

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-527477
(P2005-527477A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 498/06
A61K 31/5383
A61K 51/00
A61P 3/04
A61P 25/06

F 1

C07D 498/06
A61K 31/5383
A61P 3/04
A61P 25/06
A61P 25/08

テーマコード(参考)

4 C072
4 C085
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-528823 (P2003-528823)	(71) 出願人	504396379 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成14年9月19日 (2002.9.19)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月19日 (2004.3.19)	(74) 代理人	100106231 弁理士 矢野 正樹
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/030089	(72) 発明者	ジャン-ミン・フ カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ リティッシュ・コロンビア、バーナビー、 ギルモア・ウェイ3650番
(87) 國際公開番号	W02003/024976		
(87) 國際公開日	平成15年3月27日 (2003.3.27)		
(31) 優先権主張番号	60/323,666		
(32) 優先日	平成13年9月21日 (2001.9.21)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HTリガンドとしての三環性インドール誘導体

(57) 【要約】

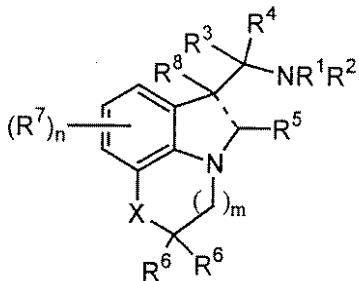
本発明は、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、n、mおよびXが明細書中に定義された値のいずれかを有する式(I)の化合物、ならびに該化合物を含む医薬組成物生物を提供する。また、本発明は、治療方法ならびに式(I)の化合物を調製するのに有用な製法および中間体を提供する。該化合物は5-HTリガンドであり、5-HT活性の変調が望まれる病気を治療するのに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

R¹ および R² は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、置換された C₁~₈ アルキル、アリール(C₁~₈)アルキレン、シクロアルキル、置換されたシクロアルキルまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R³ および R⁴ は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R⁵ および各 R⁶ は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R⁷ の各々は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁~₈ アルキル、ヒドロキシ、NR_aR_b、C₁~₈ アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_aR_b、-C(=S)NR_aR_b、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=S)NR_aR_b、-NR_cC(=O)NR_aR_b、-NR_cC(NCN)NR_aR_b、アリールまたはヘテロアリールであり；

X は、CR_dR_e、O、S、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)-、-C(=S)-またはNR¹ であり；

n は 0、1、2 または 3 であり；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

30

R_a および R_b は、各々、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；あるいは、R_a および R_b は、それらが結合している窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し；

R_c の各々は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R_d および R_e は、各々、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

- - - によって表される結合は単結合または二重結合であり；

R⁸ は、- - - によって表される結合が二重結合の場合存在せず；あるいは、- - - によって表される結合が单結合の場合、R⁸ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁~₈ アルキル、C₁~₈ アルコキシ、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリール(C₁~₈)アルキレン、アリールオキシ(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリールオキシ(C₁~₈)アルキレンであり；

ここに、R¹ ないし R⁸ および R_a ないし R_e のいずれのアリールまたはヘテロアリールも、所望により、1 以上(例えば、1、2、3 または 4)のハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁~₈ アルキル、ヒドロキシル、NR_fR_g、C₁~₈ アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_fR_g、-C(=S)NR_fR_g、-C(=NR_h)NR_fR_g、-NR_hC(=NR_h)NR_fR_g、-NR_hC(=S)NR_f 50

R_g 、 $-NR_hC(O)NR_fR_g$ 、 $-NR_hC(NCN)NR_fR_g$ 、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよく；

ここに、 R_f および R_g は、各々、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール、アリール(C_{1-8})アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；あるいは、 R_f および R_g は、それらに結合する窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し；

R_h の各々は、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール(C_{1-8})アルキレンまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；

ここに、いずれのアルキレンも、所望により、部分的に不飽和であってよい]の化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 2】

R^1 が、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 6】

R^2 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、水素、 C_{1-8} アルキル、またはアリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

30

R^3 が C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 が、水素、 C_{1-8} アルキル、またはアリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

R^4 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 が C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

R^5 が、水素、フルオロ、 C_{1-8} アルキル、アリールまたはアリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 15】

R^5 が、水素または C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

R^5 が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

R^6 の各々が、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-8} アルキル、アリールまたはアリール(C_{1-8})アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

R^6 の各々が、独立して、水素または C_{1-8} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

50

【請求項 19】

R^6 の各々が、独立して、水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

R^6 の各々が、独立して、フルオロである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

R^7 が、アリールまたはヘテロアリールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 22】

R^7 が、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ、 NR_aR_b 、 C_{1-8} アルコキシ、アリールオキシ、 $-C(=O)NR_aR_b$ または $-C(=S)NR_aR_b$ である請求項 1 記載の化合物。 10

【請求項 23】

R^7 が、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_cC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_cC(=S)NR_aR_b$ 、 $-NR_cC(O)NR_aR_b$ または $-NR_cC(NCN)NR_aR_b$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 24】

R^7 が、テトラゾイルまたはトリアゾイルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】

R^8 が存在せず、- - - によって表される結合が二重結合である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】

R^8 が、水素または C_{1-8} アルキルであり、- - - によって表される結合が単結合である請求項 1 記載の化合物。 20

【請求項 27】

X が、 CH_2 、 $-O-$ または NR^1 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 28】

X が、 $-O-$ または NR^1 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 29】

X が $-O-$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 30】

X が、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ または $-SO_2-$ である請求項 1 記載の化合物。 30

【請求項 31】

X が、 $-C(O)-$ または $-C(S)-$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 32】

n が 1 または 2 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 33】

n が 1 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 34】

n が 0 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 35】

m が 0、1 または 2 である請求項 1 記載の化合物。 40

【請求項 36】

m が 0 または 1 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 37】

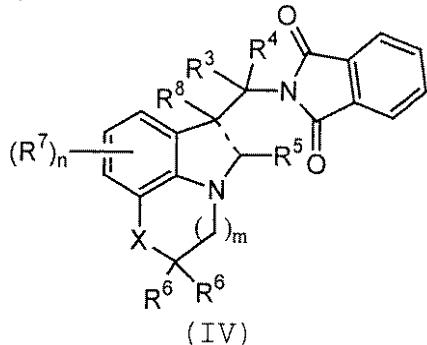
R^1 または R^2 が、独立して、置換された C_{1-8} アルキル、シクロアルキルまたは置換されたシクロアルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 38】

該化合物が、[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2,3,5-テトラヒドロ[1,4]オキサジノ-[2,3,4-hi]インドール-6-イル]メタンアミン；またはその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 39】

式IV：
【化2】



[式中、

R³ および R⁴ は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R⁵ および各 R⁶ は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R⁷ の各々は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁~₈ アルキル、ヒドロキシ、NR_aR_b、C₁~₈ アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_aR_b、-C(=S)NR_aR_b、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=S)NR_aR_b、-NR_cC(O)NR_aR_b、-NR_cC(NCN)NR_aR_b、アリールまたはヘテロアリールであり；

X は、CR_dR_e、O、S、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)-、-C(=S)-またはNR¹ であり；

n は 0、1、2 または 3 であり；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

R_a および R_b は、各々、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；あるいは、R_a および R_b は、それらが結合している窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し；

R_c の各々は、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

R_d および R_e は、各々、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁~₈)アルキレンであり；

- - - によって表される結合は単結合または二重結合であり；

R⁸ は、- - - によって表される結合が二重結合の場合存在せず；あるいは、- - - によって表される結合が単結合の場合、R⁸ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁~₈ アルキル、C₁~₈ アルコキシ、アリール(C₁~₈)アルキレン、ヘテロアリール(C₁~₈)アルキレン、アリールオキシ(C₁~₈)アルキレンまたはヘテロアリールオキシ(C₁~₈)アルキレンであり；

ここに、R¹ ないし R⁸ および R_a ないし R_e のいずれのアリールまたはヘテロアリールも、所望により、1以上(例えば、1、2、3 または 4)のハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁~₈ アルキル、ヒドロキシル、NR_fR_g、C₁~₈ アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_fR_g、-C(=S)NR_fR_g、-C(=NR_h)NR_fR_g、-NR_hC(=NR_h)NR_fR_g、-NR_hC(=S)NR_fR_g、-NR_hC(O)NR_fR_g、-NR_hC(NCN)NR_fR_g、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよく；

ここに、R_f および R_g は、各々、独立して、水素、C₁~₈ アルキル、アリール、ア

50

リール(C_{1-8})アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；あるいは、 R_f および R_g は、それらに結合する窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し；

R_h の各々は、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール(C_{1-8})アルキレンまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；

ここに、いずれのアルキレンも、所望により、部分的に不飽和であってよい]の化合物。

【請求項 4 0】

請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 1】

医療的診断または治療で用いるための請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

該治療が中枢神経系の病気または障害の治療である請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

該治療が、不安、鬱病、統合失調症、癲癇、偏頭痛、アルツハイマー病、睡眠障害、肥満、ストレス関連病または禁断症状の治療である請求項 4 2 記載の化合物。

【請求項 4 4】

中枢神経系の病気または障害の治療のための医薬を調製するための請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 4 5】

該中枢神経系の病気または障害が、不安、鬱病、統合失調症、癲癇、偏頭痛、アルツハイマー病、睡眠障害、肥満、ストレス関連病または禁断症状の治療である請求項 4 4 記載の使用。

【請求項 4 6】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を哺乳動物に投与することを特徴とする、5-HT受容体が関与し、5-HT機能の変調が望まれるそれを必要とする哺乳動物における病気または疾患を治療する方法。

【請求項 4 7】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を哺乳動物に投与することを特徴とするそれを必要とする哺乳動物において中枢神経系の病気または疾患を治療する方法。

【請求項 4 8】

該病気が、不安、鬱病、統合失調症、癲癇、偏頭痛、アルツハイマー病、睡眠障害、肥満、ストレス関連病または禁断症状である請求項 4 7 記載の方法。

【請求項 4 9】

1 以上の放射性同位体またはその塩を含む請求項 1 記載の式(I)の化合物である放射性標識化合物。

【請求項 5 0】

1 以上の炭素 - 11 、フッ素 - 18 、フッ素 - 19 、ヨウ素 - 123 またはヨウ素 - 125 を含む請求項 4 9 記載の化合物。

【請求項 5 1】

組織を請求項 4 8 記載の放射性標識化合物と接触させ、次いで、該組織に結合した該化合物を検出することを特徴とする 5 - HT 受容体を含む組織をイメージする方法。

【請求項 5 2】

組織を請求項 4 9 記載の放射性標識化合物と接触させ、次いで、該組織に結合した該化合物を検出することを特徴とする 5 - HT 受容体を含む組織をイメージする方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願はここに出典明示してその全体を本明細書の一部とみなす、米国特許法第 119

10

20

30

40

50

条(e)(i)下で2001年9月21日に出願された米国仮出願シリアル番号60/323,666の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、三環インドールおよびインドリン誘導体、さらに詳しくは後記する式(I)の化合物を提供する。これらの化合物は5-HTリガンドであり、5-HT活性の変調が望まれる病気を治療するのに有用である。

【0003】

発明の背景

セロトニンは、中枢神経系に由来する多数の病気および疾患と関連付けられてきた。これらは、睡眠、摂食、苦痛の感知、体温の制御、血圧の制御、鬱病、不安、統合失調症および他の身体の状態に関する病気および疾患を含む。R. W. Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, ed. Neville V. Osborne, John Wiley and Sons (1982), p 221; D. J. Boullin, *Serotonin in Mental Abnormalities* 1, John Wiley and Sons (1978), p. 316; J. Barchasら, *Serotonin and Behavior*, Academic Press, New York, New York (1973); N.M. Barnes; T. Sharp, *A review of central 5-HT receptors and their function*, *Neuropharmacology*, 1999, 38, 1083-1152。また、セロトニンは、種々の収縮、分泌および電気生理学的効果を媒介することが判明している胃腸系のごとき末梢系において重要な役割を演じる。

【0004】

体内でのセロトニンの広い分布の結果、セロトニン作動性系に影響する薬物において多大の関心が存在する。特に、受容体 - 特異的アゴニストおよびアンタゴニストは、不安、鬱病、高血圧、偏頭痛、肥満、強迫性障害、統合失調症、自閉症、神経変性障害（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン舞蹈病）および化学療法で誘導された嘔吐を含めた広い範囲の障害の治療について関心が持たれている。M. D. Gershonら, *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); P. R. Saxenaら, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15: Supplement 7 (1990) 参照。

【0005】

セロトニン受容体の主なクラス(5-HT₁-7)は公式に分類されている14ないし18の別々の受容体を含む。Glennonら, *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1990, 14, 35; and D. Hoyerら, *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157-203 参照。サブタイプの同一性、分布、構造および機能に関する最近発見された情報は、改良された治療プロフィール、例えば、少ない副作用を有する新規なサブタイプ特異的剤を同定するのが可能であることを示唆する。

【0006】

例えば、受容体の5-HT₂ファミリーは5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および5-HT_{2C}のサブタイプよりなる。これらは一次的構造、二次メッセンジャー系および作動プロフィールに基づいて一緒にグループ分けされている。すべての3つのタイプはG-プロテインにカップリングしており、主な伝達メカニズムとしてホスホリバーゼCを活性化し、7回膜貫通ドメイン構造を含む。3つの5-HT₂サブタイプの分布には区別される差異がある。5-HT_{2B}および5-HT_{2A}受容体は末梢に広く分布しており、他方、5-HT_{2C}受容体は中枢神経系のみで見出されており、ヒトの脳の多くの領域で高度に発現されている。Baxterら, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1995, 16, 105-110 参照。

【0007】

サブタイプ5-HT_{2A}は血管収縮、血小板凝集および気管支収縮を含めた効果に関連づけられており、他方5-HT_{2C}は鬱病、不安、強迫性障害、恐慌障害、恐怖症、精神病候群および肥満を含む病気と関連づけられている。5-HT_{2B}受容体の薬理学的役割についてはほとんど知られていない。F. Jenckら, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, 7, 1587-1599; F. Jenckら, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 2762-2769; J.R. Martinら, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1998, 286, 913-924; S.M.

10

20

30

40

50

Bromidgeら, J. Med. Chem., 1998, 41, 1598-1612; G.A. Kennett, IDrugs, 1998, 1, 4, 456-470; and A. Dekeyneら, Neuropharmacology, 1999, 38, 415-423; M. Isaac, Drugs of the Future, 2001, 26, 383-393 参照。

【0008】

現在、5-HT受容体に関連する病気および疾患を治療するのに有用な医薬剤に対する要望が存在する。

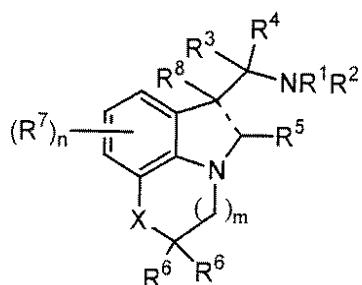
【0009】

発明の概要

本発明は、式I:

【0010】

【化1】



【0011】

10

20

[式中]

R¹およびR²は、独立して、水素、C₁-₈アルキル、置換されたC₁-₈アルキル、アリール(C₁-₈)アルキレン、シクロアルキル、置換されたシクロアルキルまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;

R³およびR⁴は、独立して、水素、C₁-₈アルキル、アリール(C₁-₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;

R⁵および各R⁶は、独立して、水素、C₁-₈アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁-₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;

R⁷の各々は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁-₈アルキル、ヒドロキシ、NR_aR_b、C₁-₈アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_aR_b、-C(=S)NR_aR_b、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=S)NR_aR_b、-NR_cC(O)NR_aR_b、-NR_cC(NCN)NR_aR_b、アリールまたはヘテロアリールであり;

Xは、CR_dR_e、O、S、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)-、-C(=S)-またはNR¹であり;

nは0、1、2または3であり;

mは0、1、2、3または4であり;

R_aおよびR_bは、各々、独立して、水素、C₁-₈アルキル、アリール、アリール(C₁-₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合している窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し;

R_cの各々は、独立して、水素、C₁-₈アルキル、アリール(C₁-₈)アルキレンまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;

R_dおよびR_eは、各々、独立して、水素、C₁-₈アルキル、アリール、アリール(C₁-₈)アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁-₈)アルキレンであり;

- - -によって表される結合は単結合または二重結合であり;

R⁸は、- - -によって表される結合が二重結合の場合存在せず;あるいは、- - -によって表される結合が単結合の場合、R⁸は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁-₈アルキ

40

50

ル、 C_{1-8} アルコキシ、アリール(C_{1-8})アルキレン、ヘテロアリール(C_{1-8})アルキレン、アリールオキシ(C_{1-8})アルキレンまたはヘテロアリールオキシ(C_{1-8})アルキレンであり；

ここに、 R^1 ないし R^8 および R_a ないし R_e のいずれのアリールまたはヘテロアリールも、所望により、1以上(例えば、1、2、3または4)のハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ、 NR_fR_g 、 C_{1-8} アルコキシ、アリールオキシ、 $-C(=O)NR_fR_g$ 、 $-C(=S)NR_fR_g$ 、 $-C(=NR_h)NR_fR_g$ 、 $-NR_hC(=NR_h)NR_fR_g$ 、 $-NR_hC(=S)NR_fR_g$ 、 $-NR_hC(O)NR_fR_g$ 、 $-NR_hC(NCN)NR_fR_g$ 、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよく；

ここに、 R_f および R_g は、各々、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール、アリール(C_{1-8})アルキレン、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；あるいは、 R_f および R_g は、それらに結合する窒素と一緒にになって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはチオモルホリノ環を形成し；

R_h の各々は、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、アリール(C_{1-8})アルキレンまたはヘテロアリール(C_{1-8})アルキレンであり；

ここに、いずれのアルキレンも、所望により、部分的に不飽和であってよい]の化合物またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0012】

また、もう1つの態様において本発明は：

式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物(該組成物は、好ましくは治療上有効量の該化合物または塩を含む)；

治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、5-HT受容体が関連し、5-HT機能の変調が望まれる、それを必要とする哺乳動物、例えばヒトにおける病気または疾患を治療する方法；

治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、それを必要とする哺乳動物において中枢神経系の病気または疾患を治療または予防する方法；

医療的診断または治療、例えば、不安、肥満、鬱病またはストレス関連病のごとき5-HT関連病の治療で用いられる式Iの化合物またはその医薬上許容される塩；

それを必要とする哺乳動物において中枢神経系の病気または障害を治療または予防するのに有用な医薬を調製するための式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の使用：および

有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を投与されることを特徴とする5-HT受容体機能を変調する方法を提供する。

また、本発明は、式Iの化合物を調製するのに有用な新規な中間体およびここに開示する製法を提供する。

【0013】

式(I)の化合物は5-HTリガンドである。かくして、式(I)の放射性標識化合物は、医学療法および診断のためのイメージング剤およびバイオマーカーとして有用である。そのような放射性標識化合物は、5-HT機能および活性を検討するための薬理学的ツールとしても有用である。従って、本発明は、式(I)の放射性標識化合物、またはその塩も提供する。

【0014】

式(I)の化合物は、当該分野でよく知られた技術を用いて標識することができる。例えば、当該分野でよく知られた技術を用い、放射性同位体を化合物に取り込ませるか、または式(I)の化合物に付属させることができる。例えば Arthur Murry III, D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes, vol. I and II, Interscience Publishers Inc., N.Y. (1958) and Melvin Calvinら Isotopic Carbon John Wiley and Sons Inc., N.Y. (1949) 参照。検出することができるいずれの放射性同位体も標識として使用す

ることができる。例えば、適当な放射性同位体は炭素-11、フッ素-18、フッ素-19、ヨウ素-123およびヨウ素-125を含む。好ましくは、ハロゲン（例えば、ヨウ素-123）の1以上の放射性同位体を芳香族環に付属させることによって、または放射性同位体を担うフェニル基を含む基で式（I）の化合物の窒素をアルキル化することによって、式（I）の化合物を標識することができる。

【0015】

また、本発明は、医療的診断または治療で用いるための式（I）の放射性標識化合物、ならびに医療的診断または治療で有用な医薬を調製するための式（I）の放射性標識化合物の使用を提供する。

また、本発明は、本発明の放射性標識化合物を組織と接触させ、次いで、該組織に結合した化合物を検出することを特徴とする5-HT受容体を含む組織をイメージする方法を提供する。

【0016】

発明の詳細な記載

本発明の化合物は、中枢神経系の病気または障害を治療または予防するのに有用である。式Iの化合物が活性を有し得る中枢神経系の特定の疾患または障害には、限定されるものではないが、以下のもの：肥満、鬱病、癲癇、不安、アルツハイマー病、禁断症状、統合失調症、統合失調症型障害、分裂情動障害、妄想障害、ストレス関連疾患（例えば、一般的な不安障害）、恐慌障害、恐怖症、強迫性障害、外傷後ストレス症候群、免疫系機能低下、泌尿器系、胃腸系または心血管系でのストレス誘導問題（例えば、緊張性尿失禁）、神経変性障害、自閉症、化学療法誘導の嘔吐、高血圧症、片頭痛、頭痛、群発性頭痛、哺乳動物（例えば、ヒト）における性的機能不全、適応障害、加齢関連の学習および精神障害、神経性無食欲症、感情鈍麻、一般的な医学的疾患のための注意欠陥障害、注意欠陥亢進障害、（認識低下（例えば、痴呆、精神薄弱または妄想）と関連した疾患における激昂（agitation）を含めた）行動障害、双極性異常、神経性食欲亢進症、慢性疲労症候群、行為異常症、循環気質障害、気分変調障害、線維筋肉痛および他の身体性障害、全般性不安障害、吸入性障害、中毒障害、運動障害（例えば、ハンチントン病または遅発性ジスキネジア）、反対反抗障害、末梢性神経障害、外傷後ストレス障害、月経前不快障害、神経異常障害（短期間および長期間の障害、医学的疾患のための精神障害、精神障害NOS）、気分障害（精神的特徴を持つ重度の抑鬱性または双極性異常）周期的情動障害、睡眠障害、特異性発達障害、激昂障害、選択的セロトニン再取込阻害（SSRI）「プープアウト（poop out）」症候群またはチック障害（例えば、トゥーレット症候群）が含まれる。

【0017】

特に断りのない限り以下の定義を用いる：ハロはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。アルキル、アルコキシ等は直鎖および分岐鎖の基を共に示し；しかしながら、「プロピル」のごとき個々の基への言及は直鎖基のみを含み、「イソプロピル」のごとき分岐鎖異性体は特別に言及する。アルキレンが部分的に不飽和であり得る場合、該アルキル鎖は該鎖中に1以上の（例えば、1、2、3または4）二重結合または三重結合を含むことができる。

【0018】

アリールは、フェニル基、あるいは少なくとも1つの環が芳香族である約8ないし14の環原子を有するオルト-縮合二環炭素環基を示す。ヘテロアリールは、炭素、および各々、非-ペルオキシド酸素、硫黄およびR_nが存在しないか、あるいはH、C₁₋₈アルキル、フェニルまたはベンジルであるN(R_n)よりなる群から選択される1、2、3または4のヘテロ原子よりなる5つまたは6つの環原子を含む单環芳香族環の基、ならびにそれに由来する約8ないし10の環原子のオルト-縮合二環複素環の基、特にベンズ-誘導体あるいはそれに対してプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンのジ基を縮合することによって誘導されたものを示す。

【0019】

10

20

30

40

50

用語「シクロアルキル」は、3ないし8個の炭素原子を持つ環状アルキル基を示す。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。用語「置換されたシクロアルキル」は、C₁-₈アルキルまたはアリールで置換されたシクロアルキルを示す。

【0020】

用語「H e t」は、一般に、酸素、窒素および硫黄よりなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2または3）を含む、飽和または部分的に不飽和であり得る、非-芳香族複素環基を表す。具体的な「H e t」基は、酸素、窒素および硫黄よりなる群から選択される1以上のヘテロ原子を含む单環、二環または三環基を含む。また、「H e t」基は、環原子に結合した1以上のオキソ基(=O)を含むことができる。H e t基の非限定的例は1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキサン、1,4-ジチアン、2H-ピラン、2-ピラゾリン、4H-ピラン、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラゾリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジン、ピロリン、キヌクリジン、チオモルホリン等を含む。

10

【0021】

用語「アルキレン」は二価の直鎖または分岐鎖の炭化水素環（例えば、エチレン-C H₂CH₂-）を示す。

用語「アリールC₁-₃アルキレン」は、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等を含む。

20

用語「rac」はラセミを示す。

用語「処理」は、予防用処理を含む。

用語「-S(O)-」はスルフォキシドを示す(S価=4)。

用語「-S(O)(O)-」はスルfonylを示す(S価=6)。

30

【0022】

キラル中心を有する本発明の化合物が存在することができ、光学的に活性な形態およびラセミ形態で単離することができるるのは当業者に認識されるであろう。いくつかの化合物は多形を呈することができる。本発明は本明細書中に記載する有用な特性を保有する本発明の化合物のいずれのラセミ、光学的活性、多形、互変異性または立体異性体形態またはその混合物も含み、例えば、再結晶技術によるラセミ形態の分割によって、光学的な活性な出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー分離によって光学的に活性な形態を調製する方法、および当該分野でよく知られた標準的なテストを用いて5-HT活性を測定する方法は当該分野でよく知られている。

【0023】

種々の炭化水素-含有基の炭素原子含有量は、当該基における炭素原子の最小数および最大数を示す接頭辞によって示され、すなわち、接頭辞C_i-_jは、包括的に、整数「i」ないし整数「j」の炭素原子の基を示す。かくして、例えば、C₁-₈アルキルは、包括的に、1ないし8個の炭素原子のアルキルをいう。

30

【0024】

本発明の化合物は、一般に、IUPACまたはCAS命名システムに従って命名される。当業者によく知られた略語を用いることができ、例えば、フェニルに対する「Ph」、メチルに対する「Me」、エチルに対する「Et」、時間に対する「h」および室温に対する「rt」。

40

基、置換基および範囲についての以下のリストする具体的なおおよび好ましい値は例示のためだけであり；それらは、他の定義された値または基および置換基についての定義された範囲内にある他の値を排除しない。

【0025】

具体的には、C₁-₈アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシルまたはヘプチルであ

50

り得；C₁ - C₈ アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、1-メチルヘキシルオキシまたはヘプチルオキシであり得；アリールはフェニル、インデニルまたはナフチルであり得；およびヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル、イソオキサゾイル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル（またはそのN-オキシド）、チエニル、ピリミジニル（またはそのN-オキシド）、ピリダジニル（またはそのN-オキシド）、インドリル、イソキノリル（またはそのN-オキシド）またはキノリニル（またはそのN-オキシド）であり得る。

【0026】

R¹ および R² についての具体的な値は、水素、C₁ - C₈ アルキル、置換された C₁ - C₈ アルキル、アリール（C₁ - C₈）アルキレン、シクロアルキル、置換されたシクロアルキルまたはヘテロアリール（C₁ - C₈）アルキレンである。

R³ および R⁴ についての具体的な値は、独立して、水素、C₁ - C₈ アルキルまたはアリール（C₁ - C₈）アルキレンである。

R¹、R²、R³ および R⁴ についての具体的な値は、独立して、水素または C₁ - C₈ アルキルである。

R¹、R²、R³ および R⁴ についての具体的な値は、独立して、水素である。

R¹、R²、R³ および R⁴ についての具体的な値は、独立して、C₁ - C₈ アルキルである。

R⁵ についての具体的な値は、水素、C₁ - C₈ アルキル、アリール（C₁ - C₈）アルキレンまたはアリールである。

R⁵ についての具体的な値は、水素または C₁ - C₈ アルキルである。

R⁵ についての具体的な値は、水素である。

R⁵ についての具体的な値は、C₁ - C₈ アルキルである。

【0027】

R⁶ の各々についての具体的な値は、独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、アリール（C₁ - C₈）アルキレンまたはアリールである。

R⁶ の各々についての具体的な値は、独立して、水素または C₁ - C₈ アルキルである。

R⁶ の各々についての具体的な値は、独立して、水素である。

R⁶ の各々についての具体的な値は、独立して、C₁ - C₈ アルキルである。

R⁷ についての具体的な値は、アリールまたはヘテロアリールである。

R⁷ についての具体的な値は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、C₁ - C₈ アルキル、ヒドロキシ、NR_aR_b、C₁ - C₈ アルコキシ、アリールオキシ、-C(=O)NR_aR_b、-C(=S)NR_aR_b である。

R⁷ についての具体的な値は、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_cC(=S)NR_aR_b、-NR_cC(O)NR_aR_b または -NR_cC(NCN)NR_aR_b である。

R⁷ についての具体的な値は、テトラゾイルまたはトリアゾイルである。

【0028】

R⁸ についての具体的な値は、- - - によって表される結合が二重結合の場合存在しない。

R⁸ についての具体的な値は、- - - によって表される結合が単結合の場合、水素または C₁ - C₈ アルキルである。

X についての具体的な値は、CH₂、O または NR¹ である。

X についての具体的な値は、O または NR¹ である。

X についての具体的な値は、-O- である。

X についての具体的な値は、-S-、-S(=O)- または -SO₂- である。

X についての具体的な値は、-C(=O)- または -C(=S)- である。

n についての具体的な値は、1 または 2 である。

10

20

30

40

50

nについての具体的な値は、1である。

nについての具体的な値は、0である。

mについての具体的な値は、0である。

mについての具体的な値は、1または2である。

mについての具体的な値は、1である。

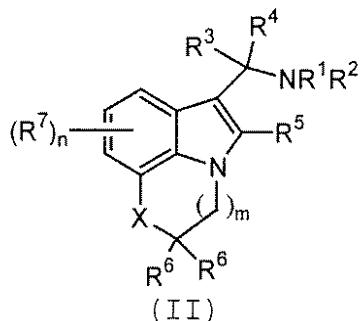
mについての具体的な値は、3または4である。

【0029】

式(I)の具体的な化合物は、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、n、mおよびXがここに記載されたいずれの値、具体的な値、より具体的な値または好ましい値を有する式(II)：

【0030】

【化2】



10

20

30

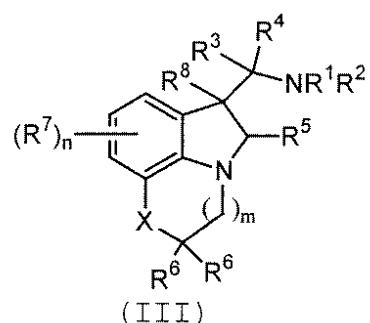
【0031】

の化合物である。

式(I)の具体的な化合物は、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、n、mおよびXがここに記載されたいずれの値、具体的な値、より具体的な値または好ましい値を有する式(III)：

【0032】

【化3】



40

【0033】

の化合物である。

【0034】

具体的には、本発明は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物、例えばヒトにおいて、肥満、偏頭痛、鬱病、癲癇、不安、アルツハイマー病、禁断症状、統合失調症、一般的不安障害のごときストレス関連病、恐慌障害、睡眠障害、恐怖症、強迫性障害、外傷後ストレス症候群、免疫系低下、胃腸または心血管系に伴うストレス誘導問題、または性的機能不全を治療または予防する方法を提供する。

【0035】

具体的には、本発明は、治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩を治療を必要とする哺乳動物、例えば、ヒトに投与することを特徴とする癲癇、不安、アル

50

ツハイマー病、禁断症状、肥満、鬱病、またはストレス関連病を治療または予防する方法を提供する。

【0036】

具体的には、本発明は、哺乳動物、例えばヒトにおいて肥満、鬱病、癲癇、不安、アルツハイマー病、禁断症状、統合失調症、一般的不安障害のごときストレス関連病、恐慌障害、恐怖症、強迫性障害、外傷後ストレス症候群、免疫系低下、胃腸または心血管系でのストレス誘導問題、または性的機能不全を治療または予防する医薬を調製するための式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0037】

具体的には、本発明は、哺乳動物、例えば、ヒトにおける癲癇、不安、アルツハイマー病、禁断症状、肥満、鬱病またはストレス関連病の治療または予防用の医薬を調製するための式Iの化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0038】

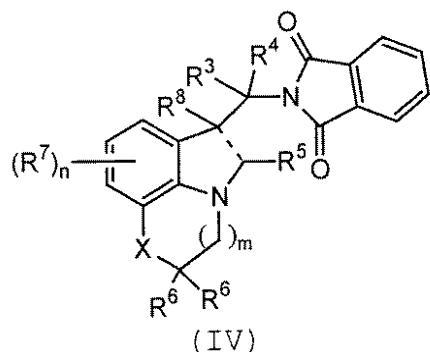
また、本発明は、R¹および/またはR²が適当な窒素保護基である式(I)の対応する化合物を脱保護することを特徴とする、R¹またはR²が水素である式(I)の化合物の製法を提供する。

【0039】

式(I)の化合物を調製するのに特に有用な中間体は式(IV)：

【0040】

【化4】



【0041】

[式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、n、m、およびXは本明細書中に記載した該値、具体的な値、より具体的な値、または好ましい値のいずれかを有する]の化合物である。

【0042】

本発明の化合物は、一般に、反応図式1に示したごとく調製することができる。

【0043】

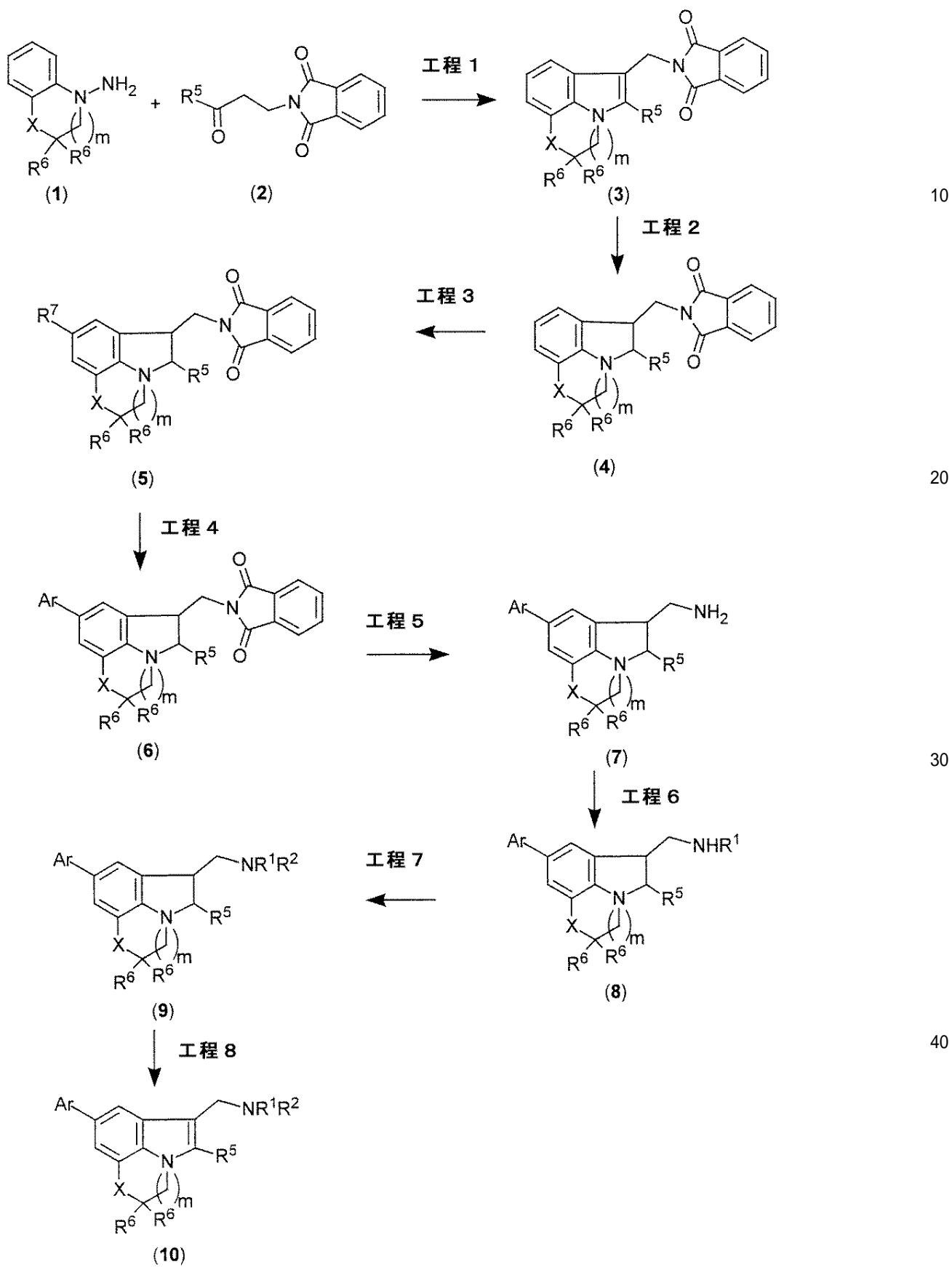
10

20

30

【化5】

反応図式1



【0044】

50

出発物質 1 および 2 は商業的に入手することができるか、あるいは有機化学における当業者によく知られた手法によって調製することができる。反応図式 1 で用いる変数は後記定義の通りであるか、または特許請求の範囲の通りである。1 の調製のためには、反応図式 4 a、4 b および反応図式 5 を参照されたし。カルボニル化合物 2 は、当該分野でよく知られた方法によって対応するアルコールを酸化することによって調製することができる。対応するアルコールは商業的に入手することができるか、あるいは当該分野でよく知られた方法によって調製することができる。工程 1 において、フィッシャー (Fischer) インドール合成を還流水性メタノール中で行って、インドール；3 が得られる (「Indoles, Best Synthetic Methods」, Academic Press, 1999, San Diego, CA 参照)。工程 2 において、トリフルオロ酢酸または酢酸のごとき酸性媒体中で化合物 3 をシアノホウ水素化ナトリウムで還元して、インドリン化合物 4 を得ることができる。工程 3 において、4 のハロゲン化によりハロゲン化された化合物 5 が得られ：D M F 中の N - プロモスクシンイミド (NBS) を用いて $R_7 = Br$ が得られ、あるいは $I_2 / CHCl_3 / CF_3CO_2Ag$ を用いて、 $R_7 = I$ が得られる。工程 4 において ($Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 等のごとき) パラジウム触媒下にて (Miyaura, N. ら, Chem Rev. 1995, 95, 2457 参照)、化合物 5 を、特に、アリールボロン酸のごとき種々の金属化 (B、Sn、Al、Zn、Mg 等) 芳香族試薬と反応させて、(Ar がアリールまたはヘテロアリールである) アリール化インドール 6 が形成される。工程 5 において、アリール化インドール 6 のフタルイミド基を、ヒドラジンとの反応によって切断して第一級アミン 7 が得られる (「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第 3 版, Greene および Wuts, 1999, John Wiley and Sons, Inc. New York 参照)。

【0045】

工程 6 および 7 において、シアノホウ水素化ナトリウムの存在下で、例えば、アルデヒドでの処理を含めた標準的な還元的アルキル化条件にて、第一級アミン 7 を誘導体化して (例えば、Lane, C.F., 「Sodium Cyanoborohydride-A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups」, Synthesis, 1975, 135 参照)、式 (I) のインドリン化合物 (すなわち、 R^1 および R^2 が置換された生成物 8 および / または 9) が得られる。工程 8 において、 MnO_2 、2,3-ジクロロ-5、6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) またはトリクロロイソシアヌル酸のごとき酸化剤を用い、インドリン化合物 9 を酸化してインドール化合物 10 を得ることができる (例えば、U. Tilstam ら, Tet. Lett., 2001, 42, 5385 参照)。

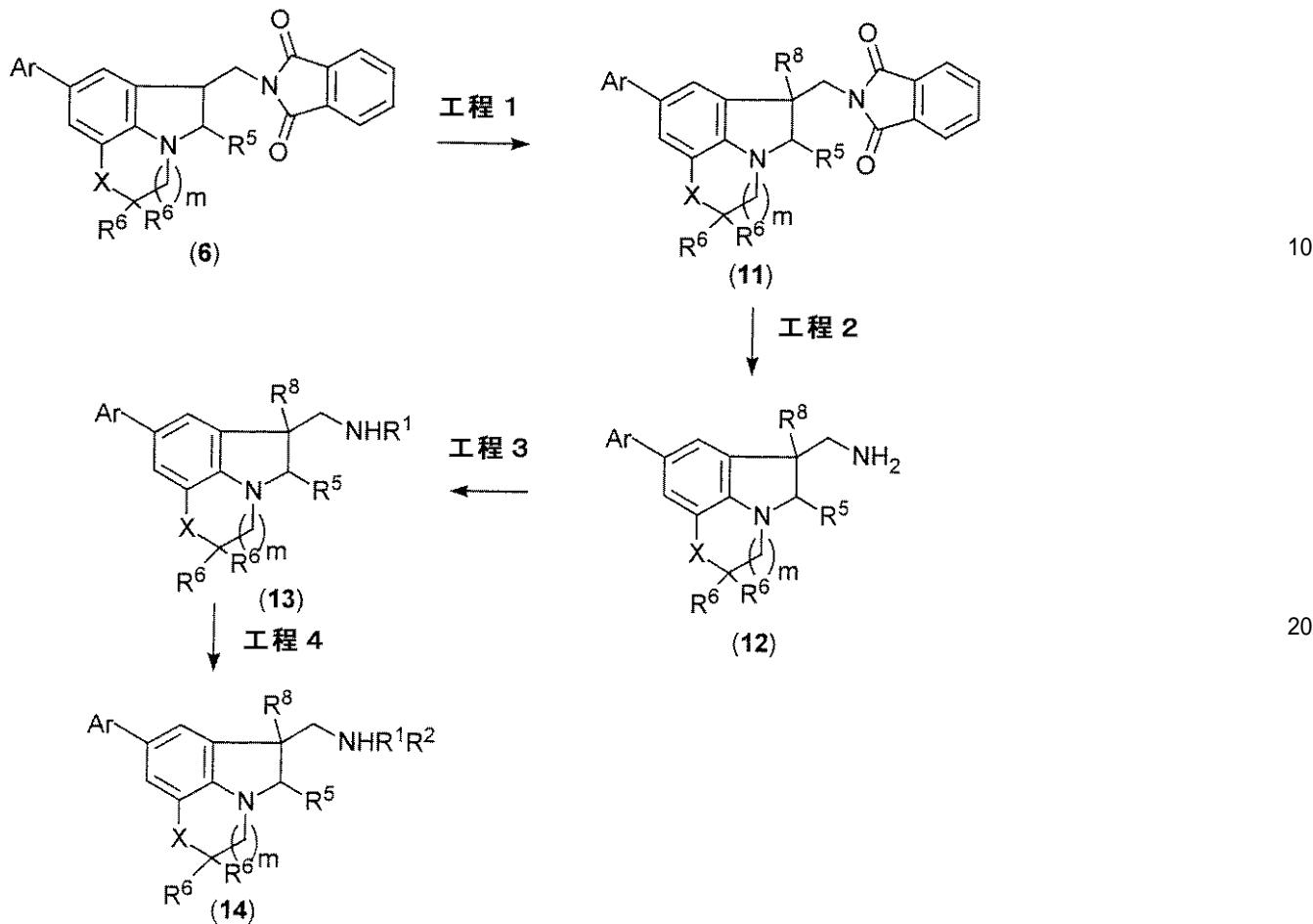
【0046】

R^8 が H 以外である化合物、化合物 11 は反応図式 2 に示した手法に従って調製することができる。

【0047】

【化6】

反応図式2



【0048】

反応図式2で用いる変数は明細書中に定義した通りである。工程1においては、化合物6を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)およびアルキル化試薬、例えば、MeIまたはEtIのごとき強塩基でアルキル化して、R⁸にアルキル基を導入することができる。工程1においては、ハロゲン化剤(例えば、CCl₄中のNBSおよび触媒量の過酸化ベンゾイル)で化合物6をハロゲン化して、R⁸にハロゲン原子を導入することができる。工程3および4を利用し、当該分野でよく知られ、本明細書中に記載する手法を用い、第一級アミン11をインドリン化合物の第二級および第三級アミン化合物13および14に変換することができる。

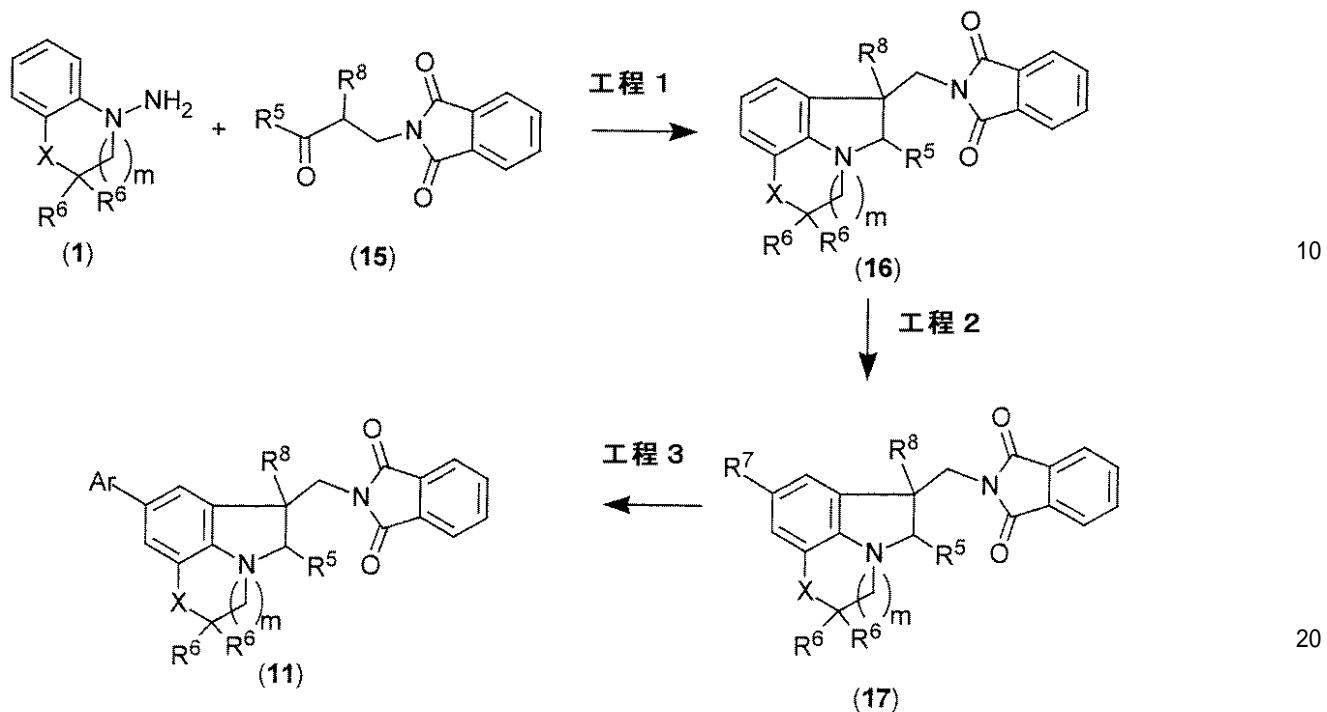
【0049】

R⁸がH以外である(例えば、R⁸がアルキルである)化合物は、反応図式3に記載する手法に従って調製することもできる。

【0050】

【化7】

反応図式3



【0051】

反応図式3で用いる変数は本明細書中に定義した通りである。工程1においては、ヒドラジン化合物1とカルボニル化合物15との反応、続いての、ホウ水素化ナトリウムのごとき還元剤での還元により、インドリン化合物16が得られる。工程2および3において、当該分野でよく知られた手法を用いて、化合物16を中間体17および11に変換することができる。カルボニル化合物15は、当該分野でよく知られて方法によって調製することができる。例えば、反応図式1に記載したカルボニル化合物を調製するための方法の利用。

【0052】

フィッシャーのインドール合成の前駆体1は、例えば、反応図式4aおよび4bに概略を示したごとく調製することができる。

【0053】

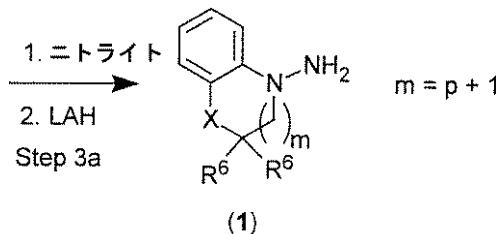
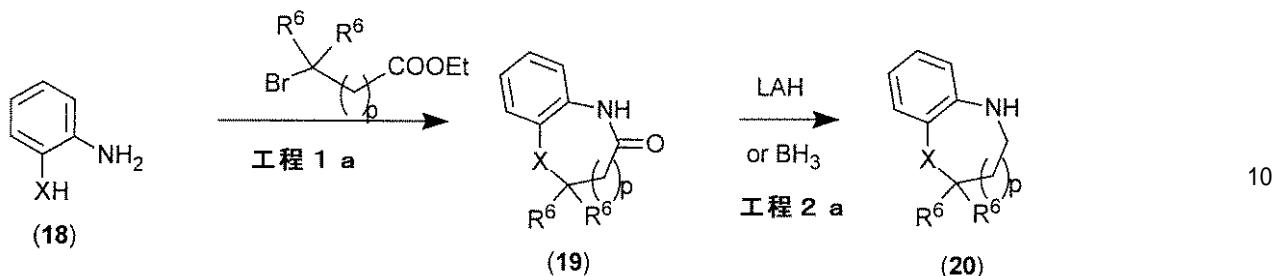
10

20

30

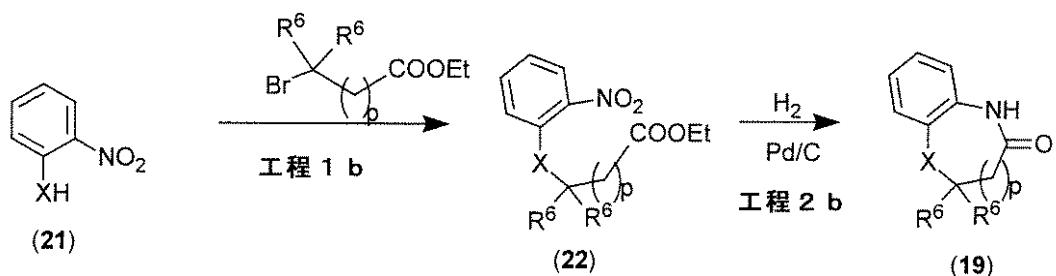
【化8】

反応図式4 a



反応図式4 b

10



20

30

【0054】

工程1 aにおいて、アミノフェノール (18) ($X = O$) またはアミノチオフェノール ($X = S$) の、炭酸カリウムのごとき塩基の存在下でのハロゲン置換エステルでの処理により、二環化合物 (19) が得られる。工程2 aにおいて、水素化アルミニウムリチウムまたはボランのごとき還元剤での (19) の還元により、ラクタムが環状アミン (20) に変換される。工程3 aにおいては、例えば、亜硝酸イソアミルでの (20) の処理、続いての、生じたニトロ層中間体の還元によりヒドラジン中間体 (1) が得られ、これは、フィッシャーインドール合成で用いられる。

【0055】

反応図式4 bにおいて、中間体 (19) はニトロフェノール (21) ($X = O$) またはニトロチオフェノール ($X = S$) から調製することができる。工程1 bにおいて、水素化ナトリウムのごとき塩基の存在下におけるハロゲン置換エステルと (21)との反応によりアルキル化中間体 (22) が得られる。工程2 bにおいては、水素化分解に際し、ニトロ基がアミノ基まで還元され、環化され、中間体 (19) が形成される。

【0056】

ヒドラジン中間体 (1) の調製のためのさらにもう1つの方法を反応図式5に示す。工程1においては、化合物 (21) をハロゲン置換アルデヒドと反応させて化合物 (23) が形成され、これは、工程2において、水素化分解下で中間体 (20) に変換することができる。

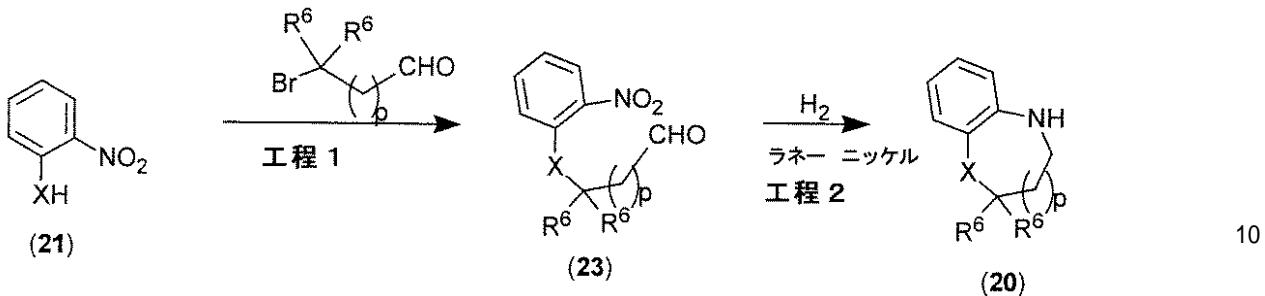
【0057】

40

50

【化9】

反応図式5



10

20

30

40

50

【0058】

化合物が安定な非毒性酸または塩基塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、塩としての化合物の投与は適切であろう。医薬上許容される塩の例は、生理学上許容されるアニオン、例えば、トシレート、メタンスルホネート、アセテート、シトレート、マロネート、タルタレート、スクシネート、ベンゾエート、アスコルベート、 α -ケトグルタレートおよび β -グリセロホスフェートを形成する酸とで形成された有機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩および炭酸塩を含めた適当な無機塩も形成することができる。

【0059】

医薬上許容される塩は、例えば、アミンのごとき十分に塩基性の化合物を適當な酸と反応させて、生理学上許容されるアニオンを得ることによって、当該分野でよく知られた標準的な手法を用いて得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）の塩も作成することができる。

【0060】

本発明の化合物は、便宜には、適當な賦形剤と組み合わせて当該化合物を含有する医薬組成物にて投与することができる。そのような医薬組成物は、当該分野でよく知られた方法によって調製することができ、当該分野でよく知られた賦形剤を含むことができる。そのような方法および成分の一般的に認められたリストはRemington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin (Mark Publ. Co., 15th Ed., 1975) である。本発明の化合物および組成物は非経口（例えば、静脈内、腹腔内または筋肉内注射による）、局所、経口または直腸投与することができる。

【0061】

経口治療投与では、活性な化合物は1以上の賦形剤と組み合わせることができ、摂取可能な錠剤、パックル錠剤、トローチ、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー等の形態で用いることができる。そのような組成物および製剤は少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物および製剤のパーセンテイジは、もちろん、変化させることができ、便宜には、与えられた単位投与形態の重量の約2ないし約60%の間とすることができます。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な投与量レベルは得られるようなものである。

【0062】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤等は以下のものを含有することもできる：トラガカントガム、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンのごとき結合剤；リン酸二カルシウムのごとき賦形剤；トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギン酸等のごとき崩壊剤；ステアリン酸のごとき滑沢剤；スクロース、フルクトース、ラクトースまたはアスパルテームのごとき甘味剤、またはペパーミント、冬緑油またはチェリーフレーバーのごと

きフレーバー剤を添加することもできる。単位投与形態がカプセル剤である場合、それは、前記したタイプの物質に加えて、植物油またはポリエチレングリコールのごとき液体担体を含有させることができる。種々の他の物質をコーティングとして存在させることができるか、あるいは、固体単位投与形態の物理的形態を修飾することができる。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤はゼラチン、ワックス、シャラックまたは糖等でコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤は活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素、およびチェリーまたはオレンジフレーバーのごときフレーバー剤を含むこともできる。もちろん、いずれの単位投与形態を調製するのに用いるいずれの物質も医薬上許容されるべきであり、かつ使用する量において実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化合物は徐放性およびデバイスに一体化させることができる。

10

【0063】

また、当該化合物または組成物は注入または注射によって静脈内または腹腔内投与することもできる。活性化合物またはその塩の溶液は水中で、所望により非毒性界面活性剤と混合された水中で、調製することができる。また、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物、および油中にて、分散液を調製することができる。貯蔵および使用の通常の条件下では、これらの製剤は、微生物の増殖を防ぐための保存剤を含有する。

20

【0064】

注射または注入に適した医薬投与形態は、所望により、リポソームにカプセル化されていてもよい、滅菌注射または注入溶液または分散液の即席製剤に適した有効成分を含む滅菌水性溶液または分散液または滅菌粉末を含むことができる。全ての場合、最終的な投与形態は、製造および貯蔵の条件下で、滅菌状態であり、流動的であって、安定であるべきである。液体担体または賦形剤は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコール等）、植物油、非毒性グリセリルエステル、および適当な混合物を含む溶媒または液状分散媒体とすることができます。適当な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合における必要な粒子サイズの維持によって、または界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロザール等によって実現することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含むのが好ましいであろう。注射組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの当該組成物における使用によって実現することができる。

30

【0065】

滅菌注射溶液は、必要な量の有効成分を種々の他の前記成分と共に適当な溶媒に配合し、続いて、濾過滅菌することによって調製することができる。滅菌注射溶液の調製のための滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これは、既に滅菌濾過された溶液に存在する、有効成分の粉末、そしていずれかのさらなる所望の成分を生じる。

40

【0066】

局所投与では、本発明の化合物は、それらが液体である場合には、純粋な形態で適用することができる。しかしながら、一般的には、固体または液体であり得る皮膚科学的に許容される担体と組み合わせて、組成物または処方物として皮膚にそれを投与するのが望ましいであろう。

【0067】

有用な固体担体はタルク、クレイ、マイクロクリスタリンセルロース、シリカ、アルミナ等のごとき微粉碎された固体を含む。有用な液体担体は、所望により、非毒性界面活性剤の助けを借りて、本発明の化合物を効果的なレベルにて溶解または分散させることができる水、アルコールまたはグリコールまたは水・アルコール／グリコールブレンドを含む。フラグランスのごとき補助的手段およびさらなる抗微生物剤を添加して、与えられた使

50

用に対する特性を最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収剤パッドから適用し、包帯および他の手当用品に含浸させるのに用い、またはポンプ・タイプまたはエアロゾルスプレイヤーを用いて患部にスプレーすることができる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、修飾されたセルロースまたは修飾されたミネラル物質のごとき増粘剤を液体担体と共に使用して、使用者の皮膚に直接適用するために、展ばすことができるペースト、ゲル、軟膏、ソープ等を形成することもできる。

【0068】

式Iの有用な投与量は、動物モデルにおいてそれらのイン・ビトロ活性、およびイン・ビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の動物における有効投与量のヒトへの外挿方法は当該分野で知られている；例えば、米国特許第4,938,941号参照。

【0069】

当該化合物は、便宜には、例えば、単位投与形態当たり約0.05mgないし約500mg、便宜には約0.1mgないし約250mg、最も便宜には約1mgないし約150mgの有効成分を含有する単位投与形態で投与される。所望の用量は、便宜には、单一用量にて、または適当な間隔で、例えば、1日当たり2、3、4またはそれ以上のサブ・用量で投与される分割用量として供することができる。該サブ・用量自体は、さらに、例えば、多数の区別される緩く間隔を設けた投与に分割することができる。

【0070】

当該組成物は、便宜には、哺乳動物体重1kg当たり約0.01ないし約50mg、好ましくは約0.1ないし約50mg、より好ましくは約0.1ないし約10mgの用量レベルにて経口、舌下、経皮、または非経口投与することができる。

非経口投与では、当該化合物は、約0.1ないし約10%、より好ましくは約0.1ないし約7%の濃度にて水性溶液中に存在させる。該溶液は乳化剤、抗酸化剤または緩衝液のごとき他の成分を含有することができる。

【0071】

本明細書中に開示した化合物および組成物の投与の正確な方法は、必然的に、治療すべき個々の対象の必要性、治療のタイプおよび、もちろん、世話をする実行者の判断に依存するであろう。

【0072】

5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニストとして作用する本発明の化合物の能力は、当該分野で知られたイン・ビトロおよびイン・ビボアッセイを用いて決定することができる。本発明は、1以上の5-HT受容体サブタイプのアゴニストまたはアンタゴニストいずれかとして作用する式Iの化合物を提供する。本発明の化合物は、1マイクロモラ-(μM)の濃度において1以上の5-HT受容体サブタイプから放射性標識テストリガンドを置き換える5-HTリガンドである。そのような置き換えをテストするのに用いる手法はよく知られており、当業者に容易に入手できるであろう。例えば、L.W. Fitzgeraldら, Mol. Pharmacol., 2000, 57, 1, 75-81; and D.B. Wainscottら, J. Pharmacol Exp Ther., 1996, 276, 2, 720-727参照。

【0073】

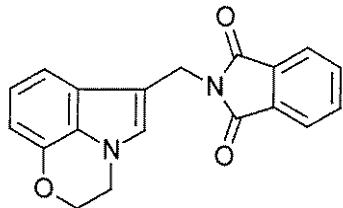
以下の実施例および調製例は、本発明を説明するために掲げるが、本発明の範囲を限定する意図のものではない。

【0074】

2-(2,3-ジヒドロ[1,4]オキサジノ[2,3,4-hi]インドール-6-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

【0075】

【化10】



【0076】

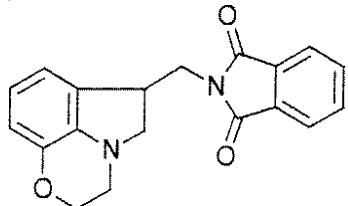
M e O H / H₂ O (9 / 1) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - アミン塩酸塩 (0 . 1 8 7 g , 1 . 0 ミリモル) および 3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) (0 . 2 2 4 g , 1 . 1 ミリモル) の混合物を還流下にて 14 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取用 T L C (E t O A c / H e x . , 1 / 2) に付して、0 . 0 9 7 g (3 0 %) の淡黄色固体として標記化合物を得た : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.51-4.49 (m, 2 H), 4.26-4.24 (m, 2 H); MS (EI) m/z 319 (M⁺+H). 10

【0077】

(r a c) - 2 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イルメチル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン の調製 ; 20

【0078】

【化11】



【0079】

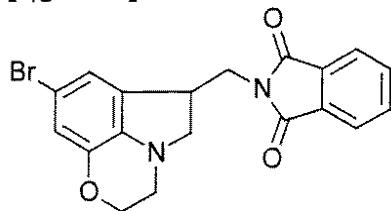
C H₃ O H (0 . 3 mL) 中のシアノホウ水素化ナトリウム (0 . 0 9 3 g , 1 . 4 8 ミリモル) の新たに調製した溶液を、T F A (3 . 0 mL) 中の 2 - (2 , 3 - ジヒドロ [1 , 4 - オキサジノ [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イルメチル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (0 . 0 9 4 g , 0 . 2 9 ミリモル) の 0 溶液に滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 (1 0 . 0 mL) で希釈し、1 5 % N a O H の添加によって塩基性とした。次いで、混合物を E t O A c で抽出した (3 ×)。合わせた E t O A c 溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮乾固した。残渣を C H₂ C l₂ に再溶解させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮乾固し、残渣を分取用 T L C (E t O A c / H e x . , 1 / 2) に付して標記化合物を 0 . 0 3 1 g (3 3 %) の淡黄色油として得た : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.80-7.75 (m, 2 H), 6.79-6.77 (m, 1 H), 6.75-6.65 (m, 2 H), 4.46-4.43 (m, 2 H), 4.10-4.05 (m, 1 H), 4.00-3.94 (m, 1 H), 3.77-3.73 (m, 1 H), 3.34-3.33 (m, 1 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 3.17-3.15 (m, 1 H), 3.10-3.08 (m, 1 H); MS (EI) m/z 321 (M⁺+H). 30 40

【0080】

(r a c) - 2 - [(8 - ブロモ - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ - [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イル) メチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの調製 ;

【0081】

【化12】



【0082】

D M F (1.0 mL) 中の (r a c) - 2 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - h i] インドール - 6 - イルメチル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (0.030 g, 0.094 ミリモル) の溶液に、N - プロモスクシンイミド (0.018 g, 0.098 ミリモル) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 (10.0 mL) を添加した。水性溶液を E t O A c で抽出し (3 ×)、合わせた E t A O c 溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮乾固して、所望の生成物を 0.035 g (94 %) の淡黄色油として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82-7.79 (m, 2 H), 7.70-7.63 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.34-4.29 (m, 2 H), 3.93-3.81 (m, 2 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 3.19-3.15 (m, 1 H), 3.05-3.00 (m, 1 H), 2.98-2.89 (m, 1 H); MS (EI) m/z 399 (M⁺+H), 401 (M⁺+H).

10

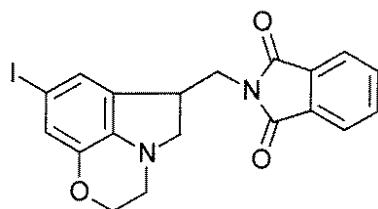
【0083】

(r a c) - 2 - [(8 - ヨード - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - h i] インドール - 6 - イル) メチル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの調製；

20

【0084】

【化13】



30

【0085】

C H C l₃ (2.0 mL) 中の (r a c) - 2 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4 - h i] インドール - 6 - イルメチル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオン (0.081 g, 0.253 ミリモル) およびトリフルオロオロ酢酸銀 (0.059 g, 0.266 ミリモル) の懸濁液に、C H C l₃ (8.0 mL) 中のヨウ素 (0.067 g, 0.266 ミリモル) の溶液を室温にて滴下した。混合物を 68 時間攪拌した。トリフルオロオロ酢酸銀 (0.03 g, 0.136 ミリモル) および C H C l₃ (6.0 mL) 中のヨウ素 (0.035 g, 0.136 ミリモル) の溶液を添加した。混合物を室温にて 4 時間攪拌し、再度、トリフルオロオロ酢酸銀 (0.02 g, 0.09 ミリモル) および C H C l₃ (5.0 mL) 中のヨウ素 (0.025 g, 0.10 ミリモル) の溶液を添加した。さらに 2 時間攪拌した後、混合物をセライドのパッドを通して濾過し、C H C l₃ で洗浄した。濾液を亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥した (M g S O₄)。濾過の後、濾液を真空中で濃縮乾固し、残渣を分取用 T L C (E t O A c : ヘキサン, 1 : 2) に付して、標記化合物を 0.046 g (41 %) の淡黄色油として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.69-7.65 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.34-4.29 (m, 2 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.24-3.14 (m, 2 H), 3.04-3.00 (m, 1 H), 2.97-2.92 (m, 1 H); MS (EI) m/z 447 (M⁺+H).

40

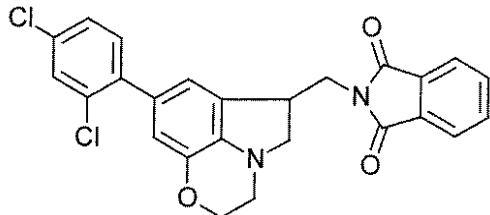
【0086】

50

(r a c) - 2 - { [8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イル] メチル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの調製；

【0087】

【化14】



10

【0088】

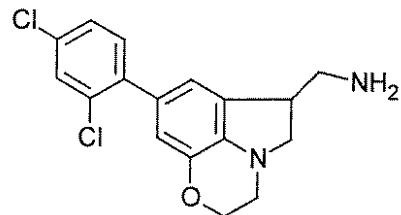
T H F - D M A (1 : 1 , 2 . 0 m L) 中の (r a c) - 2 - [(8 - ヨード - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イル] メチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (0 . 0 4 4 g , 0 . 0 9 8 ミリモル) 、 2 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0 . 0 2 8 g , 0 . 1 4 7 ミリモル) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 1 1 g , 0 . 0 1 ミリモル) および K₂ C O₃ (0 . 0 5 4 g , 0 . 3 9 ミリモル) の混合物を 6 6 にて 2 時間加熱した。 2 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0 . 0 2 g , 0 . 1 0 5 ミリモル) 、 テトラキス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (0 . 0 0 7 g , 0 . 0 0 6 ミリモル) および K₂ C O₃ (0 . 0 2 g , 0 . 1 4 5 ミリモル) を添加し、 加熱を 2 4 時間継続した。 2 , 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0 . 0 2 g , 0 . 1 0 5 ミリモル) および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 0 7 g , 0 . 0 0 6 ミリモル) を再度添加し、 加熱をさらに 3 時間継続した。 室温まで冷却した後、 水 (1 0 . 0 m L) および E t O A c (1 0 . 0 m L) を添加し、 分離した。 水性層を E t O A c で抽出した (2 ×) 。 合わせた E t O A c 溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、 濾過した。 濾液を真空中で濃縮乾固した。 残渣を分取用 T L C (E t O A c / ヘキサン , 1 : 2) に付して、 標記化合物を 0 . 0 1 5 g (3 2 %) の無色固体として得た : ¹ H NMR (400 MHz , C D C l₃) 7.92-7.90 (m , 2 H) , 7.81-7.78 (m , 2 H) , 7.45 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 7.27-7.18 (m , 2 H) , 6.80 (s , 1 H) , 6.74 (s , 1 H) , 4.51-4.47 (m , 2 H) , 4.13-4.09 (m , 1 H) , 4.03-3.97 (m , 1 H) , 3.83-3.79 (m , 1 H) , 3.46-3.42 (m , 1 H) , 3.38-3.35 (m , 1 H) , 3.23-3.19 (m , 1 H) , 3.16-3.14 (m , 1 H) .

【0089】

実施例 1 : (r a c) [8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 , 5 , テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ - [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イル] メタンアミン

【0090】

【化15】



40

【0091】

C H₃ O H (2 . 0 m L) および C H₂ C l₂ (2 . 0 m L) 中の 2 - { [8 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ [1 , 4] オキサジノ - [2 , 3 , 4 - h i] インドール - 6 - イル] メチル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (0 . 0 3 6 g , 0 . 0 7 8 ミリモル) およびヒドラジン - 水和物 (0 . 0 5 0

50

m L , 0 . 0 5 1 g , 1 . 0 3 ミリモル) の混合物を室温にて 1 4 時間攪拌し、濾過した。真空中での濃縮乾固の後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 2 % C H₃ O H / C H C l₃ および 1 % N H₄ O H)に付して、標記化合物を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.49-7.48 (m, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.50-4.48 (m, 2 H), 3.57-3.53 (m, 1 H), 3.42-3.37 (m, 1 H), 3.30-3.27 (m, 1 H), 3.19-3.10 (m, 3 H), 3.04-3.01 (m, 1 H); MS (EI) m/z 335 (M⁺+H), 337 (M⁺+H).

【 0 0 9 2 】

本発明を、種々の具体的かつ好ましい具体例および技術を引用して記載してきた。しかしながら、本発明の精神および範囲内にありつつ、多くの変形および修飾をなすことができるるのは理解されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/30089
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/535 C07D498/04 A61P25/00 // (C07D498/04, 209:00, 265:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 06564 A (JAPAN TOBACCO INC.) 10 February 2000 (2000-02-10) * Compounds of formula 66 and d-6 *	1-37
X	J. W. BLOWERS ET AL.: "Total Synthesis of Heptacyclic Aspidosperma Alkaloids. Part 1. Preliminary Experiments" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. I, no. 9, 1987, pages 2079-2090, XP009002099 page 2079	1-37
Y	EP 0 473 550 A (SANDOZ LTD ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 4 March 1992 (1992-03-04) page 5, column 55 -page 6, column 10; claims 1-5	1-52 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 December 2002	20/12/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkant 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 800 nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herz, C	

International Application No.
PCT/US 02/30089

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. NOZULAK ET AL.: "(+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H -10-methylindolo[1,7-b] [2,6]naphthyridine : a 5-HT(2C/2B) receptor antagonist with low 5-HT(2A) receptor affinity" J. MED. CHEM., vol. 38, no. 1, 1995, pages 28-33, XP002215658 tables 1-3 _____ R. A. GLENNON ET AL.: "5-HT(6) serotonin receptor binding of indolealkylamines: a preliminary structure-affinity investigation" MED. CHEM. RES., vol. 9, no. 2, 1999, pages 108-117, XP001106724 figure 1 _____ EP 0 393 766 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V) 24 October 1990 (1990-10-24) claims 1-5 _____ EP 0 322 016 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B. V) 28 June 1989 (1989-06-28) claims 1-5 _____ WO 00 77010 A (DU PONT PHARMACEUTICALS CO.) 21 December 2000 (2000-12-21) claims 1-31 _____ WO 00 64899 A (PHARMACIA & UPJOHN CO.) 2 November 2000 (2000-11-02) claims 1-454 _____ EP 0 403 261 A (GLAXO GROUP LTD.) 19 December 1990 (1990-12-19) claims 1-6 _____ US 4 219 550 A (P. RAJAGOPALAN) 26 August 1980 (1980-08-26) claims 1-42 _____ DE 23 30 719 A (ENDO LABORATORIES, INC.) 10 January 1974 (1974-01-10) claims 1-19 _____	1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/30089

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0006564	A 10-02-2000	AU	4929999 A	21-02-2000
		BR	9912612 A	20-11-2001
		CA	2338866 A1	10-02-2000
		CN	1320123 T	31-10-2001
		EP	1120414 A1	01-08-2001
		HU	0103381 A2	28-02-2002
		WO	0006564 A1	10-02-2000
		JP	2000109479 A	18-04-2000
		NO	20010487 A	28-03-2001
EP 0473550	A 04-03-1992	DE	4027015 A1	05-03-1992
		DE	4027018 A1	05-03-1992
		AU	646485 B2	24-02-1994
		AU	8271191 A	05-03-1992
		CA	2049642 A1	28-02-1992
		CS	9102625 A3	15-04-1992
		EP	0473550 A1	04-03-1992
		FI	913991 A	28-02-1992
		HU	61548 A2	28-01-1993
		IE	913005 A1	11-03-1992
		JP	4230685 A	19-08-1992
		MX	9100811 A1	01-04-1992
		NZ	239547 A	25-11-1993
		PT	98778 A	31-07-1992
		ZA	9106783 A	01-03-1993
EP 393766	A 24-10-1990	AU	634534 B2	25-02-1993
		AU	5361490 A	25-10-1990
		CA	2014641 A1	18-10-1990
		EP	0393766 A2	24-10-1990
		JP	2292281 A	03-12-1990
		NZ	233285 A	25-06-1992
		US	5102901 A	07-04-1992
		ZA	9002794 A	24-04-1991
EP 322016	A 28-06-1989	AU	2669688 A	15-06-1989
		DK	680788 A	11-06-1989
		EP	0322016 A1	28-06-1989
		IL	88615 A	15-11-1992
		JP	1190680 A	31-07-1989
		NZ	227229 A	26-03-1991
		US	4985420 A	15-01-1991
		US	5198437 A	30-03-1993
		ZA	8809166 A	30-05-1990
WO 0077010	A 21-12-2000	AU	5615900 A	02-01-2001
		AU	5737900 A	02-01-2001
		AU	5738000 A	02-01-2001
		BR	0012084 A	02-04-2002
		BR	0012086 A	02-04-2002
		BR	0012411 A	16-04-2002
		CN	1370169 T	18-09-2002
		CN	1370176 T	18-09-2002
		CN	1371374 T	25-09-2002
		EP	1189904 A1	27-03-2002
		EP	1192165 A2	03-04-2002
		EP	1189905 A1	27-03-2002
		NO	20016115 A	12-02-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/30089

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0077010	A		NO 20016116 A NO 20016128 A TR 200103658 T2 WO 0077010 A2 WO 0077001 A1 WO 0077002 A1		11-02-2002 11-02-2002 21-06-2002 21-12-2000 21-12-2000 21-12-2000
WO 0064899	A	02-11-2000	AU 4363700 A BR 0009983 A CN 1348454 T EP 1173440 A1 WO 0064899 A1		10-11-2000 16-04-2002 08-05-2002 23-01-2002 02-11-2000
EP 403261	A	19-12-1990	EP 0403261 A2 JP 3128376 A US 5114950 A		19-12-1990 31-05-1991 19-05-1992
US 4219550	A	26-08-1980	NONE		
DE 2330719	A	10-01-1974	US 3914421 A BE 801108 A1 DE 2330719 A1 FR 2189048 A1 LU 67815 A1 NL 7308525 A US 4238607 A US 4013652 A US 4115577 A US 4183936 A ZA 7304068 A		21-10-1975 15-10-1973 10-01-1974 25-01-1974 26-09-1973 21-12-1973 09-12-1980 22-03-1977 19-09-1978 15-01-1980 29-05-1974

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 49/02	C

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C072 AA02 BB02 BB06 CC01 CC11 EE07 FF02 GG01 HH07
 4C085 HH03 KA29 KB07 KB18 KB20 KB56 LL13
 4C086 AA01 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12
 ZA16 ZA18 ZA70 ZC02 ZC39