はC<sub>1-5</sub>アルキレンオキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

A<sup>2</sup>がC<sub>1-5</sub>アルキレン、C<sub>1-5</sub>アルカノイレン、C<sub>2-5</sub>アルキレンオキシ、C<sub>2-5</sub>アルキレンチオ又はC<sub>2-5</sub>アルキレンオキシ-C<sub>1-5</sub>アルキレン基を表す、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

W<sup>1</sup>が非置換のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基、あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びメトキシ基から選択された1又は2つの置換基によって置換されたフェニレン基を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

置換基W<sup>2</sup>に含まれるヘテロ原子が、酸素、硫黄及び窒素から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

W<sup>2</sup>が、非置換の、あるいは1又は複数のハロゲン原子、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>1-7</sub>アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換された、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンジルフラニル、クロメニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、イソクロマニル、クロマニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル又はシンノリニル基を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

W<sup>2</sup>が、非置換の、あるいは1又は複数のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換された、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基を表す、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が水素、フッ素、塩素又は臭素原子あるいはメチル、メトキシ又はメチルアミノ基を表す、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

10

20

30

40

【表 1】

2 - {2 - [4 - (1 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	
2 - (2 - [4 - [1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ) - 安息香酸	
2 - {2 - [4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	
2 - (2 - {4 - [1 - (3 - ピロール - 1 - イル - プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸	10
2 - (2 - {4 - [1 - (3 - チオフェン - 2 - イル - プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) 安息香酸	
2 - [2 - (4 - {1 - [3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル) - プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸	
2 - [2 - (4 - {1 - [2 - (2, 5, 5 - トリメチル - [1, 3] ジオキサソ - 2 - イル) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸	
2 - {2 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	20
2 - {2 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	
2 - (2 - {4 - [1 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸	
2 - {2 - [4 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	
2 - (2 - {4 - [1 - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸	
2 - (2 - {4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸	30
2 - [2 - (4 - {1 - [3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸	
2 - (2 - {4 - [1 - (4 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸	
2 - [2 - (4 - {1 - [3 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] 安息香酸	

【表 2】

2-[2-(4-{1-[3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸	
2-{2-[4-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	10
2-[2-(4-{1-[4-(5-メチル-2-オキソベンゾオキサゾール-3-イル)ブチル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	
2-{2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	20
2-(2-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	
3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
3-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	30
3-{4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
3-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸	
3-[4-(1-[1, 3]ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	40

【表 3】

2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

5-[4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

5-[4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

10

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-[1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

20

4-プロモ-3-[4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-(4-[1-[3-(ベンゾ[1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル)-4-プロモ-安息香酸

30

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

5-[4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸

5-[4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

40

【表 4】

5- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イルメチル) -2-フルオロ-安息香酸	
5- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-フルオロ-安息香酸	
2-フルオロ-5- [4- (1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸	10
2- (2- {4- [1- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	
2- (2- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	
2- (2- {4- [1- (3-メチル-オキセタン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	
2- {2- [4- (1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	
2- (2- {4- [1- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	20
3- {4- [1- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
3- {4- [1- (3-メチル-オキセタン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
3- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
3- [4- (1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸	
2- [4- (1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -ニコチン酸	30
2- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -ニコチン酸	
2- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -ニコチン酸	
3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
3- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
3- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
2-メトキシ-5- {4- [1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	40

【表 5】

5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸

5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸

5 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキササン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸

10

3 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキササン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸

2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

4 - プロモ - 3 - [4 - (1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

2 - メトキシ - 5 - {4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸

3 - {4 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸

20

2 - [2 - (4 - [1 - [2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸

5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸

5 - {4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸

30

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸

3 - {4 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸

3 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

2 - (2 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキササン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸

5 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸

40

【表6】

5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸	
3-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
2-(2-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	
2-{2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	10
3-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
2-メトキシ-5-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	
3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	20
2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
5-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸	
4-メトキシ-2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	30
2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
2-メトキシ-5-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-4-メトキシ-安息香酸	
3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸	40



【表 7】

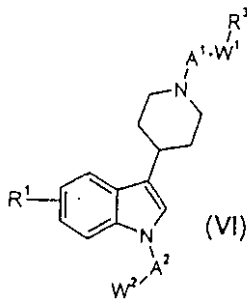
2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸	
4 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸	
2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸	
5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸	10
2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸	
2 - ( 2 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸	
2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸	
2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸	20
2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸	
3 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸	
2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸	
3 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸	30
2 - メトキシ - 5 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸	
3 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸	
5 - { 4 - [ 1 - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸	
3 - [ 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸	
2 - メトキシ - 5 - { 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸	40

又は医薬として許容されるそれらの塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法であって、R<sup>2</sup> がカルボキシル基である式 (I) の化合物の場合、式 (VI) の化合物

## 【化2】



10

(ここで、 $A^1$ ,  $A^2$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ 及び $R^1$ は請求項1で限定したとおりであり、そして $R^3$ は $-COOR^4$ 基(ここで、 $R^4$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル基を表す)である)の加水分解を含んで成る方法。

## 【請求項11】

請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物及び医薬として許容される希釈剤又は担体を含んで成る医薬組成物。

20

## 【請求項12】

ヒト又は動物の身体の処置方法における使用のための、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物又は請求項11に記載の組成物。

## 【請求項13】

アレルギー性障害又は疾患の処置のための薬剤であって、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物を含んで成る薬剤。

## 【請求項14】

医薬が気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎又は蕁麻疹の処置のためのものである、請求項13に記載の薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【0001】

本発明は、抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有し、且つ気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、皮膚病、蕁麻疹等の処置のための医薬として有用な新規インドリルピペリジン化合物に関する。

## 【0002】

本発明はまた、前記インドリルピペリジン化合物及び、有効量のインドリルピペリジン化合物を含んで成るアレルギー性疾患及び気管支喘息の処置に有用な医薬組成物を調製するための方法に関する。

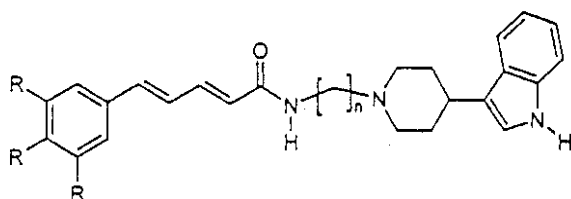
## 【0003】

インドリルピペリジンコアを含む複数の抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬が知られている。以下の式によって表されるインドリルピペリジン化合物の例(ここで、 $R=H$ ,  $OH$ ,  $OR'$ 、そして $n=2\sim6$ )は、Arch. Pharma. 1996, 329(1), 3-10に記載されている。

40

## 【0004】

## 【化3】



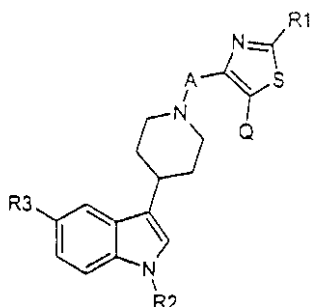
10

## 【0005】

更に、アレルギー性疾患の処置のために有用な化合物として、EP 224919は以下の式によって表される例を開示している。

## 【0006】

## 【化4】



20

(ここで、 $R^1$ =任意に置換されたアミノ； $R^2$ =H、低級アルキル又はアリアル； $R^3$ =H、 $\text{NO}_2$ 、任意に置換されたアミノ、OH又は低級アルコキシ；A=低級アルキレン；Q=H又はハロゲン)。

30

## 【0007】

これらの化合物の多くは、アレルギー性喘息、鼻炎、結膜炎及び蕁麻疹を処置するために有用な抗アレルギー薬として特徴づけられている。

## 【0008】

現在の抗ヒスタミン薬は、安全性の観点から十分に満足のものとは言えず、そして、中枢神経系の不所望な進入、抗アセチルコリン作動性活性、心臓血管系に対する活性を媒介する、有害な反応、例えば眠気、鎮静作用、口渇症、散瞳、動悸及び不整脈に関する問題はなおも残されている。従って、臨床的な必要性が、鎮痛性及び心臓血管の副作用がほとんどない抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬について存在している。

40

## 【0009】

本発明は、向上した抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有する新規インドリルピペリジン化合物を提供する。

## 【0010】

本発明はまた、親油性特性を欠くために、ほぼ完全に脳内に進入することができず、それ故に鎮痛性の二次的作用を欠いている新規インドリルピペリジン化合物を提供する。本発明の化合物は、低下した心臓血管の副作用を有するとともに解される。

## 【0011】

本発明の更なる目的は、前記化合物を調製するための方法を提供する。

50

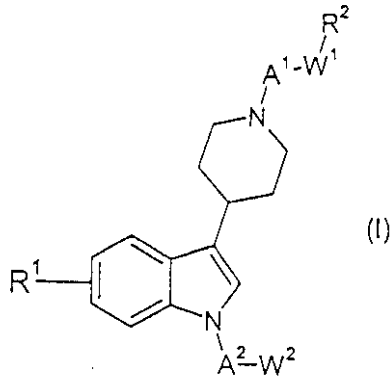
## 【 0 0 1 2 】

更に別の目的として、有効量の前記化合物を含んで成る医薬組成物を提供することがある。

## 【 0 0 1 3 】

本発明に従い、式(I)によって表されるインドリルピペリジン化合物

## 【 化 5 】



10

20

(ここで、 $A^1$ はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はヒドロキシアルキレン基を表し；

$A^2$ はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はアルキレンオキシアルキレン基を表し；

$W^1$ はフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルコキシ基及び/又はアルキル基によって置換されたものを表し；

$W^2$ は1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換されているものを表し；

$R^1$ は水素又はハロゲン原子あるいはアルキル、アルコキシ又はメチルアミノ基を表し；

$R^2$ はカルボキシル基を表す)及び医薬として許容されるその塩が提供される。

30

## 【 0 0 1 4 】

上記式(I)において、本発明の化合物における基 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 及び $R^1$ に関して言及したアルキル、アルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン、ヒドロキシアルキレン及びアルコキシ基は、分枝鎖又は直鎖であってもよく、そして好ましくは最大7個、そして特に最大5個の炭素原子を含む。

## 【 0 0 1 5 】

上記式(I)において、基 $W^2$ に関して言及した、1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基は、飽和又は不飽和であってもよく、芳香族のものを含む。基 $W^2$ に関して言及した単環式又は二環式の基において、1、2又は3個のヘテロ原子が環状構造に含まれると解することもできる。好ましい基 $W^2$ において、1、2又は3個のヘテロ原子が、酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される。更に好ましい基 $W^2$ において、単環式又は二環式の基は5～9員を有し、特に単環式又は二環式の基は、5～6員を有する単環式の基又は9員を有する二環式の基である。

40

## 【 0 0 1 6 】

上記式(I)において、基 $W^1$ 及び $W^2$ に存在する任意の置換基の数を限定する「1又は複数」の表現は、1から数個の、置換される化学物質上の置換可能な位置を意味する。好ましく

50

は、本発明の化合物（ここで、 $W^1$ 及び/又は $W^2$ の基は置換基を含む）において、当該基は1～3個の置換基を有する。本発明の化合物において、基 $W^1$ 及び $W^2$ に関して言及した置換基は、置換される化学物質上の、任意な置換可能な位置又は置換可能なものの組み合わせた位置にあってもよいと解されるべきである。フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基 $W^1$ は、互いに関連する置換可能な環の任意に組み合わせた位置、例えば1, 2; 1, 3; 又は1, 4にある $A^1$ 及び $R^2$ によって置換されうると解することができる。フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基 $W^1$ が更に置換されている本発明の化合物において、更なる置換基が、残りの環の位置のいずれかに結合してもよい。

## 【0017】

上記式(1)において、置換基 $R^1$ は、インドリル核の4, 5, 6又は7位に結合してもよい。本発明の好ましい化合物において、 $R^1$ は、インドリル核の5又は6位に結合する。

10

## 【0018】

本発明の更なる特徴及び利点は、添付した例を考慮して読むことで、以下の好ましい化合物の記載から明らかとなるだろう。

## 【0019】

本発明の好ましい化合物において、 $A^1$ は、アルキレン又はアルキレンオキシ基、更に好ましくは $C_{1-3}$ アルキレン、例えばメチレン、エチレン又はプロピレン基あるいは $C_{1-5}$ アルキレンオキシ基、例えばメチレンオキシ、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、ブチレンオキシ又はペンチレンオキシ基を表す。

## 【0020】

本発明の好ましい化合物において、 $A^2$ は、 $C_{1-5}$ アルキレン、 $C_{1-5}$ アルカノイレン、 $C_{2-5}$ アルキレンオキシ、 $C_{2-5}$ アルキレンチオ又は $C_{2-5}$ アルキレンオキシ- $C_{1-5}$ アルキレン基を表す。本発明の更に好ましい化合物において、 $A^2$ はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エタノイレン、プロパノイレン、ブタノイレン、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、ブチレンオキシ、エチレンチオ、プロプレチオ、ブチレンチオ、エチレンオキシエチレン又はエチレンオキシメチレン基を表す。

20

## 【0021】

本発明の好ましい化合物において、 $W^1$ は、フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数の、好ましくは1又は2の、フッ素、塩素又は臭素原子並びにメチル及びメトキシ基から選択される置換基によって置換されているものを表す。更に好ましくは、 $W^1$ は、非置換型フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいはフッ素原子、臭素原子又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表す。最も好ましくは、 $W^1$ は、非置換型フェニレン又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表す。

30

## 【0022】

本発明の好ましい化合物において、 $W^2$ の定義において言及した1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンジルフラニル、クロメニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、イソクロマニル、クロマニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル又はシンノリニル基である。更に好ましくは、1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル

40

50

、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基である。更に好ましくは、1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基である。

【0023】

W<sup>2</sup>の定義において言及した1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基が置換されている本発明の化合物において、1又は複数の置換基は、好ましくは独立してフッ素原子、塩素原子、臭素原子、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>1-7</sub>アルコキシ基及びオキシ基から選択される。最も好ましくは、前記置換基は、塩素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、メトキシ基及びオキシ基から選択される。

10

【0024】

本発明の特に好ましい化合物において、W<sup>2</sup>の定義において言及した1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基、1又は2のヘテロ原子を含む5員環であり、当該環は置換されていないか、あるいはC<sub>1-7</sub>アルキル基又は塩素原子によって置換されている。

【0025】

本発明の好ましい化合物において、R<sup>1</sup>は、水素、フッ素又は臭素原子あるいはメチル、メトキシ又はメチルアミノ基を表す。最も好ましくは、R<sup>1</sup>は、水素、フッ素原子又はメトキシ基を表す。

20

【0026】

式(I)の更に好ましい化合物は、A<sup>1</sup>がメチレン、エチレン又はエチレンオキシ基を表し；A<sup>2</sup>がメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、エチレンオキシエチレン、エチレンオキシメチレン、エタノイレン、ブタノイレン又はプロピレンチオ(プロピルスルファニレン)基を表し；W<sup>1</sup>が、非置換型のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいは1又は複数のフッ素、臭素又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表し；W<sup>2</sup>が、(1,3)-ジオキサニル、(1,3)-ジオキサニル、2,5,5-トリメチル-[1,3]-ジオキサニル-2-イル、イソインドリル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジヒドロイソインドリニル、(1,3)-ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、5-クロロチエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジノイル、ベンゾオキサゾロニル、フタリミドイル、ベンゾオキサゾリル、2-オキシベンゾオキサゾリル又は5-メチル-2-オキシベンゾオキサゾリル基を表し；R<sup>1</sup>は、水素、フッ素原子又はメトキシ基、例えば水素原子又はフッ素原子を表し、そしてR<sup>2</sup>はカルボキシル基を表すもの、である。

30

【0027】

式(I)の更に好ましい化合物は、A<sup>1</sup>がメチレン、エチレン又はエチレンオキシ基を表し；A<sup>2</sup>がメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン又はエチレンオキシ基を表し；W<sup>1</sup>が、非置換型のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいは1又は複数のフッ素、臭素又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表し；W<sup>2</sup>が、(1,3)-ジオキサニル、(1,3)-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、5-クロロチエニル、ピロリル又はピリジニル基を表し；R<sup>1</sup>が、水素、フッ素原子又はメトキシ基を表し、そしてR<sup>2</sup>がカルボキシル基を表すもの、である。

40

【0028】

式(I)によって表される本発明の化合物の医薬として許容される塩は、酸付加塩又はアルカリ付加塩であってもよい。酸付加塩の例は、鉱酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、及び有機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マン

50

デル酸塩、メタンスルホン酸塩、及び p - トルエンスルホン酸塩を含む。アルカリ付加塩の例は、無機塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩並びに有機アルカリ塩、例えばエチレンジアミン、エタノールアミン、N , N - ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン及び塩基性アミノ酸塩を含む。

【 0 0 2 9 】

上記式(1)によって表される本発明の化合物は、それらの不斉性に依存して鏡像異性体を、又はジアステレオマーを含んでもよい。単一の異性体又は異性体の混合物は本発明の範囲内にある。

【 0 0 3 0 】

本発明の好ましいインドリルピペリジン化合物は、以下の化合物：

【表 8】

1. 2- [2- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
2. 2- (2- [4- [1- (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
3. 2- [2- [4- (1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
4. 2- (2- [4- [1- (3-ピロール-1-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
5. 2- (2- [4- [1- (3-チオフェン-2-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) 安息香酸
6. 2- [2- (4- {1- [3- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
7. 2- [2- (4- {1- [2- (2, 5, 5-トリメチル- [1, 3] ジオキササン-2-イル) -エチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
8. 2- {2- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
9. 2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
10. 2- (2- {4- [1- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
11. 2- {2- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
12. 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
13. 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
14. 2- [2- (4- {1- [3- (テトラヒドロフラン-2-イル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
15. 2- (2- [4- [1- (4- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-ブチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸
16. 2- [2- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) プロピル] -1H-インドール-3-イル} ピペリジン-1-イル) エトキシ] 安息香酸

10

20

30

40

【表9】



17. 2-[2-(4-{1-[3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸
18. 2-{2-[4-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
19. 2-(2-[4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸
20. 2-[2-(4-{1-[4-(5-メチル-2-オキソベンゾオキサゾール-3-イル)ブチル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸 10
21. 2-(2-[4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸
22. 2-{2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
23. 2-(2-[4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸
24. 2-(2-[4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸 20
25. 3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
26. 3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
27. 3-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
28. 3-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
29. 3-{4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸 30
30. 3-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
31. 3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸
32. 3-[4-(1-[1, 3]ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
33. 3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 40

【表10】

34. 2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
35. 5-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸
36. 5-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸 10
37. 2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
38. 2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
39. 4-ブロモ-3-[4-(1-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
40. 4-ブロモ-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
41. 4-ブロモ-3-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸 20
42. 4-ブロモ-3-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
43. 4-ブロモ-3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
44. 2-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
45. 3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-4-ブロモ-安息香酸 30
46. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
47. 5-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-フルオロ-安息香酸
48. 5-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-フルオロ-安息香酸
49. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 40

【表 1 1】

50. 5-(4-{1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-安息香酸
51. 5-[4-(1-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸
52. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
53. 2-(2-{4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸 10
54. 2-(2-{4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸
55. 2-(2-{4-[1-(3-メチル-オキサタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸
56. 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
57. 2-(2-{4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸
58. 3-{4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸 20
59. 3-{4-[1-(3-メチル-オキサタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
60. 3-{4-[1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
61. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
62. 2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸
63. 2-{4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-ニコチン酸 30
64. 2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸
65. 3-{4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
66. 3-{4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
67. 3-{4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
68. 2-メトキシ-5-[4-[1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 40

【表 1 2】

69. 5- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) 1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
70. 5- {4- [6-フルオロ-1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
71. 5- {4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸 10
72. 3- {4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
73. 2-メトキシ-5- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
74. 4-ブromo-3- [4- (1-ピペリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
75. 2-メトキシ-5- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
76. 3- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 20
77. 2- [2- (4- {1- [2- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -エチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
78. 5- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
79. 5- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
80. 5- [4- (6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸 30
81. 3- {4- [1- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
82. 5- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸
83. 3- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
84. 2- (2- {4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
85. 5- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸 40

【表 13】

86. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
87. 3-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
88. 2-(2-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸
89. 2-[2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ]-安息香酸 10
90. 3-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
91. 2-メトキシ-5-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
92. 2-[2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ]-安息香酸
93. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
94. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 20
95. 2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
96. 3-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
97. 5-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
98. 4-メトキシ-2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
99. 2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 30
100. 2-メトキシ-5-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
101. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-4-メトキシ-安息香酸
102. 3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
103. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
104. 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸 40

【表 1 4】

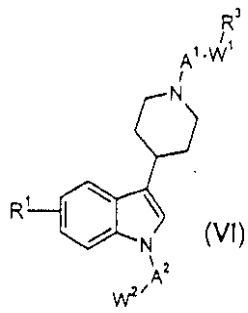
105. 2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
106. 4-メトキシ-2- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
107. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
108. 5- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸 10
109. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
110. 2- (2- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
111. 2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
112. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸 20
113. 2- {2- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
114. 3- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
115. 2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
116. 3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
117. 2-メトキシ-5- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸 30
118. 3- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
119. 5- {4- [1-5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
120. 3- [4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
121. 2-メトキシ-5- [4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 40

を含む。

【0031】

本発明の別の態様に従い、式(I)によって表される化合物を調製する方法であって、式(VI)の化合物

【化6】



10

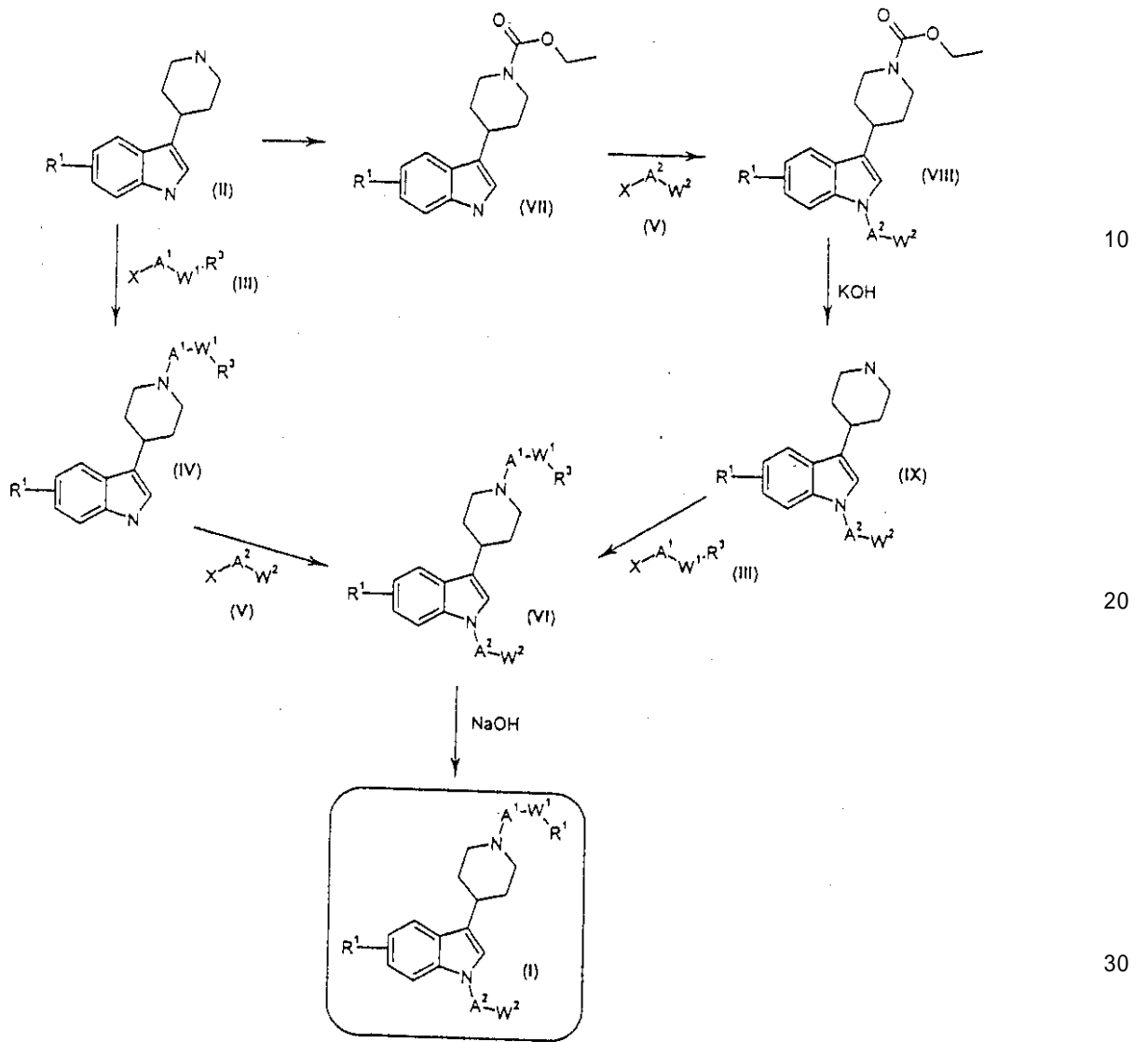
(ここで、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 及び $R^1$ は上文で定義したとおりであり、そして $R^3$ は $-COOR^4$ 基(ここで、 $R^4$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル基を表す)である)の加水分解を含んで成る方法が提供される。

【0032】

式(1)によって表される本発明の新規インドリルピペリジン化合物は、スキーム1に従い調製されることがあり、好ましくはそれに従い調製される。

20

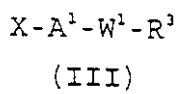
【化7】



【 0 0 3 3 】

一般構造(II)のピペリジン誘導体(ここで、R<sup>1</sup>は上文で定義したとおりである)は、一般式(III)

【化 8】



(ここで、A<sup>1</sup>及びW<sup>1</sup>は上文で定義したとおりであり、そしてR<sup>3</sup>は-COOR<sup>4</sup>基(ここで、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である)であり、そしてXは脱離基、例えば塩素原子又は臭素原子、ある

10

20

30

40

50



いはメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基である)の反応性中間体でアルキル化される。

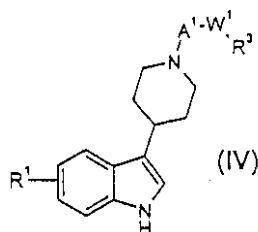
【0034】

当該反応は、好ましくは、不活性な有機溶媒、例えばトルエン、ジオキサン又はメチルイソブチルケトン中で、80 ~ 140 の温度で、且つ無機性塩基、例えば炭酸又は炭酸水素のアルカリ金属塩の存在下で実施される。

【0035】

当該反応において、一般式(IV)の相当するアルキル化産物が形成する：

【化9】



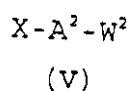
10

20

【0036】

化合物(IV)は、一般式(V)：

【化10】



30

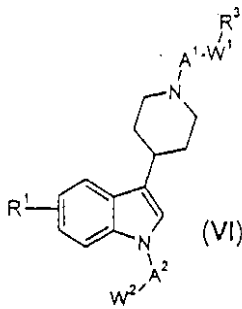
(ここで、Xは脱離基、例えば塩素又は臭素原子、又はメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基であり、そしてA<sup>2</sup>及びW<sup>2</sup>は上文で定義したとおりである)の反応性のある中間体によるインドールの窒素上でアルキル化される。

【0037】

当該反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はエチルエーテル中で、0 ~ 80 の温度で、無機性塩基、例えば水素化ナトリウム又はナトリウムアミドの存在下で実施される。当該反応において、一般式(VI)の相当するアルキル化産物が形成される(ここで、R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, W<sup>2</sup>, A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は上文で定義したとおりである)。

【化11】

40



10

## 【0038】

通常、過剰の上記試薬が、完全な反応を保証するために両方のアルキル化で適用される。そのような場合、ポリマー、例えばメチルイソシアネートポリスチレン及び/又は3-(3-メルカプトフェニル)-プロパンアミドメチルポリスチレンが、過剰な試薬と反応するために都合よく添加されることもある。ポリマーが結合した試薬が使用された反応からの上記産物の単離は、減圧下での濾過だけを要求して大幅に単純化される。これらの反応由来の産物は、適当な吸着剤、例えばVarian SCX、又はVarian C18を用いる固相抽出によって精製されてもよい。

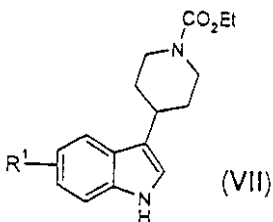
20

## 【0039】

異なる経路(スキーム1を参照のこと)に従い、化合物(II)のピペリジンが、適当な保護基によって、例えばカルバミン酸塩部分(カルバミン酸エチルを例示のために示す)を形成することによって、その反応性のあるピペリジンの窒素原子において保護され、一般構造(VII)(ここで、R<sup>1</sup>は上文で定義したとおりである)の化合物が与えられる。この反応は、好ましくは、溶媒として塩化メチレン又はクロロホルム中で、トリエチルアミン及びクロロギ酸エチルの存在下で、-20 ~ 30 の温度で実施される。

## 【化12】

30

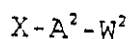


40

## 【0040】

化合物(VII)は、一般式(V)

## 【化13】



(V)

(ここで、Xは脱離基、例えば塩素又は臭素原子、あるいはメタンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸又はベンゼンカルボン酸基であり、そしてA<sup>2</sup>及びW<sup>2</sup>は上文で定義したとおりである)の反応性のある中間体を用いてインドール上でアルキル化される。

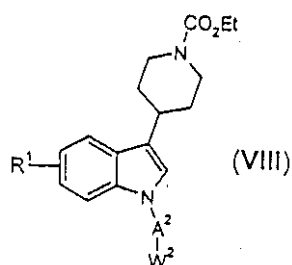
10

【0041】

この反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はエチルエーテル中で、0 ~ 80 の温度で、無機性塩基、例えば水素化ナトリウム又はナトリウムアミドの存在下で実施される。当該反応において、一般式(VIII)の相当するアルキル化産物が形成される(ここで、R<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>及びA<sup>2</sup>は上文で定義したとおりである)。

【化14】

20

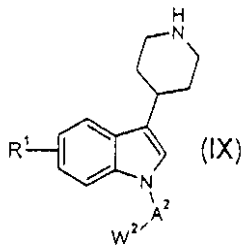


30

【0042】

化合物(VIII)は、これまでの段階で選択された保護基にとって、適当な方法で脱保護される。例示したカルバミン酸塩の基の場合、これは、過剰な水酸化ナトリウム又はカリウムの存在下で、アルコール性溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール又はn-ブタノール中で、80 ~ 180 の温度で沸騰させることによって行うことができる。無機酸、例えば塩酸又は硫酸による更なる中和は、一般構造(IX)(ここで、R<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びW<sup>2</sup>は上文で定義したとおりである)の化合物をもたらす。

【化15】



10

## 【0043】

一般式(III)の反応性中間体による化合物(IX)の更なるアルキル化は、一般構造(VI)

## 【化16】



20

## (III)

(ここで、 $R^1$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $W^1$ 及び $W^2$ は上文で定義したとおりであり、そして $R^3$ は $-COOR^4$ 基(ここで、 $R^4$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル基である)であり、そしてXは脱離基、例えば塩素又は臭素原子、あるいはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基である)の化合物を与える。当該反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばトルエン、ジオキサン又はメチルイソブチルケトン中で、80 ~ 140 の温度で、無機性塩基、例えば炭酸又は炭酸水素のアルカリ金属塩の存在下で実施される。

30

## 【0044】

一般式(VI)(ここで、 $R^3$ はアルキルエステルである)の化合物は、水酸化ナトリウム又はカリウムで処理され、そして無機酸、例えば塩酸又は硫酸による更なる中和が、式(I)(ここで、 $R^2$ はカルボン酸である)の相当するインドール誘導体を提供する。当該反応は、好ましくは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又は上記溶媒のうちの1つの水性混合物中で、その沸点で実施される。

## 【0045】

時には、本発明の化合物は、予備的HPLC-MSによって精製される。これらの場合、Gilson-Termoquest HPLC-MSが、C-18予備的カラム(5  $\mu$ m, 1x5 cm, Waters)及び移動相として水/ギ酸 0.1%を用いて使用される。

40

## 【0046】

式(II)のペリジン誘導体は、文献(J. Med. Chem. 1992, 35, 4813-4822)に開示されているように、4-ピペリドンから調製されてもよい。一般式(III)の反応性中間体は市販されており、又はそれらは上記文献に開示されているように調製されることもあり、あるいはそれらの調製物は本発明の含まれる。

## 【0047】

更に、本発明の範囲に含まれるものには、活性成分として、一般式(I)の少なくとも1つのインドリルピペリジン誘導体、又はそれらの薬理的に許容される塩を、医薬として許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る医薬組成物である。好ましくは、当該組成物は、経口、又は非経口投与に適した形態で生成される。

50

## 【 0 0 4 8 】

本発明の組成物を形成するために、1又は複数の活性化合物、あるいはそれらの塩と混合される医薬として許容される担体又は希釈剤は、「本質的に」周知なものであり、そして使用する実際の賦形剤は、「特に」当該組成物の意図する投与方法に依存する。本発明の組成物は、好ましくは、経口投与に適合される。この場合、経口投与のための組成物は、錠剤、カプセル、発泡性の顆粒又は液体の調製物、例えばエリキシル、シロップ又は懸濁液の形態であって、本発明の1又は複数の化合物を含む形態をとってもよく、そのような調製物は当業界で周知の方法によって生成することができる。

## 【 0 0 4 9 】

当該組成物の調製に使用されうる希釈剤は、所望により活性成分が着色剤又は香料と一緒に混合される、液体及び固体の希釈剤を含む。錠剤又はカプセルは、0.2 ~ 500 mg、好ましくは0.5 ~ 100 mgの活性成分又は等量の医薬として許容されるそれらの塩を都合よく含んでもよい。当該化合物は、徐放特性を生み出すために当業界で公知の適当な天然又は合成ポリマーでコーティングされた小丸剤に取り込むか、又は同様の特性を生み出すために錠剤にポリマーを取り込んでよい。

10

## 【 0 0 5 0 】

経口目的に適合された液体組成物は、溶液又は懸濁液の形態で存在してもよい。当該溶液は、シロップを形成するために、例えば、スクロース又はソルビトールと会合したインドリルピペリジン誘導体の酸付加塩の水溶液であってもよい。当該懸濁液は、不溶性又はマイクロカプセル型の本発明の活性化合物を、懸濁剤又は香料と一緒にした水又は他の他の

20

## 【 0 0 5 1 】

非経口注射のための組成物は、インドリルピペリジン誘導体の可溶性塩から調製されることがあり、これは凍結乾燥されていても、されていなくてもよく、そして水又は適当な非経口注射液で溶解されていてもよい。

## 【 0 0 5 2 】

ヒトの治療において、一般式(1)の化合物の投与量は、処置の所望な効果及び期間に依存し、成人の投与量は一般に一日当たり0.2 mg ~ 500 mgであり、そして好ましくは一日当たり0.5 mg ~ 100 mgである。通常、医師は、処置される患者の年齢及び体重を考慮して投与計画を決定する。

30

## 【 0 0 5 3 】

薬理作用

以下の例は、本発明の化合物の優れた薬理活性を証明する。(1)ヒスタミン-H<sub>1</sub>受容体結合アッセイ、(2)抗アレルギー性活性のモニタリングによる、ラットにおけるヒスタミン誘導型皮膚血管透過性、(3)脳内への進入度のモニタリングによる、マウスにおけるH<sub>1</sub> ex vivo結合研究、(4)心臓血管作用のモニタリングによる、意識のある拘束されていない高血圧のラットにおける血圧及び心拍の測定、の結果を以下のように得た。

## 【 0 0 5 4 】

(1)ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体結合アッセイ

ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体に対する結合は、これまでに説明されているように(Chang et al., 1979)、モルモットの小脳膜において実施された。要約すると、当該膜の懸濁液(160 µg/ml)を、30分で0.7 nM [<sup>3</sup>H]-メピラミン及び異なる濃度の試験化合物と一緒に、250 µlの最終的な量でインキュベートした。結合反応は、インキュベーションから30分後に濾過することによって終了し、そして結合した放射能を決定した。結合の比は、10 µMのプロメタジンの存在下で測定した。上記受容体に対する各試験化合物の親和性は、少なくとも6つの異なる濃度の、二つ一組の試験を用いることによって決定した。IC<sub>50</sub>値は、DEC AXPコンピューター上でのSASの使用による非線形回帰によって得られた。

40

## 【表 1 5】

表 1. ヒスタミン-H<sub>1</sub> 受容体結合アッセイ

化合物	受容体H <sub>1</sub> に対する結合 (IC <sub>50</sub> , nM)
セチリジン	226
フェキソフェナジン	214
1	200
3	267
6	463
9	98
11	400
12	43
13	59
16	78
19	120
21	295
22	37
23	354
24	51

10

20

30

【表 1 6】

化合物	受容体H <sub>1</sub> に対する結合 (IC <sub>50</sub> , nM)
25	90
28	205
50	155
69	135
73	125
75	52
77	116
78	65
79	150
80	96
82	91
85	101
86	155
88	51
96	107
110	23
112	31

10

20

30

## 【0055】

我々の結果は、本発明の化合物が、H<sub>1</sub>受容体についての、参照化合物に非常に類似する親和性を有することを示す。

## 【0056】

(2) ラットにおけるヒスタミン誘導型皮膚血管透過性

雄のWisterラット(180~210g)を、前記試験化合物又は担体を用いて経口から処置した。1, 4, 8及び24時間後、当該ラットをすぐにエーテルで麻酔した。皮膚反応が、背中への50µlのヒスタミン(100µg/ml)の皮膚内注射、それに続く3ml/kgのエバンスブルー(5mg/ml)の静脈内注射によって誘導され、ここで、これらはともに生理食塩水に溶解した。60分後、当該ラットは頸椎脱臼によって殺され、そして背中 of 皮膚を取り除いた。丘疹の直径(ミリメートル)を二方向で測定し、そして面積を計算した。結果は、担体で処置した群と比較した所定の投与量での阻害の%で示す。

40

## 【0057】

例22, 23, 24, 73, 75, 78, 79, 80, 82, 85及び86で開示した化合物は、投与から4時間後に、1mg/kgの用量で50%超のヒスタミン誘導型皮膚血

50

管透過性の障害を示す。同一の実験条件において、セチリジンは7%の障害を示し、一方、フェキソフェナジンが無視できる障害を示す。

【0058】

(3) マウスにおけるH<sub>1</sub> ex vivoの結合研究

本アッセイは、本質的にLeysen等によって説明されたものを、以下のように変更して実施した。一晚絶食した雄性のスイスアルビノマウス(21 ± 2 g)を異なる投与量の試験化合物(10 ml/kg, 経口)を経口処置し、そして90分後に殺した。全脳を摘出し、そして10 mlの氷冷した0.05M Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>リン酸緩衝液(pH7.4)中でホモジェナイズした。ホモジェネートの1mlのアリコートを経口処置し、そして90分後に殺した。全脳を摘出し、そして10 mlの氷冷した0.05M Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>リン酸緩衝液(pH7.4)中でホモジェナイズした。ホモジェネートの1mlのアリコートを3回1組で、[<sup>3</sup>H]-メピラミン(2nMの終濃度、27Ci/mmol, Amersham)と一緒に、30分40 でインキュベートした。膜に結合した[<sup>3</sup>H]-メピラミンを、グラスファイバーフィルター(Whatman GF/B)上での減圧下での即時的な濾過、それに続く10 μMの冷却したメピラミンを含む5mlの冷却した緩衝液による3回の迅速なすすぎの後に決定した。当該フィルターに結合した放射能は、液体シンチレーション分光法によって決定した。非特異的な結合は、前記動物を30mg/kgのマレイン酸クロロフェニラミンで経口処置することによって決定した。担体(メチルセルロース 0.5%及びtween 0.1%)で処置したマウスは、全結合を決定するために使用した。結果は、所定の用量の試験化合物での特異的結合の%として表す。

10

【0059】

本発明の化合物は、血液脳関門を通過する浸透をほとんど又は全く示さない。

【0060】

(4) 意識のある拘束されていない高血圧のラットにおける血圧及び心拍の測定  
成体で雄性の自然発症高血圧ラット(SHR)は、腸骨の分岐のすぐ上の腹大動脈内に血圧センサーを埋め込むために手術した。麻酔からの回復後、ラットは高周波受信機上に配置されたケージの中で個々に飼育された。アモキシシリン(15mg/kg、筋肉内、手術後)を感染を防ぐために投与した。動脈圧及び心拍をDataquest Vシステム(Data Science, St. Paul, MN)によって記録し、そして解析した。前記動物を、全記録期間中12:12時間の明暗サイクルで維持した。「任意に」水を与えながらの絶食から18時間後、前記動物は経口から薬物を受け、そしてその後食餌を与えられた。血液力学の記録を、薬物投与の4時間前から開始し、そしてその後最大24時間まで、15分ごとに採った。各記録は10秒間続けられ、そしてこの期間内の全てのサイクルの血液力学的な値を平均化した。全ての前記動物が全ての処置を受け、7日間のウォッシュアウト期間の後、基準線の値までの完全な回復が確認された。平均動脈圧及び心拍に対する処置の作用は、一元配置分散分析(ANOVA)により決定した。0.05未満のP値は、統計学的に有意とみなした。

20

30

【0061】

本発明の化合物は、3~30mg/kgの用量では血圧及び心拍に対する効果をほとんど又は全く有さない。

【0062】

上述の結果から、本発明の化合物が、優れた抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有することが理解される。本発明の化合物は、低下した心血管及び中枢神経系の副作用を有し、それ故に様々なアレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹に有用である。本発明は、それ故に様々なアレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹を処置するための方法であって、有効量の式(1)の化合物をそのような処置が必要なヒト又は動物の患者に対し投与する段階を含んで成る方法を提供する。本発明はまた、アレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹の処置のための薬物の製造における式(1)の化合物の使用を提供する。

40

【0063】

本発明は、以下の実施例によって更に例示される。これらの実施例は、例示目的のみで示され、そして限定するものと解されるべきではない。

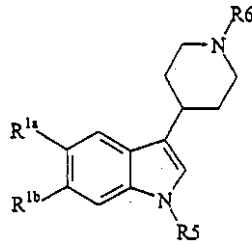
【0064】

【表17】

50



表2. 例のリスト



例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
1	H	H			450,532
2	H	H			462,586
3	H	H			455,555
4	H	H			471,597
5	H	H			488,648
6	H	H			518,678
7	H	H			520,670
8	H	H			460,60

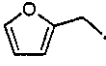
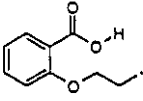
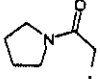
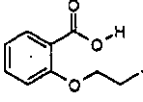

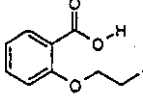
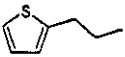
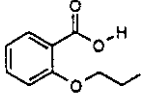
10

20

30

40


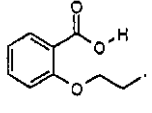
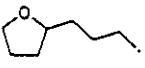
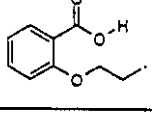
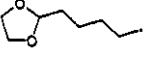
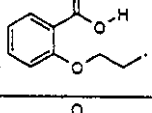
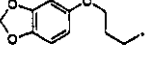
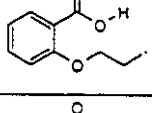
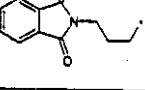
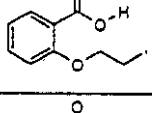

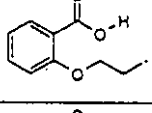

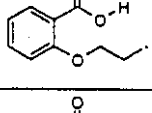
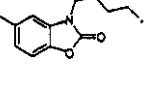
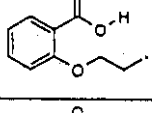
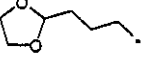
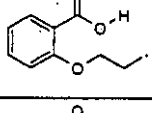

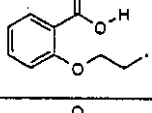
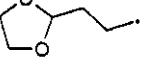
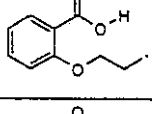
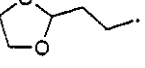
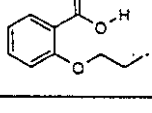
【表18】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
9	H	H			444,530
10	H	H			475,585
11	H	H			460,595
12	H	H			474,622

10

20

【表 19】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
13	H	H			474,622
14	H	H			476,613
15	H	H			492,612
16	H	H			542,628
17	H	H			551,639
18	H	H			498,576
19	H	H			495,040
20	H	H			567,682
21	H	H			478,590
22	H	F			462,520
23	H	H			464,560
24	H	F			482,550

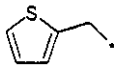
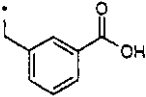
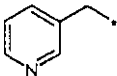
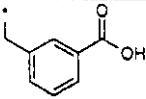
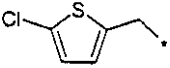
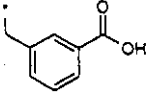
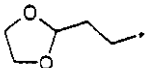
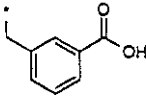
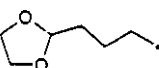
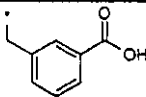
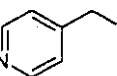
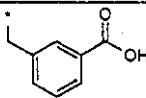
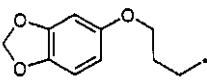
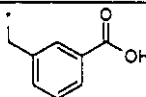
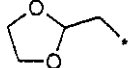
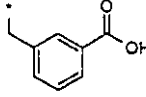
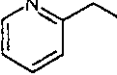
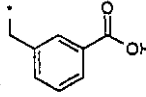
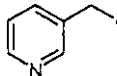
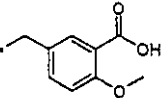
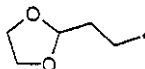
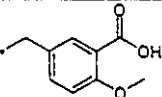
10

20

30

40

【表20】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
25	H	H			430,569
26	H	H			425,529
27	H	H			465,015
28	H	H			434,533
29	H	H			448,560
30	H	H			425,529
31	H	H			512,603
32	H	H			420,506
33	H	H			425,529
34	H	H			455,555
35	H	H			464,559

【表 2 1】

10

20

30

40

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
36	H	H			478,586
37	H	H			460,595
38	H	H			455,555
39	H	H			499,402
40	H	H			504,425
41	H	H			513,429
42	H	H			527,456
43	H	H			509,466
44	OMe	H			474,624
45	H	H			591,499
46	H	H			443,519

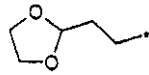
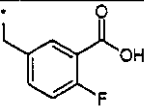
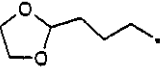
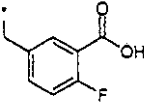
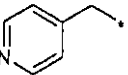
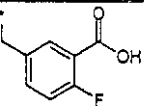
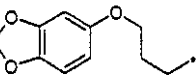
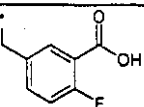
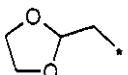
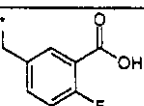
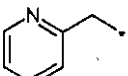
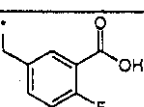

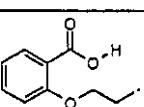
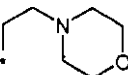
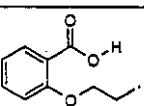

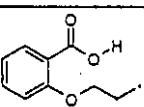

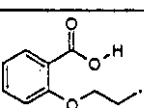
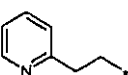
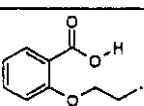
10

20

30

40

【表 2 2】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
47	H	H			452,523
48	H	H			466,550
49	H	H			443,519
50	H	H			530,593
51	H	H			438,496
52	H	H			443,519
53	H	H			448,560
54	H	H			477,601
55	H	H			448,560
56	H	H			444,528
57	H	H			469,582

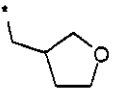
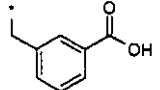
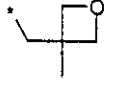
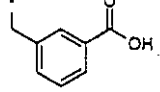
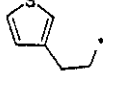
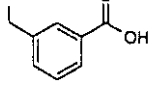
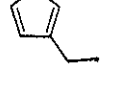
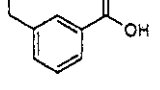
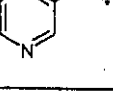
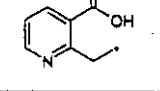
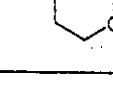
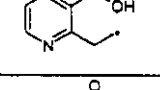

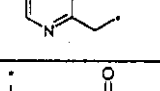
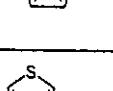
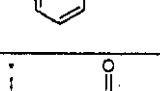
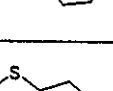
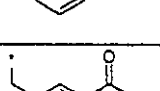
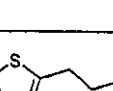
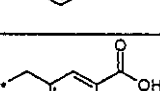

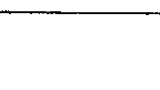
10

20

30

40

【表 2 3】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
58	H	H			418,534
59	H	H			418,534
60	H	H			444,596
61	H	H			414,502
62	H	H			426,517
63	H	H			448,564
64	H	H			431,558
65	H	F			483,005
66	H	F			462,586
67	H	F			462,586
68	H	H			474,622

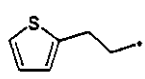
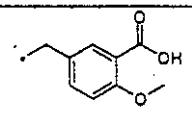
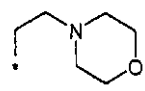
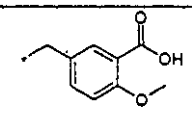
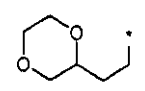
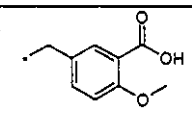
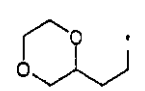
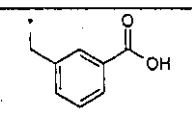
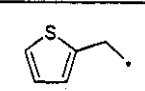
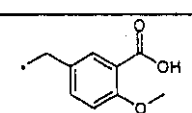
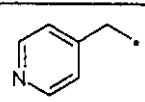
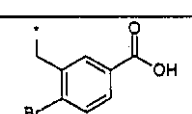
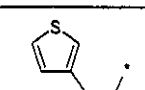
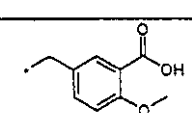
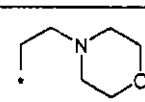
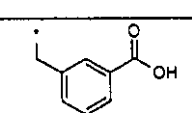
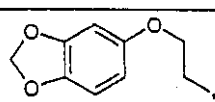
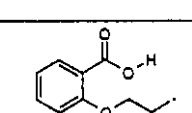
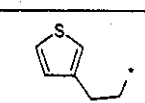
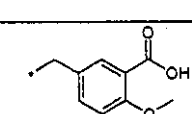
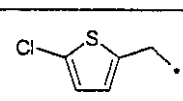
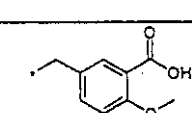
10

20

30

40

【表 2 4】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
69	H	F			492,612
70	H	F			495,592
71	H	H			478,586
72	H	H			448,560
73	H	H			460,595
74	H	H			504,425
75	H	H			474,622
76	H	H			447,576
77	H	H			528,602
78	H	F			492,612
79	H	F			513,030

10


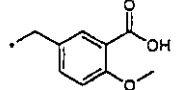
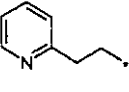
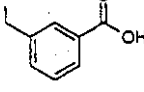
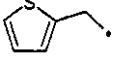
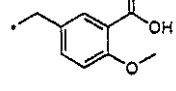
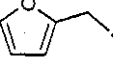
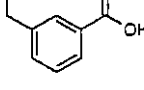
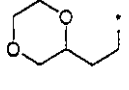
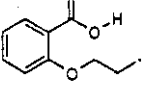

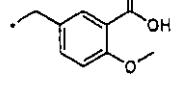

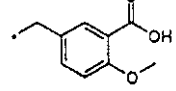

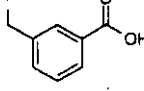

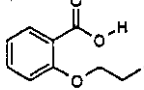

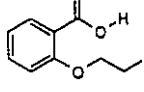

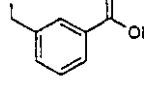
20

30

40

【表 25】



例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
80	H	F			462,518
81	H	H			439,556
82	H	F			478,585
83	H	H			414,502
84	H	H			478,586
85	H	H			444,528
86	H	H			444,528
87	OMe	H			474,622
88	OMe	H			504,648
89	OMe	H			490,621
90	OMe	H			460,595

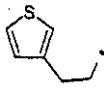
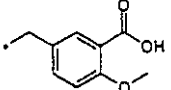
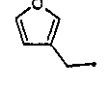
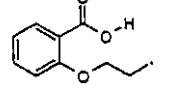
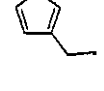
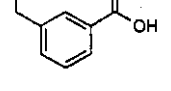
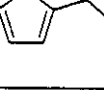
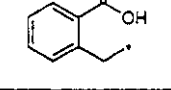
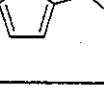
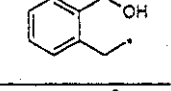
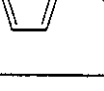
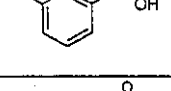
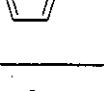
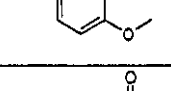
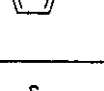
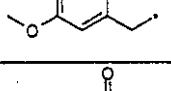
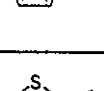
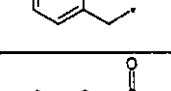
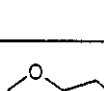
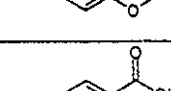
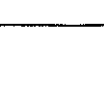
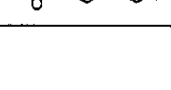
10

20

30

40

【表 26】

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
91	OMe	H			504,648
92	OMe	H			474,554
93	OMe	H			444,528
94	H	H			414,502
95	H	F			432,493
96	H	F			432,493
97	H	F			462,518
98	OMe	H			490,621
99	OMe	H			460,595
100	OMe	H			490,621
101	OMe	H			474,554

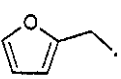
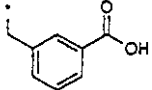
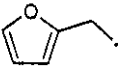
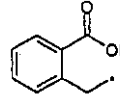
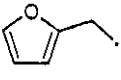
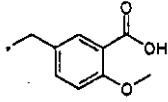
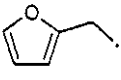
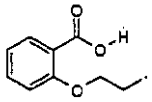
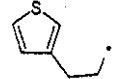
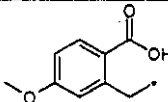
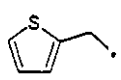
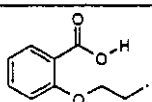
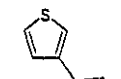
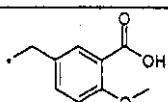
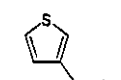
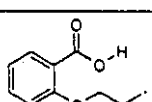
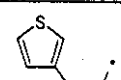
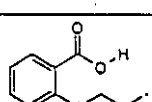
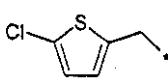
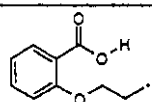

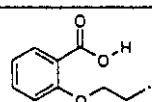
【表 27】

10

20

30

40

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
102	OMe	H			444,528
103	OMe	H			444,528
104	OMe	H			474,554
105	OMe	H			474,554
106	OMe	H			504,648
107	H	F			478,585
108	H	F			478,585
109	H	F			478,585
110	H	F			492,612
111	H	F			513,030
112	H	F			462,518

【表 28】

10

20

30

40

例	R <sup>1a</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	分子量
113	OMe	H			490,621
114	OMe	H			460,595
115	OMe	H			525,066
116	OMe	H			495,040
117	H	H			460,595
118	H	H			430,569
119	OMe	H			525,066
120	OMe	H			474,622
121	OMe	H			504,647

10

20

30

構造式の ( ) の印は単に結合点を示すものであって、それは炭素原子を表すものではない。

【0065】

例1 .

2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 3 - ( 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール 30g(0.26mol)のインドールを水酸化カリウム(77.6g, 1.38mol)のメタノール(692ml)溶液中に溶解した。4 - ペピリドン-水和物塩酸塩(102.3g, 0.66mol)を一部加え、そして混合物を還流して5時間加熱した。塩化カリウムが室温での冷却時に沈殿し、そしてそれを濾過した。液相は、わずかに1/3の液体が丸底フラスコ中に残るまで濃縮された。前記液相の濃縮の間に形成した固体を濾過し、そしてエタノールで徹底的に洗浄し、そして最終的にエチルエーテルで洗浄した。31.9g(63%の収率)の最終産物が得られた。

融点 = 183 ~ 185

40

50

## 【 0 0 6 6 】

B . 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

19.03g(0.096g)の3 - ( 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドールを、パール装置(Parr apparatus)中で18時間、40psiで、2.2gのPd/C 10%/600mlのメタノールを用いて水素化した。標準的なワークアップの後、16.76g(87%の収率)の所望の産物が得られた。

融点 = 210 ~ 212

## 【 0 0 6 7 】

C . 2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルの調製

34g(0.25mol)の炭酸カリウムを、25g(0.16mol)のサリチル酸メチルの250mlのメチルエチルケトン溶液に添加した。この混合物を1時間還流し、続いて27.3ml(0.35mol)の1 - ブロモ - 2 - クロロ - エタンを添加し、そして当該混合物を再び還流した。4時間後、34g(0.25mol)の追加の炭酸カリウム及び16.3ml(0.2mol)の追加の1 - ブロモ - 2 - クロロ - エタンを添加した。この作業を反応が完了するまで繰り返した。この無機塩を濾過し、そして液相を同量のヘキサンで希釈した。この有機相を水で2回洗浄し、そして通常通りにワークアップした。この段階の収率は定量的であり、そして当該産物は、次の合成段階にとって十分に純粋であった。

## 【 表 2 9 】

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=3.86-3.90 (m, 5H), 4.28-4.33 (t, 2H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H).

## 【 0 0 6 8 】

D . 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルの調製

0.14g(0.65mmol)の2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルを、1.5mlのイソブチルメチルケトン中の0.1g(0.75mmol)の炭酸カリウムと0.06g(0.37mmol)のヨウ化カリウムの混合物に、窒素雰囲気添加し、そして反応混合物を18時間還流した。室温で冷却した後、1.5mlのジクロロメタン及び0.08g(0.1mmol)のポリスチレンメチルイソシアネートを添加し、そして混合物をこの温度で3時間攪拌した。濾過後、溶液を500mgのVarian SCXイオン交換カラムに直接載せた。当該カラムを5mlのメタノールで洗浄し、そして産物を5mlのメタノール/アンモニア(20:1)で溶出し、減圧下での溶媒の除去後、0.113g(60%の収率)の2 - { 2 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルが黄色の油として得られた。

ESI/MS m/e=379[(M+1)+, C23 H26 N2 O3]

## 【 0 0 6 9 】

E . 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

0.02g(0.42mmol)の、60% NaH/鉱油の分散液を、段階Dで調製した0.06g(0.16mmol)の2 - { 2 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルの1mlの無水DMF溶液に不活性雰囲気添加した。室温で30分攪拌した後、0.04g(0.24mmol)の2 - ブロモメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソランを添加し、そして混合物を18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物を1mlのエタノール中に溶解した。0.1mlの2N NaOHを添加し、そして混合物を60 で3時間攪拌した。0.1mlの2N HClを添加し、そして反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物を500mgのVarian C18クロマトグラフィーカラムを用いて精製

し、0.040g(56%の収率)の2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸が得られた。

融点 = 139 ~ 141

【表30】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.90-2.10 (m, 4H), 2.58-2.72 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 4H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.63-7.65 (d, 1H).

10

【0070】

例2 ~ 10, 17及び20

これらの例は、例1 (D及びEの項目) に記載の手順に従い調製した。ESI/MSのデータ及び収率を表3に要約する。

20

【表31】

表3. 例2 ~ 10, 17及び20

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
2	463	48 (36 mg)	92
3	456	19 (14 mg)	71
4	472	25 (19 mg)	96
5	489	10 (7 mg)	99
6	519	22 (18 mg)	92
7	521	21 (32 mg)	72
8	461	17 (21 mg)	77
9	445	42 (50 mg)	96
10	476	32 (30 mg)	87
17	552	13 (14 mg)	76
20	568	52 (59 mg)	32

30

40

【0071】

50

## 例 1 3

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

1 8 5 ml の無水ジクロロメタン中の 3 0 8 ( 0 . 1 5 mol ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールと 2 8 ml ( 0 . 2 mol ) の懸濁液に、1 7 ml ( 0 . 1 8 mol ) のクロロギ酸エチルを、反応温度を 2 0 未満に維持しながら一滴ずつ添加した。室温での 2 時間後、粗製混合物を 1 0 0 ml の水に注いだ。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去し、3 9 g ( 9 5 % の収率 ) の予想産物が得られた。

10

E S I / M S m / e = 2 7 2 [ ( M + 1 ) <sup>+</sup> , C 1 6 H 2 0 N 2 O 2 ]

【表 3 2】

NMR ( 300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.16-1.23 (t, 2H), 1.41-1.65 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.90-23.10 (m, 3H), 3.99-4.10 (m, 4H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.53-7.57 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

20

【0 0 7 2】

B . 4 - [ 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

不活性雰囲気のもと、2 5 ml の無水 DMF 中 6 . 9 g ( 0 . 0 2 5 mmol ) の 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの溶液を、7 0 ml の無水 DMF 中に 1 . 2 g ( 0 . 0 3 0 mol ) の水酸化ナトリウム ( 鉱油中 6 0 % ) を含む懸濁液に対し一滴ずつ加えた。室温で 1 時間攪拌した後、1 5 ml の DMF 中の 6 . 2 g ( 0 . 0 3 mol ) の 2 - チオフェン - 3 - イル - エチルメタンスルホン酸塩の溶液を添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、そしてその後 6 0 で 3 時間加熱した。粗製混合物を水に注ぎ入れ、そしてジクロロメタンで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧下で除去し、そして 1 0 . 3 g の粗製の油を得た。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、8 . 3 g ( 8 6 % の収率 ) の予想産物を得た。

30

【0 0 7 3】

C . 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール

1 0 ml のイソプロパノール中の 1 2 . 7 g ( 0 . 0 3 3 mol ) の 4 - [ 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの溶液に対し、2 2 0 ml のイソプロパノール中の 2 2 g の水酸化カリウムの溶液を添加した。粗製混合物を 1 6 時間還流した。室温で冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物をトルエンと水との間で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、そして濾過後、溶媒を減圧下で除去し、予想産物に相当する 9 . 3 g ( 9 0 % の収率 ) の油が得られた。

40

【0 0 7 4】

D . 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製 5 ml のメチル - イソブチルケトン中の 1 . 5 g ( 0 . 0 0 7 mol ) の 2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステル ( 例 1 の項目 C で調製したもの ) を、4 5 ml のメチル - イソブチル

50

ケトン中の 2 g ( 0 . 0 6 5 mol ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドールと 1 . 8 g ( 0 . 0 1 3 mol ) の炭酸カリウムの懸濁液に加えた。反応混合物を 1 8 時間還流した。粗製混合物を濾過して無機塩を除去し、そして溶媒を減圧下で除去し、3 . 3 g の粗製の油を得た。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1 . 5 g ( 4 8 % の収率 ) の 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルを得た。このエステルを 2 5 ml のメタノール / T H F ( 3 : 2 ) 混合物中に溶解し、そして 2 N N a O H により、室温で 1 6 時間加水分解した。粗製混合物を 2 N H C l 水溶液で中和し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をジクロロメタンで沈澱させ、そしてメタノールで再結晶化し、1 . 3 g の予想される酸を得た。

10

融点 = 1 6 5 ~ 1 6 7

【表 3 3】

NMR ( 300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 1.75-2.07 (m, 4H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.77-3.00 (m, 3H), 3.00-3.13 (t, 2H), 3.14-3.30 (m, 2H), 4.25-4.39 (t, 2H), 4.39-4.55 (m, 2H), 5.20-5.40 (m, 1H), 6.93-7.29 (m, 7H), 7.33-7.59 (m, 4H), 7.59-7.67 (d, 1H).

20

【 0 0 7 5 】

例 1 1、1 2、1 4、1 5、及び 1 8

これらの例は、項目 B の適当なメタンスルホン酸塩又は臭化物を用いて、例 1 3 に記載の手順に従い調製した。E S I / M S のデータ及び収率を表 4 に要約する。

【表 3 4】

30

表 4. 例 11, 12, 14, 15、及び 18

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
11	461	11 (9 mg)	88
12	475	10 (2 mg)	92
14	477	33 (29 mg)	33
15	493	10 (9 mg)	95
18	499	10 (9 mg)	77

40

【 0 0 7 6 】

例 1 6

2 - [ 2 - ( 4 - { 1 - [ 3 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) プロ

50



ピル] - 1H - インドール - 3 - イル} ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] 安息香酸の調製

A . 4 - { 1 - [ 3 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - プロピル ] - 1H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製  
この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、2.2g(8.1mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.68g(10mmol)の5-(3-プロモ-プロポキシ)-ベンゾ[1,3]ジオキソールから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3.8g(100%の収率)の予想産物が得られた。

【0077】

B . 1 - [ 3 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - プロピル ] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドール  
この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、2.68g(8.1mmol)の4-{1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。

【0078】

C . 2 - [ 2 - ( 4 - { 1 - [ 3 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) プロピル ] - 1H - インドール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、8.1mmolの1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-3-ピペリジン-4-イル]-1H-インドール及び2.3g(11mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.68gの相当する酸が得られた。粗製混合物は、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.15g(26%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 147 ~ 152

【表35】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 1.70-2.00 (m, 4H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 4.25-4.30 (t, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.30-4.70 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.32-6.36 (dd, 1H), 6.62-6.63 (m, 1H), 6.78-6.80 (d, 1H), 6.96-7.13 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H).

【0079】

例19

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 1H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製

A . 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 1H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、3.5g(13mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び1.9ml(16mmol)の2-クロロ-5-クロロメチル-チオフェンから出発

10

20

30

40

50

して調製した。標準的なワークアップの後、5.2 g (99%の収率)の予想産物が得られた。

【0080】

B. 1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.21 g (13 mmol)の4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.19 g (97%の収率)の予想産物が得られた。

【0081】

C. 2 - (2 - {4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、4.21 mmol (13 mmol)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び3.6 g (17 mmol)の2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.47 gの相当する酸が得られた。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.2 g (17%の収率)の純粋な酸を得た。

融点 178 ~ 179

【表36】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.86-2.05 (m, 4H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 3H), 3.17-3.23 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.40-5.80 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.64-7.68 (d, 1H).

【0082】

例21

2 - (2 - {4 - [1 - (3 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - プロピル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} エトキシ) - 安息香酸の調製

10 mlの無水DMF中の2.75 g (7 mmol)の2 - {2 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸メチルエステル(例1、項目Dの様に調製したもの)の溶液を、不活性雰囲気のもと、5 mlの無水DMF中の0.36 g (9.1 mmol)のNaH(鉱油中で60%の分散液)に加えた。室温での30分の攪拌後、3 mlのDMF中の1.1 ml (8.4 mmol)の2 - (3 - クロロ - プロピル) - [1, 3] ジオキソランの溶液を加えた。粗製混合物を室温で16時間攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を180 mlのエタノールで溶解し、そして6 mlの2 N NaOH水溶液を加えた。室温での12時間の後、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物を50 mlの水に溶解し、そして2 NのHCl水溶液中で中和した。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.83 g (29%の収率)の予想産物が得られた。

融点 147 ~ 149

【表37】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.50-1.56 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.79-2.99 (m, 3H), 3.21-3.24 (d, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 5.00-5.40 (bs, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.64-7.66 (d, 1H).

10

## 【0083】

## 例22

2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例1(項目A及びB)に記載の手順に従い、1g(7.4mmol)の6-フルオロインドール及び2.84g(18.5mmol)の4-ピペリドン-水和物塩酸塩から出発して調製した。この場合、水素化段階は、30psiで1時間行い、そして触媒は酸化白金(IV)を使用した。0.640g(51%の収率)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。ESI/MS m/e = 219 [ (M+1)<sup>+</sup>, C13 H15 F N2 ]

20

## 【0084】

B . 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での5時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、5g(17.2mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び3.2g(20mmol)の2-プロモメチル-フランから出発して得られた。標準的なワークアップの後、6.4g(99%の収率)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

30

## 【0085】

D . 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、6.4g(17.2mmol)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.4g(86%の収率)の6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

40

## 【0086】

E . 2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目E)に記載の手順に従い、2g(6.5mmol)の6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び1.5g(7.1mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後、0.9g(30%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 174 ~ 175

## 【表38】

50

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.83-1.95 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 3H), 3.16-3.22 (d, 2H), 4.00-4.40 (bs, 1H), 4.33-4.39 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.97-7.66 (m, 10H).

## 【0087】

10

## 例23

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸

A . 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(0.015mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.07ml(0.018mol)の2-(2-プロモ-エチル)-[1,3]ジオキソランから出発して調製された。標準的なワークアップの後、5.3gの4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【表39】

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =1.25-1.28 (t, 3H), 1.64-1.70 (m, 4H), 2.01-2.17 (m, 4H), 2.88-3.00 (m, 3H), 3.82-4.05 (m, 4H), 4.18-4.27 (m, 4H), 4.81-4.86 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05-7.26 (m, 2H), 7.34-7.38 (d, 1H), 7.59-7.63 (d, 1H).

30

## 【0088】

B . 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.3g(0.015mol)の4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して得られた。標準的なワークアップの後、4g(89%の収率)の1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

40

## 【表40】

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1.61-1.76 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 5H), 2.74-3.02 (m, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.82-4.04 (m, 4H), 4.20-4.4.27 (t, 2H), 4.81-4.86 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 7.32-7.36 (d, 1H), 7.61-7.65 (d, 1H).

10

## 【0089】

C. 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製  
この化合物は、例 1 3 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、3 g ( 0 . 0 1 mol ) の 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 2 . 8 g ( 0 . 0 1 3 mol ) の 2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、1 . 8 6 g ( 4 0 % の収率 ) の 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸が得られた。

20

融点 1 1 8 ~ 1 2 0

## 【表 4 1】

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2.18-2.28 (m, 4H), 2.47-2.56 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.52-3.56 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 4H), 4.00- 4.05 (m, 2H), 4.20-4.22 (t, 2H), 4.64-4.68 (m, 2H), 4.85-4.89 (m, 1H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.20-7.25 (t, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.49-7.54 (t, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 7.90-7.93 (d, 1H).

30

## 【0090】

例 2 4

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

40

この化合物は、例 1 3 ( 項目 A ) に記載の手順に従い、0 . 4 g ( 1 . 8 3 mmol ) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール、0 . 2 ml ( 2 . 1 3 mmol ) のクロロギ酸エチル及び 0 . 3 2 ml ( 2 . 1 3 mmol ) のトリエチルアミンから出発して調製した。0 . 3 2 g ( 6 0 % の収率 ) の 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

## 【0091】

B . 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 1 5 時間の、例 1 3 ( 項目 B ) に記載の手順に従い、0 . 1 g (

50

0.37 mmol) の 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0.081 g ( 0.45 mmol ) の 2 - ( 2 - ブロモ - エチル ) - [ 1 , 3 ] ジオキソランから出発して調製した。0.170 g ( 定量的な収率 ) の 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

ESI / MS m / e = 391 [ ( M + 1 ) <sup>+</sup> 、 C 21 H 27 F N 2 O 4 ]  
【 0 0 9 2 】

C . 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、170 g ( 0.448 mmol ) の 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール ] が得られた。

【表 4 2】

NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ = 1.60-1.74 ( m, 2H ), 1.99-2.18 ( m, 5H ), 2.73-2.95 ( m, 3H ), 3.16-3.22 ( m, 2H ), 3.82-4.04 ( m, 4H ), 4.12-4.20 ( t, 2H ), 4.80-4.85 ( t, 1H ), 6.86 ( s, 1H ), 6.99-7.05 ( dd, 1H ), 7.15-7.25 ( m, 1H ), 7.48-7.55 ( dd, 1H ).

【 0 0 9 3 】

D . 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、0.04 g ( 0.11 mmol ) の 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0.03 g ( 0.15 mmol ) の 2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。Varian C18 カラム上での精製後、0.012 g ( 22 % の収率 ) が得られた。

融点 150 ~ 151

【表 4 3】

NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ = 1.94-2.04 ( m, 6H ), 2.61-2.64 ( m, 2H ), 2.89-2.98 ( m, 3H ), 3.20-3.23 ( d, 2H ), 3.78-3.95 ( m, 4H ), 4.15-4.19 ( t, 2H ), 4.41-4.44 ( m, 2H ), 4.77-4.80 ( t, 1H ), 5.47 ( bs, 1H ), 6.82-6.88 ( t, 1H ), 6.99-7.04 ( t, 1H ), 7.16-7.27 ( m, 3H ), 7.36-7.41 ( t, 1H ), 7.52-7.55 ( d, 1H ), 7.64-7.69 ( t, 1H ).

【 0 0 9 4 】

例 2 5

3 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジ

### ン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(15mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び30mlの新たに調製した2-プロモメチル-チオフェンの、0.61Mの無水エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.6g(100%の収率)の予想産物が得られた。

【0095】

### B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.6g(15mmol)の4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.35g(98%の収率)の予想産物が得られた。

10

【0096】

### C. 3 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、4.35mmol(15mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール及び4.58g(20mmol)の3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3.3gの相当する酸が得られた。粗製の混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.64g(10%の収率)の純粋な酸が得られた。

20

融点 228 ~ 229

【表44】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.55-1.79 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.10-2.22 (t, 2H), 2.73-2.81 (t, 1H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36-7.57 (m, 5H), 7.83-7.86 (d, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H).

30

【0097】

### 例 26

### 3 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

### A. 4 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

40

この化合物は、室温での16時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、11g(40mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び7.2g(44mmol)の3-クロロメチル-ピリジン塩酸塩から出発して調製した。標準的なワークアップの後、13gの粗製の油が得られた。この粗製のものはエチルエーテルで沈澱され、10.8g(90%の収率)の白色固体が得られた。

【0098】

### B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、10.8g(30mmol)の4-(

50

1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、9.3 gの粗製の油が得られた。相当するフマル酸誘導体がエタノール中で調製され、9.8 gの白色固体が得られた。NaOH水溶液による処理及び酢酸エチルによる抽出の後、5.3 g (62%の収率)の純粋な3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

【0099】

C. 3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

10 mlの無水ジクロロメタン中に1.2 g (5.2 mmol)の3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルを含む溶液が、35 mlの無水ジクロロメタン中の1.5 g (5 mmol)の3 - ピリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び0.8 ml (5.5 mmol)のトリエチルアミンの溶液上に一滴ずつ加えられた。室温で5時間攪拌した後、粗製混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水で洗浄した。有機相を脱水し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.95 g (43%の収率)の3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステルが得られた。このエステルは15 mlのメタノール中で溶解され、そして1 NのNaOHにより室温で12時間加水分解された。粗製混合物は1 NのHClで中和され、そして次に溶媒は減圧下で除去された。固体の残査を水とジクロロメタンで洗浄し、そして相当する酸(0.6 g, 77%の収率)が濾過によって単離された。

融点 190 ~ 192

【表45】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.92-2.21 (m, 4H), 2.98-3.20 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.98-7.03 (t, 1H), 7.08-7.14 (t, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.46-7.49 (d, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.68-7.72 (d, 1H), 7.94-7.97 (d, 1H), 8.00-8.03 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43-8.47 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

【0100】

例27

3 - {4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸の調製

この化合物は、例19(項目C)に記載の手順に従い、1.48 mmol (4.48 mmol)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び1.0 g (8.8 mmol)の3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.29 g (14%の収率)の純粋な酸が得られた。

融点 232 ~ 234

【表46】



NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.91-2.09 (m, 4H), 2.88-3.20 (m, 2H), 3.22-3.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).

10

## 【0101】

## 例28

3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調整

A . 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.2g(1mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.29g(1.3mmol)の3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製された。イオン交換精製の後、0.276g(79%の収率)の3-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルが得られた。

20

## 【0102】

B . 3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.046g(0.13mmol)の3-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル及び0.019ml(0.16mmol)の2-(2-プロモ-エチル)-[1,3]ジオキソランから出発して調製された。上記精製後、0.023g(40%の収率)の予想される酸が得られた。

## 【表47】

30

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.64-1.75 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.11-4.21 (t, 2H), 4.75-4.78 (t, 2H), 6.99-7.00 (t, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.93 (s, 2H).

40

## 【0103】

## 例29~33

これらの化合物は、例28に記載の手順に従い調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表5に要約する。

## 【表48】

表5. 例29~33

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
29	449	30 (18 mg)	92
30	426	21 (12 mg)	94
31	513	4 (3 mg)	78
32	421	65 (50 mg)	67
33	426	73 (50 mg)	65

## 【0104】

## 例34

2 - メトキシ - 5 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

A . 5 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.2g(1mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.34g(1.3mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製の後、0.273g(70%の収率)の5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルが得られた。

## 【0105】

B . 2 - メトキシ - 5 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.054g(0.13mmol)の5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル及び0.029mg(0.16mmol)の3-クロロメチル-ピペリジン塩酸塩から出発して調製した。上記精製後、0.007g(11%の収率)の予想される酸が得られた。

## 【表49】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.61-1.72 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.88-2.92 (d, 2H), 3-71 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.86-6.89 (d, 1H), 6.96-7.33 (m, 6H), 7.43-7.46 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H), 8.43-8.45 (d, 1H), 8.51 (s, 1H).

## 【0106】

## 例 35 ~ 39

これらの化合物は、例 34 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 6 に要約する。

【表 50】

表 6. 例 35~38

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
35	465	13 (7 mg)	90
36	479	12 (7 mg)	87
37	461	6 (4 mg)	84
38	456	46 (24 mg)	53

10

20

【0107】

## 例 39

4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

A . 4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステルの調製

この化合物は、例 1 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、0 . 2 g ( 1 mmol ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 39 g ( 1 . 3 mmol ) の 4 - プロモ - 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製の後、0 . 196 g ( 46 % の収率 ) の 4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステルが得られた。

30

【0108】

B . 4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 ( 項目 E ) に記載の手順に従い、0 . 055 g ( 0 . 13 mmol ) の 4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステル及び 0 . 034 mg ( 0 . 16 mmol ) の 2 - プロモメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソランから出発して調製した。上述の精製後、0 . 021 g ( 32 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

40

【表 51】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.62-1.74 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.23-4.25 (m, 2H), 5.08-5.12 (t, 1H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.41-7.69 (m, 4H), 7.98-8.00 (m, 1H).

10

【0109】

例40～45

これらの化合物は、例39に記載の手順に従い、調製された。ESI/MSデータ、収率及び純度は表7に要約する。

【表52】

表7. 例40～45

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
40	505	54 (46 mg)	99
41	514	46 (19 mg)	96
42	528	52 (22 mg)	97
43	510	72 (29 mg)	95
44	475	35 (14 mg)	66
45	592	65 (30 mg)	93

20

30

【0110】

例46

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

A. 2-フルオロ-5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.2g(1mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.33g(1.3mmol)の5-プロモメチル-2-フルオロ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製後、0.30g(79%の収率)の2-フルオロ-5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステルが得られた。

40

【0111】

B. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.063g(0.17mmol)の2

50

-フルオロ-5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル及び0.035 mg (0.21 mmol) の3-クロロメチル-ピペリジン塩酸塩から出発して調製した。上述の精製後、0.053 g (71%の収率)の予想される酸が得られた。

【表53】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.67-1.77 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.09-2.17 (t, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.88-2.93 (d, 2H), 3.49 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.95-7.10 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.43-7.46 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 4H), 8.42-8.45 (dd, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H).

10

【0112】

例47~52

これらの化合物は、例46に記載の手順に従い調製された。ESI/MSデータ、収率及び純度を表8に要約する。

20

【表54】

表8. 例47~52

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
47	453	21 (12 mg)	57
48	467	19 (12 mg)	65
49	444	51 (30 mg)	69
50	531	15 (10 mg)	72
51	439	42 (22 mg)	74
52	444	74 (58 mg)	60

30

40

【0113】

例53

2-(2-{4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.1 g (0.26 mmol) の2-{2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸メチルエステル及び0.067 g (0.37 mmol) の新たに調製したテトラヒドロフラン-3-イルメチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.045 g (39%の収率)の予想される酸が得られた。

50

## 【表 5 5】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.82-1.98 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 5H),  
 2.67-2.78 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H),  
 3.57-3.66 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 4.08-4.11 (m, 2H),  
 4.29-4.33 (m, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 3H),  
 7.27-7.49 (m, 3H), 7.62-7.64 (d, 1H).

10

## 【0114】

## 例 5 4 ~ 5 7

これらの化合物は、例 5 3 に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化合物から出発して調製された。ESI/MS データ、収率及び純度を表 9 に要約する。

## 【表 5 6】

表 9. 例 54~57

20

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
54	478	10 (8 mg)	82
55	449	50 (58 mg)	80
56	445	23 (26 mg)	82
57	470	11 (14 mg)	64

30

## 【0115】

## 例 5 8

3 - { 4 - [ 1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 (項目 E) に記載の手順に従い、0.1 g (0.28 mmol) の 3 - [ 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステル (例 2 8、項目 A) 及び 0.72 g (0.4 mmol) の (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - メタンスルホン酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.04 g (34% の収率) の予想される酸が得られた。

40

## 【表 5 7】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.53-1.94 (m, 5H), 2.07-2.14 (t, 2H), 2.61-2.79 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 3H), 3.40-3.71 (m, 4H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.05-4.09 (d, 2H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.42-7.45 (d, 1H), 7.53-7.56 (d, 1H), 7.74-7.77 (d, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H).

10

【0116】

例59~61

これらの化合物は、例58に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表10に要約する。

【表58】

表10. 例59~61

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
59	419	39 (46 mg)	85
60	445	17 (24 mg)	81
61	415	10 (9 mg)	63

20

【0117】

例62

2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸の調製

A. 2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5g(2.5mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.65g(3.25mmol)の2-プロモメチルニコチン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.84g(92%の収率)の2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステルが得られた。

40

【0118】

B. 2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.76g(0.21mmol)の2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステル及び0.04g(0.25mmol)の3-クロロメチル-ピリジン塩酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.040g(45%の収率)の予想される酸が得られた。

【表59】

50

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.65-1.79 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.55-2.76 (m, 2H), 2.89-2.96 (t, 1H), 3.08-3.12 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.98-7.12 (dt, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 8.06-8.08 (d, 1H), 8.43-8.45 (m, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H).

10

【0119】

例63~64

これらの化合物は、例62に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表11に要約する。

【表60】

表11. 例63~64

20

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
63	449	54 (50 mg)	51
64	432	21 (19 mg)	87

【0120】

例65

3 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

A . 3 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5 g (2.3 mmol) の6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び0.7 g (3 mmol) の3 - ブロモメチル - 安息香酸から出発して調製した。標準的な精製後、0.842 g (93%の収率) の3 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステルが得られた。

40

【0121】

B . 3 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.07 g (0.19 mmol) の3 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸メチルエステル及び0.05 g (0.29 mmol) の2 - クロロ - 5 - クロロメチル - チオフェンから出発して調製した。標準的な精製後、0.01 g (10%の収率) の予想される酸が得られた。

【表61】



NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =2.14-2.29 (m, 4H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.83-6.90 (dt, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.75-7.78 (d, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H).

10

## 【0122】

例66~67

化合物66及び67は、例65に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表11に要約する。

## 【表62】

表11. 例66~67

20

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
66	463	17 (15 mg)	67
67	463	15 (13 mg)	76

30

## 【0123】

例68

2-メトキシ-5-〔4-〔1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル〕-ピペリジン-1-イルメチル〕-安息香酸の調製

A. 5-〔4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル〕-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5g(2.5mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.88g(3.2mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.83g(91%の収率)の5-〔4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル〕-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルが得られた。

40

## 【0124】

B. 2-メトキシ-5-〔4-〔1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル〕-ピペリジン-1-イルメチル〕-安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.07g(0.18mmol)の5-〔4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル〕-2-メトキシ-安息香酸エチルエステル及び0.05g(0.25mmol)の2-チオフェン-2-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.009g(10%の収率)の予想される酸が得られた。

## 【0125】

50

## 例 69 及び 70

A. 5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、0.5 g ( 2.2 mmol ) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0.8 g ( 2.9 mmol ) の 5 - ブロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.91 g ( 100% の収率 ) の 5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルが得られた。

【 0 1 2 6 】

B. 5 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチル ) 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸及び 5 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

これらの化合物は、例 1 ( 項目 E ) に記載の手順に従い、0.07 g ( 0.17 mmol ) の 5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。

【 表 6 3 】

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
69	493	17 (13 mg)	91
70	496	14 (12 mg)	75

【 0 1 2 7 】

## 例 71

5 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A. 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 13 ( 項目 B ) に記載の手順に従い、0.47 g ( 1.2 mmol ) の 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0.62 g ( 2.9 mmol ) の 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物を 40 で 24 時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、0.47 g ( 51% の収率 ) の 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【 0 1 2 8 】

B. 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、0.47 g ( 1.2 mmol ) の 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.2 g ( 53% の収率 ) の 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

## 【0129】

C. 5 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製  
この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.06 g (0.19 mmol) の 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0.071 g (0.26 mmol) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.019 g (65% の収率) が得られた。

## 【表 6 4】

10

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.73-1.80 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 2.55-2.80 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 3H), 3.52-3.67 (m, 3H), 3.52-3.67 (m, 5H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.18-4.23 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.17-7.22 (t, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 3H), 8.03-8.08 (m, 1H).

20

## 【0130】

## 例 7 2

3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製  
この化合物は、例 7 1 (項目 C) に記載の手順に従い、0.06 g (0.19 mmol) の 1 - ( 2 - [ 1 , 4 ] ジオキサン - 2 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0.060 g (0.26 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.037 g (75% の収率) が得られた。

30

## 【表 6 5】

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.65-1.80 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.35-2.52 (m, 2H), 2.81-3.09 (m, 3H), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.51-3.66 (m, 5H), 3.77-3.80 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 7.15-7.20 (t, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 7.62-7.85 (m, 1H), 8.08-8.10 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

40

## 【0131】

## 例 7 3

2 - メトキシ - 5 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製  
この化合物は、例 2 5 (項目 C) に記載の手順に従い、1.90 g (0.065 mol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール及び 1.92 g (0.071 mol) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステ

50

ルから出発して調製した。標準的な精製及びエタノールによる再結晶化の後、1.2 g (40%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 242 ~ 243

【表 6 6】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.6-1.73 (m, 2H), 1.91-1.95 (d, 2H), 2.09-2.17 (t, 2H), 2.32-2.82 (m, 1H), 2.88-2.92 (d, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.36-7.38 (dd, 1H), 7.42-7.46 (dd, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H).

10

【0132】

例 7 4

4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

20

A . 4 - ( 1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、11 g (40 mmol)の4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び8 g (48 mmol)の4 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩から出発し、室温で18時間攪拌して調製した。標準的なワークアップの後、11.8 g (81%の収率)の4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0133】

B . 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

30

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、11.8 g (0.032 mol)の4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。例26(項目B)に記載の様なフマル酸塩誘導体を介する精製の後、6 g (64%の収率)の3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

【0134】

C . 4 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.5 g (50 mmol)の3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール及び1.7 g (55 mmol)の4 - プロモ - 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエチルエーテルによる再結晶化の後、1.7 g (68%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 167 ~ 168

【表 6 7】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.66-1.77 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.25-2.33 (t, 2H), 2.80-2.97 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.59-7.62 (d, 1H), 7.68-7.81 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 2H).

10

## 【0135】

## 例75

2-メトキシ-5-{4-[1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1g(3.2mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール及び1.15g(4.2mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び精製の後、1.16g(76%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 219 ~ 220

20

## 【表68】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.58-1.70 (m, 2H), 1.89-1.93 (d, 2H), 2.11-2.19 (t, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.89-2.93 (d, 1H), 3.02-3.07 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.95-7.12 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.53-7.55 (d, 1H), 7.59 (s, 1H).

30

## 【0136】

## 例76

3-{4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

A. 4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、11g(40mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び9g(48mmol)の4-(2-クロロ-エチル)-モルホリン塩酸塩から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、13.5g(88%の収率)の4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

## 【0137】

B. 1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、13.5g(35mmol)の4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、9.5g(87%の収率)の1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-ピペリジ

50

ン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

【0138】

C . 3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4 g (7.5 mmol) の1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び1.8 g (7.8 mmol) の3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び精製の後、0.75 g (22%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 186 ~ 191

【表69】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.91-2.10 (m, 4H), 2.42-2.51 (m, 4H); 2.66-2.82 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.54-3.58 (m, 4H), 4.15-4.26 (m, 4H), 6.96-7.00 (t, 1H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.95-7.98 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

【0139】

例77

2 - [ 2 - ( 4 - { 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸の調製

A . 4 - { 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、11 g (40 mmol) の4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び9.6 g (48 mmol) の5 - (2 - クロロ - エトキシ) - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソールから出発して調製した。混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、10.5 g (60%の収率)の4 - { 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0140】

B . 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、12.5 g (0.028 mmol) の4 - { 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、9 g (87%の収率)の1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

【0141】

C . 2 - [ 2 - ( 4 - { 1 - [ 2 - ( ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ ) - エチル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.3 g (6.2 mmol) の1 - [

10

20

30

40

50

2 - (ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 1 . 5 g ( 7 . 1 mmol ) の 2 - ( 2 - クロロエトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びメタノールによる再結晶化の後、1 . 6 g ( 4 9 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

融点 1 2 3 ~ 1 2 5

【表 7 0】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.85-2.06 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 4H), 5.93 (s, 2H), 6.30-6.33 (dd, 1H), 6.56-6.57 (m, 1H), 6.76-6.78 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.11-7.16 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.64-7.66 (d, 1H).

10

【 0 1 4 2】

例 7 8

5 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 B ) に記載の手順に従い、4 g ( 1 3 . 8 mmol ) の 4 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ( 例 2 4、項目 A ) 及び 3 . 3 g ( 1 6 mmol ) の 2 - チオフェン - 3 - イル - エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は 6 0 で 3 時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5 . 6 g ( 1 0 0 % の収率 ) の 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

30

【 0 1 4 3】

B . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、5 . 6 g ( 1 3 . 8 mmol ) の 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、4 . 5 g ( 9 9 % の収率 ) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールが得られた。

【 0 1 4 4】

C . 5 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、2 . 3 g ( 6 . 9 mmol ) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール及び 2 g ( 7 . 5 mmol ) の 3 - プロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びメタノールによる再結晶化の後、1 g ( 2 9 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

40

融点 2 2 8 ~ 2 2 9

【表 7 1】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.56-1.67 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.10-2.17 (t, 2H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.88-2.92 (d, 2H), 2.99-3.05 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.29-4.31 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.99-7.02 (dd, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 1H).

10

## 【0145】

## 例79

5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、2.2g(7.5mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び1.1ml(8.8mmol)の2-クロロ-5-クロロメチル-チオフェンから出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、2.2g(68%の収率)の4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0146】

B . 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、4.4g(10.4mmol)の4-[1-(5-クロロ-チオフェン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.4g(67%の収率)の1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

## 【0147】

C . 5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4g(6.9mmol)の1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び2g(7.5mmol)の3-ブロモメチル-4-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.7g(20%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 232 ~ 236

## 【表72】



NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.65-1.73 (m, 2H), 1.90-1.94 (d, 2H), 2.15-2.22 (t, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.83-6.89 (t, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H).

10

## 【0148】

## 例80

5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び17ml(16mmol)の新たに調製した、3-プロモメチル-フランの0.94Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は、室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5.3g(99%の収率)の4-(6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0149】

B . 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.3g(13.7mmol)の4-(6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3.5g(86%の収率)の6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

## 【0150】

C . 5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.1g(6.9mmol)の6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び2g(7.5mmol)の3-プロモメチル-4-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.9g(28%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 228 ~ 229

## 【表73】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.56-1.73 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.62-2.82 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.72 (s, 1H).

10

## 【0151】

例81

3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

A . 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、11g(40mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル及び8.6g(48mmol)の新たに調製した2-ピリジン-2-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は60で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、3.2g(21%の収率)の4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0152】

B . 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、8.8g(12.9mmol)の4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、3.4g(87%の収率)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドールが得られた。

30

## 【0153】

C . 3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.4g(11mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール及び2.7g(11.5mmol)の3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びジクロロメタン/メタノールによる再結晶化の後、1.4g(29%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 141 ~ 142

40

## 【表74】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.55-1.72 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.11-2.19 (t, 2H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.15-3.20 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.45-4.50 (t, 2H), 6.94-7.24 (m, 5H), 7.37-7.67 (m, 5H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H).

10

## 【0154】

## 例82

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び16ml(16mmol)の新たに調製した、2-ブロモメチル-チオフェンの1Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5.42g(100%の収率)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0155】

B . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、9.4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.2g(27%の収率)の予想される酸が得られた。

30

融点 245 ~ 246

## 【表75】

NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ =1.60-1.68 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.10-2.18 (t, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.89-2.93 (d, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 2H).

40

## 【0156】

## 例83

3 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

50

この化合物は、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、9.4 g (34.4 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 40 ml (40 mmol) の新たに調製した、2 - プロモメチル - フランの 1 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で 18 時間攪拌した。標準的なワークアップの後、13.2 g (100% の収率) の 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

## 【0157】

B. 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製  
この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、13.2 g (37 mmol) の 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、10.2 g (98% の収率) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

10

## 【0158】

C. 3 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、2.8 g (10 mmol) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 2.5 g (11 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.5 g (36% の収率) の予想される酸が得られた。

20

融点 154 ~ 155

## 【表 76】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.61-1.76 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.12-2.20 (t, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.37-6.44 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 5H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.93 (s, 1H).

30

## 【0159】

例 84

2 - (2 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.58 g (1.84 mmol) の 1 - (2 - [1, 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール (例 71、項目 B) 及び 0.51 g (2.39 mmol) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製の後、0.18 g (20% の収率) の予想される酸が得られた。

40

融点 139 ~ 140

## 【表 77】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.70-1.82 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 4H),  
 2.66-2.73 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 3H), 3.11-3.27 (m, 4H),  
 3.44-3.64 (m, 4H), 3.76-3.79 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H),  
 4.42-4.46 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H),  
 7.22-7.25 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H),  
 7.64-7.66 (d, 1H).

10

## 【0160】

## 例85

5 - [ 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン  
 - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.9g(6.5mmol)の1-フ  
 ラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(例83、項目B  
 )及び1.9g(7.1mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエス  
 テルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエタノールによる再結晶化の後、  
 0.5g(16%の収率)の予想される酸が得られた。

20

融点 237 ~ 238

## 【表78】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.65-1.75 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H),  
 2.11-2.18 (t, 2H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.50  
 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.37-6.44 (m, 2H), 6.96-  
 7.17 (m, 4H), 7.42-7.59 (m, 5H).

30

## 【0161】

## 例86

5 - [ 4 - ( 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン  
 - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A. 4 - ( 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン -  
 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.7mmol)の4-(1  
 H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び16ml(  
 16mmol)の新たに調製した、3-プロモメチル-フランの1Mエチルエーテル溶液から  
 出発して調製した。反応混合物は室温で18時間撹拌した。標準的なワークアップの後、  
 5.3g(99%の収率)の4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3  
 -イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

## 【0162】

B. 1 - フラン - 3 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、7.3g(20mmol)の4-(1  
 -フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン  
 酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.6g(99%  
 50

の収率)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

【0163】

C. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.9g(6.5mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び1.9g(7.1mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.2g(42%の収率)の予想される酸が得られた。

10

融点 253 ~ 255

【表79】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.61-1.78 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.69 (s, 1H).

20

【0164】

例87

3-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

A. 5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製

この化合物は、例1(項目A及びB)に記載の手順に従い、5.9g(40mmol)の5-メトキシインドール及び15.5g(100mmol)の4-ピペリドンから出発して調製した。この場合、水素化が30psiで24時間行われ、そして触媒は酸化白金(IV)を使用した。6.8g(74%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

【0165】

B. 4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目A)に記載の手順に従い、5.8g(25mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールから出発して調製した。標準的なワークアップの後、6.9g(91%の収率)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0166】

C. 4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、8.7g(28.6mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び6.9g(33.4mmol)の2-チオフェン-3-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、6.7g(57%の収率)の4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

50

## 【0167】

D . 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、6 . 6 g ( 16 mmol ) の 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5 . 3 g ( 97 % の収率 ) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドールが得られた。

## 【0168】

E . 3 - { 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、1 . 7 g ( 5 mmol ) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール及び 1 . 3 g ( 5 . 5 mmol ) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 8 g ( 34 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

融点 217 ~ 218

## 【表80】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.60-1.67 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.12-2.20 (t, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.31-7.34 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.83-7.85 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

## 【0169】

例 88

2 - ( 2 - { 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 87 ( 項目 E ) に記載の手順に従い、1 . 7 g ( 5 mmol ) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール及び 1 . 2 g ( 5 . 5 mmol ) の 2 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ、及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製の後、0 . 6 g ( 24 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

融点 145 ~ 148

## 【表81】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.94-2.03 (m, 4H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 4H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.27-4.32 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.73-6.77 (dd, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.533-7.58 (m, 1H).

10

## 【0170】

## 例89

2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製 A . 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、9.1g(30mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例87、項目B)及び50ml(50mmol)の新たに調製した、2-ブロモメチル-チオフェンの1M溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、7.7g(65%の収率)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0171】

B . 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、7.7g(19mmol)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5g(81%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドールが得られた。

30

## 【0172】

C . 2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4g(7.4mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール及び1.8g(8mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.3g(36%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 150 ~ 151

## 【表82】



NMR (300 MHz, DMSO) = 1.94-2.10 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 3H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.44-4.47 (m, 2H), 4.80-5.25 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.74-6.77 (dd, 1H), 6.93-7.24 (m, 6H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.50-7.53 (dd, 1H).

10

## 【0173】

例90

3 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4 g (7.4 mmol) の5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール(例89、項目C)及び1.9 g (8 mmol) の3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.4 g (41%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 185 ~ 186

20

## 【表83】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.60-1.76 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.72-6.76 (dd, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.33-7.60 (m, 4H), 7.84-7.86 (d, 1H), 7.94 (s, 1H).

30

## 【0174】

例91

2 - メトキシ - 5 - { 4 - [ 5 - メトキシ - 1 - ( 2 - チオフェン - 3 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.95 g (5.7 mmol) の5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール(例87、項目E)及び1.7 g (6.2 mmol) の5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1 g (35%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 229 ~ 230

40

## 【表84】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.55-1.66 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.53-2.74 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.25-4.30 (t, 2H), 6.72-6.75 (d, 1H), 6.96-7.01 (m, 3H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.32-7.34 (d, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.58 (s, 1H).

10

## 【0175】

## 例92

2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、8g(26.4mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例87、項目B)及び30ml(30mmol)の新たに調製した3-ブロモメチル-フランの1Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は、室温で18時間撹拌した。標準的なワークアップの後、9.9g(99%の収率)の4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0176】

B . 1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、9.9g(25.8mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、7.5g(94%の収率)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

## 【0177】

C . 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製 この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.7g(11.9mmol)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-1H-インドール及び3g(13.9mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。

40

融点 153 ~ 154

## 【表85】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.86-2.02 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.79-2.99 (m, 3H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.43-4.47 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.73-6.76 (dd, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.22-7.25 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

10

## 【0178】

## 例93

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.7g(11.9mmol)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(例92、項目B)及び3g(13mmol)の3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.4g(45%の収率)の予想される酸が得られた。この場合、p-トルエンスルホン酸の誘導体が調製され、2.9gの白色固体が得られた。

20

融点214~215

## 【表86】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.78-1.91 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.94-3.12 (m, 3H), 3.46-3.49 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.76-6.79 (dd, 1H), 7.10-7.18 (s, 4H), 7.39-7.66 (m, 6H), 7.79-7.81 (d, 1H), 8.04-8.06 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

30

## 【0179】

## 例94

2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.18mmol)の1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(例83、項目B)及び0.056g(0.023mmol)の2-ブロモメチル-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18クロマトグラフィーカラムを用いる精製の後、0.014g(19%の収率)の予想される酸が得られた。

40

## 【表87】

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 1.91-2.03 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.18 (m, 2H), 6.24-6.25 (d, 1H), 6.30-6.31 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08-7.13 (t, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.54-7.56 (d, 1H), 8.19-8.22 (dd, 1H).

10

## 【0180】

例95

2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、0.3g(1.0mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.7ml(1.6mmol)の新たに調製した2-ブロモメチルフランの0.61Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.38g(100%の収率)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

## 【0181】

B. 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、0.38g(1.1mmol)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.27g(89%の収率)の6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

## 【0182】

C. 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.17mmol)及び0.054g(0.22mmol)の2-ブロモメチル-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18クロマトグラフィーカラムを用いる精製の後、0.021g(29%の収率)の予想される酸が得られた。

## 【表88】

40

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 1.95-2.04 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 3H), 3.37-3.41 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.27-6.28 (d, 1H), 6.31-6.33 (dd, 1H), 6.83-6.90 (td, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.07-7.11 (dd, 1H), 7.23-7.26 (d, 1H), 7.36-7.53 (m, 4H), 8.11-8.14 (dd, 1H).

## 【0183】

50

## 例 96 及び 97

これらの化合物は、例 95 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 13 に要約する。

【表 89】

表 13. 例 96~97

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
96	433	10 (6 mg)	98
97	463	16 (13 mg)	100

10

【0184】

## 例 98

4 - メトキシ - 2 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.06 g (0.19 mmol) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール (例 89、項目 B) 及び 0.064 g (0.23 mmol) の 2 - ブロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び C18 カラムを用いるクロマトグラフィーの後、0.018 g (19% の収率) の予想される酸が得られた。

【表 90】

20

30

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.58-1.72 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.69-2.77 (t, 2H), 2.82-3.11 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.76-6.79 (dd, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.35-7.05 (m, 2H), 7.88-7.91 (d, 1H).

40

【0185】

## 例 99 ~ 100

これらの化合物は、例 98 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 14 に要約する。

【表 91】

表 14. 例 99~100

例	ESI/MS m/e [M+1] <sup>+</sup>	収率 % (得られた mg)	純度 %
99	461	47 (28 mg)	67
100	491	15 (14 mg)	77

10

## 【 0 1 8 6 】

## 例 1 0 1

2 - [ 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 4 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

20

この化合物は、室温で 15 時間の、例 1 3 ( 項目 B ) に記載の手順に従い、0 . 3 g ( 1 . 0 mmol ) の 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 2 . 1 ml ( 1 . 3 mmol ) の新たに調製した、2 - プロモメチルフランの 0 . 6 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 38 g ( 100 % の収率 ) の 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

## 【 0 1 8 7 】

B . 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

30

この化合物は、例 1 3 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、0 . 38 g ( 1 . 1 mmol ) の 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 27 g ( 86 % の収率 ) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

## 【 0 1 8 8 】

C . 2 - [ 4 - ( 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 4 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、0 . 05 g ( 0 . 17 mmol ) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 057 g ( 0 . 22 mmol ) の 2 - プロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び C 18 カラムを用いるクロマトグラフィーによる精製の後、0 . 029 g ( 36 % の収率 ) の予想される酸が得られた。

40

## 【 表 9 2 】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.64-1.75 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.12-3.16 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.37-6.43 (m, 2H), 6.76-6.80 (dd, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.40-7.43 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.90-7.93 (s, 1H).

10

【0189】

例102～105

これらの化合物は、例101に記載の手順に従い調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表15に要約する。

【表93】

表15. 例102～105

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	収率 % (得られた mg)	純度 %
102	445	24 (18 mg)	85
103	445	38 (24 mg)	64
104	475	23 (18 mg)	98
105	475	18 (14 mg)	74

20

30

【0190】

例106

4-メトキシ-2-〔4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル〕-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.17mmol)の1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.057g(0.22mmol)の2-ブロモメチル-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18カラムを用いるクロマトグラフィーによる精製の後、0.029g(36%の収率)の予想される酸が得られた。

40

【表94】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.59-1.71 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.89-3.10 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.26-4.31 (t, 2H), 6.74-6.77 (dd, 1H), 6.97-7.01 (m, 3H), 7.04-7.05 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.34-7.37 (d, 1H), 7.43-7.45 (dd, 1H), 7.88-7.91 (d, 1H).

10

## 【0191】

## 例107

2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.1g(0.33mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール(例82、項目B)及び0.092g(0.42mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって調製した。

20

## 【表95】

NMR (300 MHz, DMSO)= 1.86-2.10 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.40-4.48 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.83-6.90 (td, 1H), 6.95-6.98 (td, 1H), 7.00-7.05 (t, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.64-7.69 (dd, 1H).

30

## 【0192】

## 例108

5 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - ( 6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、0.13g(0.34mmol)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.12g(99%の収率)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールが得られた。

40

## 【0193】

B . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、0.13g(0.34mmol)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ

50



プの後、0.12 g (99%の収率)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールが得られた。

【0194】

C-5-[4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.12 g (0.34 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール及び0.11 g (0.44 mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製された。

10

【表96】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.03-1.15 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.78-2.10 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 3.00-3.16 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 6.79-6.86 (t, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.72 (s, 1H).

20

【0195】

例109

2-{2-[4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.98 g (0.31 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール(例108、項目B)及び0.09 g (0.40 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製した。

30

【表97】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.90-2.10 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.78-3.10 (m, 3H), 3.22-3.26 (d, 2H), 4.34-4.39 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.82-6.88 (t, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 4H), 7.53-7.55 (d, 1H), 7.64-7.69 (dd, 1H).

40

【0196】

例110

2-(2-{4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.1 g (0.31 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール(例78、項目B)及び0.09 g (0.42 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。C-18カラムを用いる

50

HPLC-MSによる精製の後、0.01g(99%の収率)の2-(2-{4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸が得られた。

【表98】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.84-2.02 (m, 4H), 2.77-2.87 (m, 3H), 3.01-3.06 (t, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 4.29-4.34 (t, 2H), 4.42-4.46 (m, 2H), 6.79-6.88 (td, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.32-7.35 (dd, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H).

10

【0197】

例111~112

これらの化合物は、適当なハロゲン化物を用いる、例110に記載の手順に従い調製された。ESI/MSデータ及び純度は表16に要約する。

【表99】

20

表 16. 例 111~112

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	得られた mg	純度 %
111	514	6	99
112	463	10	97

30

例 1 1 3

2-{2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸の調製

A. 4-(5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.2mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.65g(15mmol)の3-ブロモメチルチオフェンから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.5g(87%の収率)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0198】

B. 5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、4.5g(11.2mmol)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ

50

の後、3.4 g (93%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールが得られた。

【0199】

C. 2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.3 g (10 mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール及び2.6 g (12 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエタノールによる再結晶化の後、1.8 g (37%の収率)の予想される酸が得られた。

【表100】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.82-2.02 (m, 4H), 2.62-2.69 (t, 2H), 2.79-2.98 (m, 3H), 3.21-3.25 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.43-4.47 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.72-6.75 (dd, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.50-7.53 (dd, 1H).

【0200】

例114~116

これらの化合物は、例113に記載の手順に従い、0.3 mmolの適当なインドール及びハロゲン化物を用いて調製した。精製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製された。ESI/MSデータ及び純度は表17に要約する。

【表101】

表17. 例114~116

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	得られた mg	純度 %
114	461	3	100
115	526	7	98
116	496	3	100

【0201】

例117

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

A. 4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、0.2 g (0

. 73 mmol) の 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 1 . 64 ml ( 0 . 95 mmol ) の新たに調製した 3 - プロモメチルチオフェンの 0 . 6 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 27 g ( 100 % の収率 ) の 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【 0 2 0 2 】

B . 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、0 . 27 g ( 0 . 73 mmol ) の 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 22 g ( 100 % の収率 ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

10

【 0 2 0 3 】

C . 2 - メトキシ - 5 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 ( 項目 D ) に記載の手順に従い、0 . 1 g ( 0 . 38 mmol ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び 0 . 13 g ( 0 . 48 mmol ) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C - 18 カラムを用いる HPLC - MS によって精製され、そして 0 . 002 g ( 94 % の純度 ) の予想される酸が単離された。

20

【 表 1 0 2 】

NMR (300 MHz, DMSO) = 1.06-1.31 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.89-4.05 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.63-7.78 (m, 3H).

30

【 0 2 0 4 】

例 1 1 8

3 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 1 7 ( 項目 C ) に記載の手順に従い、0 . 1 g ( 0 . 38 mmol ) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び 0 . 1 g ( 0 . 48 mmol ) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C - 18 カラムを用いる HPLC - MS によって精製し、そして 0 . 005 g ( 98 % の純度 ) の予想される酸が単離された。

40

【 0 2 0 5 】

例 1 1 9

5 - { 4 - [ 1 - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製  
A . 4 - [ 1 - ( 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル ) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 15 時間の、例 1 3 ( 項目 B ) に記載の手順に従い、0 . 1 g ( 0 . 33 mmol ) の 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0 . 052 ml ( 0 . 43 mmol ) の 2 - クロロ - 5 - クロ

50

ロメチル - チオフェンから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.06 g (44%の収率)の4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0206】

B. 1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、0.06 g (0.15 mmol)の4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.05 g (89%の収率)の1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

10

【0207】

C. 5-{4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05 g (0.13 mmol)の1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.05 g (0.18 mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製された。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製され、そして0.002 g (99%の純度)の予想される酸が単離された。

20

【表103】

NMR (300 MHz, DMSO)=1.78-1.85 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 6.67-6.77 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.37-7.40 (d, 1H), 7.51-7.54 (d, 1H), 7.64 (s, 1H).

30

【0208】

例120~121

これらの化合物は、例119に記載の手順に従い、相当するハロゲン化物を用いて調製された。粗製混合物は、C-18カラムを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製された。ESI/MSデータ及び純度を表18に要約する。

40

【表104】

表 18. 例 120~121

例	ESI/MS m/e [(M+1) <sup>+</sup> ]	得られた mg	純度 %
120	475	4 (12%)	80
121	505	5 (14%)	73

10

## 【 0 2 0 9 】

## 例 1 2 2

医薬組成物の調製：シロップ

それぞれ 7 5 0 mg の 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸を含む 1 0 0 0 本のボトル ( 1 5 0 ml の体積 ) を以下のように調製した：

20

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸  
7 5 0 g

グリセリン 1 5 , 0 0 0 g

硬化ヒマシ油 - エチレンオキシド 1 , 5 0 0 g

p - ヒドロキシ安息香酸メチルのナトリウム塩 2 4 0 g

p - ヒドロキシ安息香酸プロピルのナトリウム塩 6 0 g

サッカリンナトリウム 3 0 0 g

香料 十分量

水酸化ナトリウム 十分量

30

pH = 4

脱塩水 1 5 0 L

## 【 0 2 1 0 】

手順：

3 0 L の脱塩水中の p - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 及びプロピル ) のナトリウム塩及びサッカリンナトリウムの溶液に対し、グリセリン水溶液及び硬化ヒマシ油 - エチレンオキシドを加えた。攪拌後、2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 2 - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル - エチル ) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ ) - 安息香酸を加え、そして完全に溶解するまでホモジェナイズした。この後、香料を激しく攪拌しながら当該溶液に混入し、そして混合物を脱塩水で最終量に調整した。

40

## 【 0 2 1 1 】

生じた溶液は、適当な充填機を用いて 1 5 0 ml のボトルに充填した。

## 【 0 2 1 2 】

## 例 1 2 3

医薬組成物の調製：カプセル

5 0 mg の 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸を以下の処方書から調製した：

2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸 2 , 5 0 0 g

50

ステアリン酸マグネシウム	2 2 5 g
スプレードライ型ラクトース	1 8 , 3 5 0 g
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	9 0 0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	4 5 0 g

## 【 0 2 1 3 】

手順：

2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトース及び架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムと一緒に混合し、そして0.6 mmの孔を有するふるいにかけた。ステアリン酸マグネシウムを加え、そして混合物を適当なサイズのゼラチンカプセルに包んだ。

10

## 【 0 2 1 4 】

例 1 2 4

医薬組成物の調製：錠剤

2.5 mgの 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸をそれぞれ含む 1 0 0 , 0 0 0 個の錠剤を以下の処方書から調製した。：

2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エトキシ } - 安息香酸 2 , 5 0 0 g

微結晶セルロース 1 , 6 5 0 g

20

スプレー乾燥型ラクトース 9 , 6 2 0 g

カルボキシメチル化デンプン 5 7 0 g

フマル酸ステアリルナトリウム 8 0 g

コロイド状二酸化ケイ素 8 0 g

## 【 0 2 1 5 】

手順：

全ての粉末は、0.6 mmの口径を有するふるいかけられた。それらは全て適当なミキサー中で30分間混合され、そして6 mmのディスク及び平面が傾いたパンチを用いて145 mgの錠剤に圧縮された。当該錠剤の崩壊時間は約60秒であった。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 3

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 フォンケルナ ポウ, シルビア

スペイン国, エー - 0 8 0 1 3 バルセロナ, セー / シシリア, 2 9 0 4 又メロ, プリメロ

(72)発明者 パヘス サンタカナ, リュイス

スペイン国, エー - 0 8 0 2 9 バルセロナ, セー / カラブリア, 2 4 2 - 2 4 4 1 又メロ  
テルセロ

(72)発明者 ブイグ ドゥラン, カルレス

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 バルセロナ, セー / アストゥリアス, 9 3 2 又メロ - セグ  
ンド

(72)発明者 ソカ プエヨ, リディア

スペイン国, エー - 0 8 0 2 9 バルセロナ, セー / エクアドル, 3 2 6 又メロ プリメロ

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 2 2 5 3 7 4 ( J P , A )

特開平 7 - 7 0 1 1 2 ( J P , A )

特表平 7 - 5 0 6 3 4 6 ( J P , A )

国際公開第 0 0 / 7 5 1 3 0 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)