

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2005-526691 (P2005-526691A)

【公表日】平成 17 年 9 月 8 日 (2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報 2005-035

【出願番号】特願 2003-519067 (P2003-519067)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 471/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/437 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/22 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/24 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 0 3 S

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 43/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 7 月 12 日 (2005.7.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

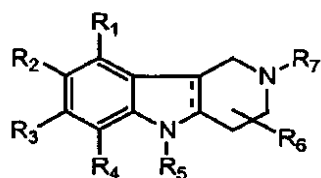
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[ 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、独立して、水素、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-8$  アルキル、 $C_2-8$  アルケニル、 $C_2-8$  アルキニル、 $C_3-8$  シクロアルキル、 $C_3-8$  シクロアルケニル、 $-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $-C(=O)Ar$ 、 $Ar$ 、または  $-C_1-8$  アルキレン  $Ar$  であり、但し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  または  $R_4$  のうち少なくとも 1 つは  $Ar$  であり；

$R_5$  は水素、 $C_1-8$  アルキル、 $C_3-8$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $Het$ 、 $R_{10}C(=O)-$ 、 $R_{10}OC(=O)-$ 、 $R_{10}SO_2-$ 、 $R_9R_8NC$

(=O) -、 $R_{10}C(=S)$  -、 $R_{10}SC(=O)$  -、 $R_9R_8NC(=S)$  -、 $R_{10}SO_2$  -、 $R_9R_8NSO_2$  -、 $R_{10}S(=O)$  -、 $R_9R_8NS(=O)$  -、 $R_dC_{1-8}$  アルキレン -、または  $R_dC_{1-8}$  アルキレン  $C(=O)$  - であり；

$R_6$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_7$  は水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、ハロ  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $C_{1-8}$  アルカノイル、ハロ  $C_{1-8}$  アルカノイル、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-C(=O)Ar$ 、 $Ar$  または  $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  であり；

各  $R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、ハロ  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $Ar$ 、または  $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  であるか；あるいは  $R_8$  および  $R_9$  はそれらが結合している窒素と一緒にあってピロリジノ、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；

各  $R_{10}$  は独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、ハロ  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $Ar$  または  $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  であり；

- - - によって表される結合は存在しないかまたは存在し；

各  $Ar$  は、独立して、アリールまたはヘテロアリールであり；

各  $C_{1-8}$  アルキレンは所望により不飽和であってもよく；

各アリールまたはヘテロアリールは、所望により、1以上の  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_cC(=O)R_c$ 、 $-NR_cC(=O)NR_aR_b$ 、 $-CO_2R_c$ 、または  $-C(=O)R_c$  で置換されていてもよく；

$R_a$  および  $R_b$  は、各々、独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり；あるいは  $R_a$  および  $R_b$  はそれらが結合する窒素と一緒にあってピロリジノ、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；

各  $R_c$  は、独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルケニルであり；

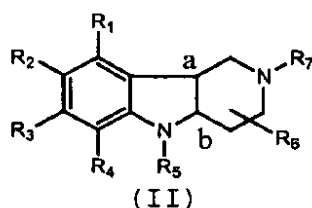
$R_d$  はアリール、ヘテロアリール、 $R_{10}CO_2$  -、 $R_{10}C(=O)$  -、 $R_{10}OC(=O)$  -、 $R_{10}O$  -、 $R_{10}OC_{1-8}$  アルキレン  $O$  -、 $R_{10}S$  -、 $R_{10}C(=S)$  -、 $R_{10}S(=O)$  -、 $R_{10}SC(=O)$  -、 $R_{10}C(=O)N(R_{10})$  -、 $R_{10}C(=S)N(R_{10})$  -、 $R_9R_8N$  -、 $R_9R_8NC(=O)$  -、 $R_9R_8NC(=S)$  -、 $R_9R_8NS(=O)$  -、 $R_9R_8NSO_2$  -、 $R_{10}S(=O)N(R_{10})$  -、 $R_{10}SO_2N(R_{10})$  - である]

の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

式 II：

【化 2】



の化合物である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

a および b で示した位置における水素が相互に対してトランスである請求項 2 記載の化

合物。

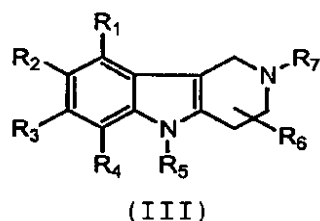
【請求項 4】

a および b で示した位置における水素が相互に対してシスである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

式 (III) :

【化 3】



の化合物である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

R<sub>1</sub> が水素、ハロ、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルケニル、Ar、または - C<sub>1</sub> - 8 アルキレン Ar である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R<sub>1</sub> が水素、ハロまたは C<sub>1</sub> - 8 アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R<sub>1</sub> が水素である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R<sub>1</sub> がハロ、または C<sub>1</sub> - 8 アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>2</sub> がハロ、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルケニル、- OR<sub>8</sub>、- SR<sub>8</sub>、AR、または - C<sub>1</sub> - 8 アルキレン Ar である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

R<sub>2</sub> が Ar または - C<sub>1</sub> - 8 アルキレン Ar である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

Ar がアリールである請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

Ar がヘテロアリールである請求項 11 記載の化合物。

【請求項 14】

Ar が 2, 4 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - エトキシフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メチルフェニル、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルまたは 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニルである請求項 11 記載の化合物。

【請求項 15】

Ar が 2, 4 - ジクロロフェニル、または 2, 6 - ジフルオロフェニルである請求項 11 記載の化合物。

【請求項 16】

R<sub>3</sub> が水素、ハロ、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルケニル、Ar または - C<sub>1</sub> - 8 アルキレン Ar である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

R<sub>3</sub> が水素、ハロまたは C<sub>1</sub> - 8 アルキルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R_3$  が水素である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R_3$  がハロ、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 20】

$R_4$  が水素、ハロ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルケニル、 $-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $Ar$ 、または  $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R_4$  が水素、ハロ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $Ar$ 、 $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R_4$  が水素である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R_4$  がハロ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $Ar$  または  $-C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 24】

$R_2$  が  $Ar$  または  $C_{1-8}$  アルキレン  $Ar$  である請求項 23 記載の化合物。

## 【請求項 25】

$R_2$  がアリールである請求項 24 記載の化合物。

## 【請求項 26】

$R_2$  が 2, 4 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - エトキシフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メチルフェニル、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルまたは 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニルである請求項 24 記載の化合物。

## 【請求項 27】

$R_5$  が水素、 $C_{1-8}$  アルキル、または  $R_d C_{1-8}$  アルキレン - である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 28】

$R_5$  が水素である請求項 27 記載の化合物。

## 【請求項 29】

$R_5$  が  $C_{1-8}$  アルキル、 $R_8 R_9 NC(=O)CH_2-$ 、 $HO(CH_2)_2-$ 、またはアリールオキシ  $(CH_2)_2-$  である請求項 27 記載の化合物。

## 【請求項 30】

$R_5$  が *tert* - ブトキシルカルボニル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、またはベンジロキシカルボニルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 31】

$R_6$  が水素である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 32】

$R_7$  が水素である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 33】

$R_7$  が *tert* - ブトキシルカルボニル、ベンゾイル、トリフルオロアセチルまたはベンジロキシカルボニルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 34】

(4aS, 9bR) - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[4, 3-b]インドール; (4aS, 9bR) - 8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[4, 3-b]インドール; (4aS, 9bR) - 8 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1H - ピリド[4, 3-b]インドール; (4aS, 9bR) - 8 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 9b - ヘキサヒドロ - 1

H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 2 - エトキシフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 2 - トリフルオロメチルフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; または ( 4 a S , 9 b R ) - 8 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 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 3 5】

8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - エチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - ( メチルチオ ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 6 - ( メチルチオ ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - エチル - 6 ( メチルチオ ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - ( エチルチオ ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 6 - ( エチルチオ ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 6 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) 5 - エチル - 6 - メチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - エチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - メチル - 6 - エチル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドール ; 6 - プロモ - 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 ] インドール ; 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 3 6】

8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドールである請求項 3 5 記載の化合物。

【請求項 3 7】

6 - プロモ - 8 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 4 , 3 - b ] インドールである請求項 3 5 記載の化合物。

【請求項 3 8】

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 39】

医療用診断または治療で用いる請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 40】

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 39 記載の化合物。

## 【請求項 41】

該治療が不安、肥満、鬱病またはストレス関連病の治療である請求項 39 記載の化合物。

## 【請求項 42】

中枢神経系の病気または障害の治療または予防用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 43】

中枢神経系の該病気または障害が不安、肥満、鬱病またはストレス関連病である請求項 42 記載の使用。

## 【請求項 44】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を非ヒト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、それを必要とする非ヒト哺乳動物において病気または疾患を治療するための方法。

## 【請求項 45】

該病気が不安、肥満、鬱病またはストレス関連病である請求項 44 記載の方法。

## 【請求項 46】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を非ヒト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非ヒト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方法。