

(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2004-506731

(P2004-506731A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/08</b>	C07D 209/08	4C063
<b>A61K 31/4439</b>	A61K 31/4439	4C086
<b>A61K 31/454</b>	A61K 31/454	4C204
<b>A61K 31/496</b>	A61K 31/496	
<b>A61P 25/00</b>	A61P 25/00 101	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-521450 (P2002-521450)	(71) 出願人	591143065 ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット デンマーク国、2500 バルビーーコペ ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
(86) (22) 出願日	平成13年8月17日 (2001.8.17)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月17日 (2003.2.17)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(86) 国際出願番号	PCT/DK2001/000547	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(87) 国際公開番号	W02002/016349	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(87) 国際公開日	平成14年2月28日 (2002.2.28)		
(31) 優先権主張番号	PA 2000 01229		
(32) 優先日	平成12年8月18日 (2000.8.18)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS障害の治療に有用な4-, 5-, 6-及び7-インドール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 I { 式中、R はアリアル又はヘテロアリアルであり、このアリアル又はヘテロアリアル基はハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル及びC<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)アミノ、アシル、アミノカルボニル及びメチレンジオキシ基から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい；XはN、C又はCHであり、但しXがCである場合、点線は結合を示し、そしてXがN又はCHである場合、結合でない；R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、アリアル、アリアル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、アシル、チオアシル、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル又はアリアルスルホニルである；そしてR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)アミノ、アシル及びアミノカルボニルから選ばれる。

10

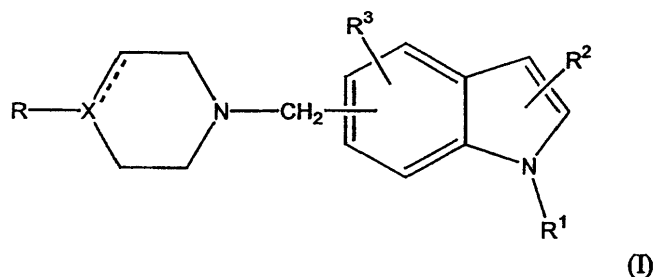
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

{ 式中、

R はアリール又はヘテロアリールであり、このアリール又はヘテロアリール基はハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル及び $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-6}$ -アルキル)アミノ、アシル、アミノカルボニル及びメチレンジオキシ基から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されていてよい；

20

X は N、C 又は CH であり、但し X が C である場合、点線は結合を示し、そして X が N 又は CH である場合、結合でない；

$R^1$  は水素、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、アリール、アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、アシル、チオアシル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル又はアリールスルホニルである；

そして

$R^2$  及び  $R^3$  は独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-6}$ -アルキル)アミノ、アシル及びアミノカルボニルから選ばれる。}

30

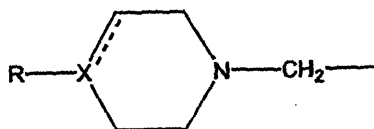
で表わされる 4 - , 5 - , 6 - 又は 7 - メチレン置換されたインドール誘導体又はその薬学的許容し得る酸付加塩。

## 【請求項 2】

該インドールがインドールの 5 - 位又は 6 - 位、特に 5 - 位を介して基

40

## 【化 2】



に結合する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

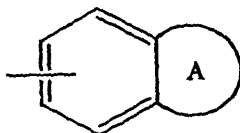
R が場合により置換されたフェニルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

50

## 【請求項 4】

R が式

## 【化 3】



(式中、Aは場合により置換された、飽和又は不飽和ヘテロ環状環であり、この環はN、O及びSから選ばれたヘテロ原子1又は2個を有することができる。)で表わされる基である、請求項1又は2記載の化合物。

10

## 【請求項 5】

Rが場合により置換されたインドリル又はメチレンジオキシ基によって置換されたフェニルである、請求項4記載の化合物。

## 【請求項 6】

XがNである、請求項1又は2記載の化合物。

## 【請求項 7】

XがCであり、点線が結合である、請求項1又は2記載の化合物。

## 【請求項 8】

XがCHであり、点線が結合ではない、請求項1又は2記載の化合物。

20

## 【請求項 9】

フェニルRが場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、ヒドロキシ及びメチレンジオキシ基から選ばれた置換基によって1回以上置換されている、請求項3記載の化合物。

## 【請求項 10】

基Rが場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ及びヒドロキシから選ばれた置換基によって1回以上置換されている、請求項4記載の化合物。

## 【請求項 11】

5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

30

5 - [ [ 4 - ( 5 - インドリル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

6 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

40

6 - [ [ 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

5 - [ [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

50

- 5 - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - プロモフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - インドフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ ( 4 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソ - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール

10

20

30

又はこれらの薬学的に許容し得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載された化合物を治療上有効な量で 1 種以上の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調製物。

【請求項 1 3】

精神病、統合失調症の陽性症状、認識障害、ADHD の治療に及び L - ドーパでのパーキンソン病の治療の結果として生じる運動障害の治療に有用である薬剤の製造に請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載された化合物を使用する方法。

【請求項 1 4】

統合失調症の陽性症状、その他の精神病、認識障害を治療する方法において、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 つに記載された化合物の治療上許容し得る量を投与することを特徴とする、上記治療方法。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、ドパミン D<sub>4</sub> レセプターに対する親和性を有する新規の 4 - , 5 - , 6 - 及び 7 - インドール誘導体類に関する。この化合物は特定の精神医学及び神経障害、特に精神病の治療に有用である。

【0002】

発明の背景

50

ドパミンD<sub>4</sub> レセプターは神経弛緩薬の抗精神作用に関与すると考えられるレセプターのドパミンD<sub>2</sub> サブファミリーに属する。D<sub>2</sub> レセプターの拮抗作用を経てその作用を主として及ぼす神経弛緩薬の副作用が脳の線条体域でのD<sub>2</sub> レセプターの拮抗作用に起因することは知られている。しかしドパミンD<sub>4</sub> レセプターは、主として線条体以外の脳領域に発見され、ドパミンD<sub>4</sub> レセプターの選択的アンタゴニストが錐体外路副作用を欠いているであろうと示唆させる。これはD<sub>2</sub> レセプター比べてD<sub>4</sub> レセプターに対して高い親和性を発揮し、錐体外路の副作用のない抗精神薬クロザピン(clozapine)によって明らかである(Van Tol等, Nature 1991, 350, 610; Hadley Medicinal Research Reviews 1996, 16, 507-526 及び Sanner Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 383-393)。

10

## 【0003】

選択的D<sub>4</sub> レセプターアンタゴニスト(L-745、879及びU-101958)であると主張された多くのD<sub>4</sub> リガンドは抗精神性効果を有すると示されてきた(Mansbach等、Psychopharmacology 1998, 135, 194-200)。しかし最近これらの化合物が種々のインピトロ有効性検定法で半D<sub>4</sub> レセプターアゴニストであると報告された(Gazi等 Br. J. Pharmacol. 1998, 124, 889-896及びGazi等 Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613-620)。更に、有効な抗精神薬であるクロゼピンがサイレントD<sub>4</sub> アンタゴニストであると示された(Gazi等 Br. J. Pharmacol. 1999, 128, 613-620)。

20

## 【0004】

結論として、半D<sub>4</sub> レセプターアゴニスト又はアンタゴニストであるD<sub>4</sub> リガンドは精神病に対する有益な効果を有する。

## 【0005】

ドパミンD<sub>4</sub> アンタゴニストは認識欠損の治療に有用であることができる(Jentsch等、Psychopharmacology 1999, 142, 78-84)。

## 【0006】

また選択的ドパミンD<sub>4</sub> アンタゴニストはL-ドーパでのパーキンソン病の治療の結果として生じる運動障害を減少させるのに有用であると示唆された(Tahar等, Eur. J. Pharmacol. 2000, 399, 183-186)。

30

## 【0007】

更に、注意欠陥多動性障害の“本質的に不注意な(primarily inattentive)”サブタイプとドパミンD<sub>4</sub> レセプターをコードする遺伝子中で縦列の重複多型の間の遺伝的関連に関する証拠は公表された(McCracken等、Mol. Psychiatry 2000, 5, 531-536)。これはドパミンD<sub>4</sub> レセプターと注意欠陥多動性障害の間の連結を明らかに示し、このレセプターに作用するリガンドはこの特定の障害の治療に有用であることができる。

## 【0008】

したがって、ドパミンD<sub>4</sub> レセプターリガンドは、精神病、統合失調症の陽性症状、認識障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)及びL-ドーパでのパーキンソン病の治療の結果として生じる運動障害の治療に有効な薬剤である。

40

## 【0009】

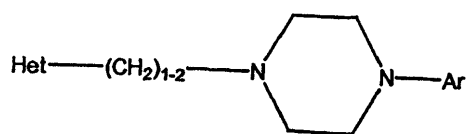
特に、本発明の化合物は錐体外路の副作用を誘発することなく統合失調症の陽性症状の治療に有効であると考えられる。

## 【0010】

一般式

## 【0011】

## 【化4】



## 【0012】

(式中、Hetは3-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、2-ベンズイミダゾリル、3-インダゾリル、2-インドリル、3-インドリル、3-ベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、3-フロ[2,3-b]ピリジニル及び3-ベンゾフラニルであり、Arは場合により置換されたフェニル又はヘテロアリールである。) 10

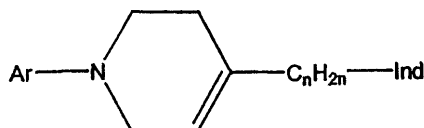
によって示すことができる多くのドパミンD<sub>4</sub>リガンドは、国際特許出願(WO)第94/20459号明細書、国際特許出願(WO)第94/20497号明細書、国際特許出願(WO)第94/22839号明細書、国際特許出願(WO)第94/21630号明細書、国際特許出願(WO)第94/24105号明細書、国際特許出願(WO)第99/09025号明細書、国際特許出願(WO)第95/29911号明細書、国際特許出願(WO)第96/25414号明細書、米国特許第5,700,802号明細書及びJ. Med. Chem. 1996, 39(19)、1941-2に記載されている。

## 【0013】

欧州特許第164633号は、式

## 【0014】

## 【化5】



## 【0015】

(式中、Arは場合により置換されたフェニル又はチエニルであり、nは2-4であり、Indは場合により置換された4-インドリルである。) 30

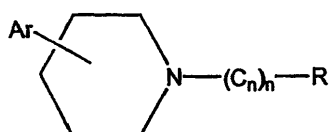
で表わされる化合物に関する。これらの化合物は線条体レセプターに対するドパミンアゴニスト及びアンタゴニストの結合を阻害し、そして鎮静作用、精神安定作用、抗鬱作用、神経弛緩作用、鎮痛作用及び抗高血圧作用を有すると言及されている。この特許出願には、何ら生物学的テスト結果が開示されていない。

## 【0016】

欧州特許第372667号は、式

## 【0017】

## 【化6】



## 【0018】

(式中、Arは2-メトキシフェニル又は1-ナフチルであり、nは2-4であり、Rは種々のヘテロ環状環、たとえば5-オキシインドールである。) 40

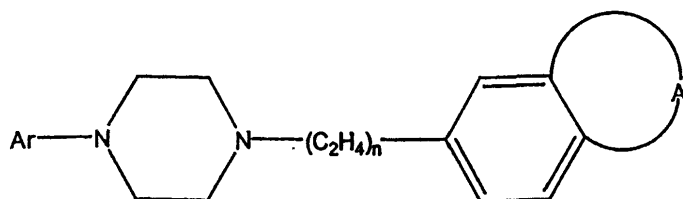
で表わされる化合物に関する。これらの化合物は神経弛緩活性を有すると言及され、そしてドパミンD<sub>2</sub>レセプターに結合する化合物の能力を示すデータがこの特許出願に開示されている。 50

【0019】

欧州特許第0281309号明細書には、式

【0020】

【化7】



10

【0021】

(式中、Aはこれが結合するフェニルと一緒にキノリル、2-ヒドロキシキノリル、ベンゾチアゾリル、2-アミノベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、3-ヒドロキシインダゾリル、インドリル等を形成し、そしてArは場合により置換されたナフチル、キノリル、イソキノリル、インドリル等である。)

で表わされる特定のピペラジニル-ヘテロ環状化合物(特にnは1又は2である。)が記載されている。これらの化合物は精神病の治療に有用であると言及され、そしてその作用メカニズムはドパミン $D_2$ レセプター、セロトニン $5-HT_{2A}$ -レセプター及びアルファ-アドレナリン作動性レセプターのモジュレーションを主に介している(J. Med. Chem. 1996, 39, pp. 143-148)。

20

【0022】

本発明によれば、選択性ドパミン $D_4$ リガンドである化合物の新規グループを提供する。

【0023】

発明の要旨

本発明の目的はドパミン $D_4$ レセプターで半アゴニスト又はアンタゴニストである化合物を提供することにある。

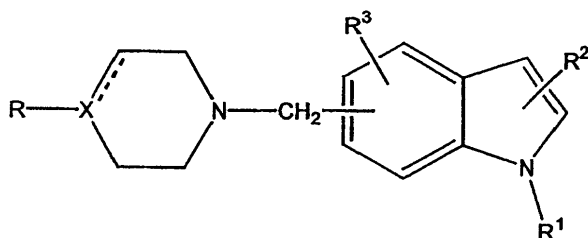
【0024】

したがって、本発明は式I

30

【0025】

【化8】



(I)

40

【0026】

{ 式中、

Rはアリール又はヘテロアリールであり、このアリール又はヘテロアリール基はハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル及び $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-6}$ -アルキル)アミノ、アシル、アミノカルボニル及びメチレンジオキシ基から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい；

50

XはN、C又はCHであり、但しXがCである場合、点線は結合を示し、そしてXがN又はCHである場合、結合でない；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、アリール、アリール-C<sub>1-6</sub>-アルキル、アシル、チオアシル、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル又はアリールスルホニルである；

そして

R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は独立して水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル、アミノ、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)アミノ、アシル

及びアミノカルボニルから選ばれる。}

で表わされる4-、5-、6-又は7-メチレン置換されたインドール誘導体又はその薬学的許容し得る酸付加塩に関する。

【0027】

本発明の好ましい化合物は

5-[ [4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(5-インドリル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-フェニルピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

6-[ [4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

6-[ [4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-ブromoフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-インドフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

5-[ [4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-1H-インドール、

10

20

30

40

50

- 5 - [ [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 5 - [ [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、  
 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、  
 6 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、  
 5 - [ [ ( 4 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソ - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール
- 又はこれらの薬学的に許容し得る塩から選ばれた化合物である。

10

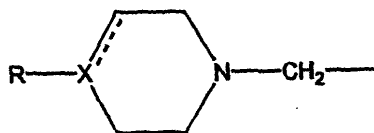
20

【 0 0 2 8 】

ある実施態様において、本発明は該インドールがインドールの 5 - 位又は 6 - 位、特に 5 - 位を介して基

【 0 0 2 9 】

【 化 9 】



30

【 0 0 3 0 】

に結合する化合物に関する。

【 0 0 3 1 】

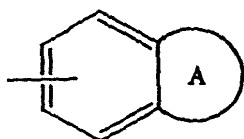
別の実施態様において、本発明は R が場合により置換されたフェニルである化合物に関する。

【 0 0 3 2 】

別の特定の実施態様において、本発明は R が式

【 0 0 3 3 】

【 化 1 0 】



40

【 0 0 3 4 】

( 式中、 A は場合により置換された、飽和又は不飽和ヘテロ環状環であり、この環は N , O 及び S から選ばれたヘテロ原子 1 又は 2 個を有することができる。 ) で表わされる基である化合物に関する。置換基は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>2</sub> - 6 - アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 - アルキニル、C<sub>3</sub> - 8 - シクロアルキル、C<sub>3</sub> -

50

8 - シクロアルキル -  $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ、 $C_{1-6}$  - アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  - アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル、 $C_{1-6}$  - アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$  - アルキルアミノ、ジ - ( $C_{1-6}$  - アルキル) アミノ、アシル及びアミノカルボニルから選ばれた 1 個以上の置換基であることができる。

【0035】

本発明の特定の実施態様において、R は場合により置換されたインドリル又はメチレンジオキシ基によって置換されたフェニルである。

【0036】

別の特定の実施態様において、R は場合により置換された 5 - 又は 6 - インドリルである化合物に関する。 10

【0037】

本発明は特に X が N であり、点線は結合でない化合物である。

【0038】

本発明の化合物はまた X が C であり、点線が結合である化合物を含む。

【0039】

本発明は X が CH であり、点線が結合ではない化合物も含む。

【0040】

別の実施態様において、本発明は R が場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ、ヒドロキシ及びメチレンジオキシ基から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されたフェニルである化合物に関する。 20

【0041】

その他の実施態様において、本発明は R が場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{1-6}$  - アルコキシ及びヒドロキシから選ばれた置換基によって 1 回以上置換されたインドリルである化合物に関する。

【0042】

本発明の化合物は、ドパミン  $D_4$  レセプターで半アゴニスト又はアンタゴニストである。

【0043】

したがって、本発明の化合物は精神病、統合失調症の陽性症状、認識障害、ADHD の治療に及び L - ドーパでのパーキンソン病の治療の結果として生じる運動障害の治療に有用であると考えられる。 30

【0044】

特に、本発明の化合物は錐体外路の副作用を誘発することなく統合失調症の陽性症状の治療に有用であると考えられる。

【0045】

したがって、もう一つの観点で、本発明は上記定義した通りの式 I で表わされる化合物少なくとも 1 種又はその薬学的に許容し得る塩を治療上有効な量で及び 1 種以上の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と組み合わせで含有する薬学的調製物を提供する。

【0046】

別の観点で、本発明は上記定義した通りの式 I で表わされる化合物又はその酸付加塩を上記障害の治療用薬学的調合物の製造に使用する方法を提供する。 40

【0047】

発明の詳細な説明

一般式 I の化合物のいくつかは、その光学的異性体として存在し、このような光学的異性体も本発明に含まれる。

【0048】

用語 " $C_{1-6}$  - アルキル" は、炭素原子 1 ~ 6 個を有する分枝状又は非分枝状アルキル基、たとえばメチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、2 - メチル - 2 - プロピル及び 2 - メチル - 1 - プロピルを示す。 50

## 【0049】

同様に、用語“ $C_{2-6}$ -アルケニル及び $C_{2-6}$ -アルキニル”夫々は、1個の二重結合及び三重結合夫々を含めて、炭素原子2~6個を有する基、たとえばエテニル、プロペニル、ブテニル、エチニル、プロピニル及びブチニルを示す。

## 【0050】

用語“ $C_{3-8}$ -シクロアルキル”は、 $C$ -原子3~8個を有する単環状又は二環状炭素環、たとえばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を示す。

## 【0051】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

## 【0052】

ここで使用されるように、用語“アシル”はホルミル基、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基、アリアル- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル基、 $C_{3-8}$ -シクロアルキルカルボニル基又は $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル基を示し、用語“チオアシル”はカルボニル基がチオカルボニル基で置き換えられた対応するアシル基である。

## 【0053】

用語“ $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルカルボニル等”はアルキル基が上述の $C_{1-6}$ -アルキルである基を示し、そして $C_{1-6}$ -アルキル基及び $C_{3-8}$ -シクロアルキル基は上記定義した通りである。

## 【0054】

用語“アリアル”は炭素環状芳香族基、たとえばフェニル、ナフチル、特にフェニルを示す。

## 【0055】

用語“ヘテロアリアル”は5員の単環状環、たとえば1H-テトラゾリル、3H-1,2,3-オキサチアゾリル、3H-1,2,4-オキサチアゾリル、3H-1,2,5-オキサチアゾリル、1,3,2-オキサチアゾリル、1,3,4-オキサチアゾリル、1,4,2-オキサチアゾリル、3H-1,2,4-ジオキサゾリル、1,3,2-ジオキサゾリル、1,4,2-ジオキサゾリル、3H-1,2,3-ジチアゾリル、3H-1,2,4-ジチアゾリル、1,3,2-ジチアゾリル、1,4,2-ジチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、1H-イミダゾリル、1H-ピラゾリル、1H-ピロリル、フラニル、チエニル、1H-ペンタゾール、6員の単環状環、たとえば1,2,3-オキサチアジニル、1,2,4-オキサチアジニル、1,2,5-オキサチアジニル、4H-1,3,5-オキサチアジニル、1,4,2-オキサチアジニル、1,4,3-オキサチアジニル、1,2,3-ジオキサジニル、1,2,4-ジオキサジニル、4H-1,3,2-ジオキサジニル、4H-1,3,5-ジオキサジニル、1,4,2-ジオキサジニル、2H-1,5,2-ジオキサジニル、1,2,3-ジチアジニル、1,2,4-ジチアジニル、4H-1,3,2-ジチアジニル、4H-1,3,5-ジチアジニル、1,4,2-ジチアジニル、2H-1,5,2-ジチアジニル、2H-1,2,3-オキサジアジニル、2H-1,2,4-オキサジアジニル、2H-1,2,5-オキサジアジニル、2H-1,3,4-オキサジアジニル、2H-1,3,5-オキサジアジニル、2H-1,2,3-チアジアジニル、2H-1,2,4-チアジアジニル、2H-1,2,5-チアジアジニル、2H-1,2,6-チアジアジニル、2H-1,3,4-チアジアジニル、2H-1,3,5-チアジアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、2H-1,2-オキサジニル、2H-1,3-オキサジニル、2H-1,4-オキサジニル、2H-

10

20

30

40

50

1, 2 - チアジニル、2 H - 1, 3 - チアジニル、2 H - 1, 4 - チアジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピリジル、2 H - ピラニル、2 H - チイニル、又は二環状環、たとえば 3 H - 1, 2, 3 - ベンゾオキサチアゾリル、1, 3, 2 - ベンゾジオキサゾリル、3 H - 1, 2, 3 - ベンゾジチアゾリル、1, 3, 2 - ベンゾジチアゾリル、ベンズフラザニル、1, 2, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、1, 2, 3 - ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾリル、1 H - ベンゾトリアゾリル、1, 2 - ベンズイソオキサゾリル、2, 1 - ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2 - ベンズイソチアゾリル、2, 1 - ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、1 H - ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、3 H - 1, 2 - ベンゾオキサチオリル、1, 3 - ベンゾオキサチオリル、3 H - 2, 1 - ベンゾオキサチオリル、3 H - 1, 2 - ベンゾジオキソリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、3 H - 1, 2 - ベンゾジチオリル、1, 3 - ベンゾジチオリル、1 H - インドリル、2 H - イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、1 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾチエニル、1 H - 2, 1 - ベンゾオキサジニル、1 H - 2, 3 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 2 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 3 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジニル、1 H - 2, 1 - ベンゾチアジニル、1 H - 2, 3 - ベンゾチアジニル、2 H - 1, 2 - ベンゾチアジニル、2 H - 1, 3 - ベンゾチアジニル、2 H - 1, 4 - ベンゾチアジニル、2 H - 3, 1 - ベンゾチアジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリル、1 H - 2 - ベンゾピラニル、2 H - 1 - ベンゾピラニル、1 H - 2 - ベンゾチオピラニル又は 2 H - 1 - ベンゾチオピラニルを示す。

10

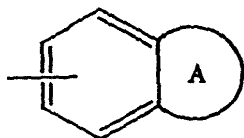
20

【0056】

特定の実施態様において、本発明は R が式

【0057】

【化11】



30

【0058】

(式中、Aは場合により置換された、飽和又は不飽和ヘテロ環状環であり、この環はN、O及びSから選ばれたヘテロ原子1又は2個を有することができる。)で表わされる基である上記化合物に関する。この式はたとえば上記羅列した二環状環を包含する。Aの置換基は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルホニル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-6}$ -アルキル)アミノ、アシル及びアミノカルボニルから選ばれた1個以上の置換基であることができる。

40

【0059】

本発明の化合物の付加塩は、非毒性酸を用いて生じた薬学的に許容し得る塩である。このような有機酸塩の例は、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、シュウ酸、ビス-メチレンサリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデルリン酸、ケイヒ酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ-安息香酸、グルタミン酸、ペンゼンスルホン酸及びテオフィリン酢酸、並びに8-ハロテオフィリン、たとえば8-ブロモ-テオフィリ

50

ンとの塩である。このような無機酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸との塩である。

【0060】

本発明の薬学的調製物又は本発明に従って製造された調製物を、すべての適する方法で、たとえば錠剤、カプセル、粉末、シロップ等の形で経口で又は注射用溶液の形で腸管外に投与することができる。この様な調製物を製造するために、従来知られている方法を使用することができる。すべての薬学適に許容し得るキャリアー、希釈剤、賦形剤又は通常従来使用される他の添加物を使用することができる。

【0061】

本発明の化合物を約0.01~100mgの量でこの化合物を含有する単位投薬形で投与するが有利である。

10

【0062】

一日の総薬用量は、通常本発明の有効物質約0.05~500mg、もっとも好ましくは約0.1~50mgの範囲である。

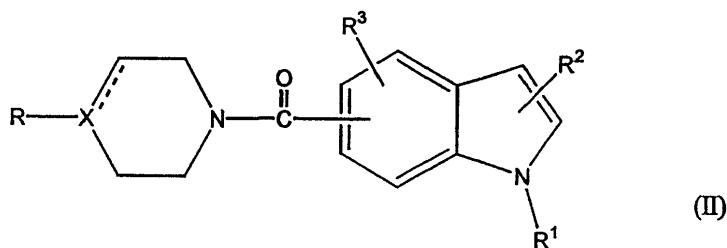
【0063】

本発明の化合物は次のように製造することができる：

a) 式 I I

【0064】

【化12】



20

【0065】

(式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X及び点線は上記定義した通りである。)

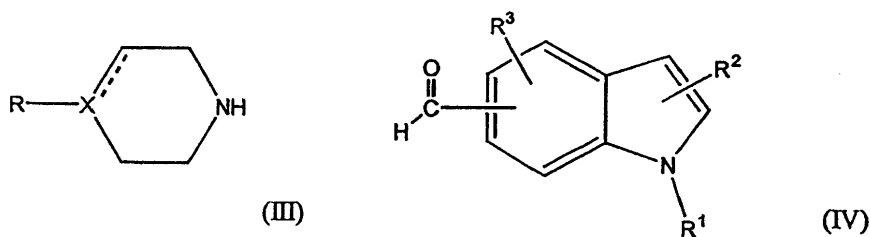
で表わされる化合物のアミド基を還元する。

30

b) 式 I I I で表わされるアミンを式 I V で表わされるアルデヒドで還元アルキル化する。

【0066】

【化13】



40

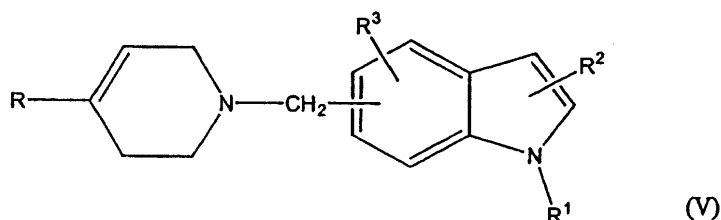
【0067】

(式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X及び点線は上記定義した通りである。)

c) 式 V で表わされる誘導体中のテトラヒドロピリジニル環の二重結合を還元する。

【0068】

【化14】



## 【0069】

(式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X及び点線は上記定義した通りである。)

方法a)による還元は、不活性有機溶剤、たとえばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン中でアラン又は水素化リチウムアルミニウムの存在下に0 から還流温度で行われるのが好ましい。式(II)で表わされる出発化合物は、一般にカルボン酸クロライド、活性化されたエステルを経る標準法によって又はカップリング剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドと組み合わせてカルボン酸の使用によって式(III)で表わされるアミンを適度に置換されたインドリルカルボン酸とカップリングさせることによって製造される。式(III)で表わされるアミンは市場で入手することができるか又は標準の文献法によって製造することができる(たとえばJ. Med. Chem. 1991, 34, 2014-2023; J. Med. Chem. 1998, 41, 658-667 参照)。3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類及び3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1H-インドール類の合成は文献に記載されている(欧州特許公開第465398号公報参照)。

## 【0070】

方法b)による還元は、標準のワンポット(one-pot)処理、たとえば式(III)で表わされるアミン及び式(IV)で表わされるアルデヒドの還元アミノ化によって行われる。式(IV)で表わされる出発化合物及び適度に置換されたインドリルカルボン酸は市場で入手することができるか又は文献に又は標準方法に記載された方法、たとえばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New Yorkによって、すなわち反応条件、たとえば公知であり、このような反応に適する反応条件下で合成することができる。

## 【0071】

方法c)の二重結合の還元を、パル(Parr)装置中で低圧(<3気圧)で接触水素化によって又は不活性溶剤、たとえばテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン又はジエチルエーテル中でトリフルオロ酢酸中のNaBH<sub>4</sub>からその場で製造される還元剤、たとえばジボラン又はヒドロホウ素誘導体を用いて一般に実施する。

## 【0072】

実施例

融点(Mp)は、Buechi SMP-20装置で測定され、補正されていない。

## 【0073】

分析LC-MSデータはIon Spray source及びShimadzu LC-8A/S LC-10A LCシステムを備えたPE Sciex API 150EX装置上で得られる。LC条件(粒子サイズ3.5µmを有するC18カラム4.6mm×30mm)は2ml/分で4分間で水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸(90:10:0.05)ないし水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸(10:90:0.03)の線状勾配溶離である。純度はUVトレース(254nm)の積分によって測定される。保持時間R<sub>t</sub>は分で表わされる。

## 【0074】

マススペクトルは分子量情報を提供する変更スキャン法(an alternating s

can method) によって得られる。分子イオン、 $MH^+$ 、は低オリフィス電圧 (5 - 20 V) で得られ、そして高オリフィス電圧 (100 - 200 V) でフラグメンテーションが得られる。

【0075】

分取 LC - MS 分離を同一装置で実施する。LC 条件 (粒子サイズ 5  $\mu m$  を有する C18 カラム 20 x 50 mm) は 22.7 ml / 分で 7 分間で水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (80 : 20 : 0.05) ないし水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (5 : 95 : 0.03) の線状勾配溶離である。分画コレクションは分流 MS 検出 (split-flow MS detection) によって行う。

【0076】

<sup>1</sup>H NMR スペクトルを 500.13 MHz で Bruker Advance DRX 500 装置で又は 250.13 MHz で Bruker AC 250 装置で記録する。重水素化クロロホルム (99.8% D) 又はジメチルスルホキシド (99.9% D) を、溶剤として使用する。TMS を内部基準スタンダードとして使用する。化学シフトを ppm - 値で表現する。次の略号を NMR シグナルの多重度について使用する: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、qu = 五重線、h = 七重線、dd = 二重二重線、dt = 二重三重線、dq = 二重四重線、tt = 三重の三重線、m = 多重線。酸性プロトンに相当する NMR シグナルは、一般に省略される。カラムクロマトグラフィーに対して、タイプ Kieselgel 60 のシリカゲル、ASTM 230 - 400 メッシュを使用する。イオン交換クロマトグラフィーに対して (SCX、1 g、Varian Mega Bond Elut (R), Chrompack cat. no. 220776) を使用する。SCX - カラムの使用の前に、メタノール中の 10% 酢酸溶液 (3 ml) を用いて前調整する。

10

20

【0077】

例

1a, 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール

インドール - 5 - カルボン酸 (1.62 g) を乾燥 THF (20 ml) に溶解させる。カルボニルジイミダゾール (1.62 g) を添加し、混合物を室温で 60 分間攪拌する。乾燥 THF (20 ml) に溶解された 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン (1.9 g) を 1 回で添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌する。溶剤を減圧で除去し、残存する固体を EtOAc (400 ml) に溶解させ、10% 炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml)、1 M 酢酸 (100 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧で蒸発させて白色固体 (2.3 g) を生じる。固体は乾燥 THF (40 ml) に溶解させ、ついで THF 中にアランを有する冷却された溶液 (乾燥 THF 20 ml 中に水素化リチウムアルミニウム 0.47 g を有する懸濁液に濃硫酸 0.6 g を慎重に添加して製造される。) に滴加する。混合物を 15 で 2 時間攪拌する。水 (1 ml)、濃 NaOH (0.5 ml) 及び水 (2 ml) の添加によって急冷する。白色沈殿を濾過によって除去し、THF を減圧で蒸発させ、白色固体として生成物を生じる。MeCN から再結晶して 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] インドール 1.8 g が白色結晶として生じる。融点 175 - 176。分析計算値 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>) : C : 70.04、H : 6.19、N : 12.90 ; 測定値 C : 69.94、H : 6.25、N : 12.90。

30

40

【0078】

【外 1】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.10 (m, 4H);

3.40 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H).

50

【 0 0 7 9 】

次の化合物を同様な方法で製造する：

1 b、5 - [ [ 4 - ( 5 - インドリル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

【 0 0 8 0 】

【 外 2 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.00 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 6.25 (s, 1H), 6.45 (s, 1H);  
6.85 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.20 (m, 3H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 10.80  
(s, 1H); 11.00 (s, 1H).

10

【 0 0 8 1 】

1 c、5 - [ [ 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

【 0 0 8 2 】

【 外 3 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.60 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H);  
6.80 (d, 2H); 6.90 (m, 2H), 6.95 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (m, 1H), 11.00 (s, 1H).

20

【 0 0 8 3 】

1 d、5 - [ [ 4 - フェニルピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

【 0 0 8 4 】

【 外 4 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.60 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.35 (s, 1H); 6.75 (m, 1H);  
6.90 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.15 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

【 0 0 8 5 】

1 e、5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

30

【 0 0 8 6 】

【 外 5 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.45 (m, 2H); 2.65 (m, 2H), 3.05 (m, 2H); 3.60 (s, 2H); 6.20 (m, 1H),  
6.40 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.40-7.50 (m, 3H); 11.00 (s, 1H).

【 0 0 8 7 】

1 f、6 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

40

【 0 0 8 8 】

【 外 6 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H);  
7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

【 0 0 8 9 】

1 g、6 - [ [ 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、

【 0 0 9 0 】

50

【外 7】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.00 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H);  
6.80 (d, 2H); 6.90 (m, 2H), 6.95 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (m, 1H), 11.00 (s, 1H).

【0091】

1 h, 5 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H  
- インドール、

【0092】

【外 8】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.60 (m, 2H); 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.50 (s, 2H),  
6.40 (s, 1H); 7.10 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.45 (m, 1H); 11.00 (s, 1H).

10

【0093】

1 i, 6 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - 1 - メチル  
- 1 H - インドール、

【0094】

【外 9】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H), 6.40 (s, 1H);  
6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

20

【0095】

1 j, 6 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 1 H - イ  
ンドール、

【0096】

【外 10】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.60 (m, 2H); 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.50 (s, 2H),  
6.40 (s, 1H); 6.95 (d, 1H), 7.10 (m, 2H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.45 (m, 1H); 11.00 (s, 1H).

30

【0097】

1 k, 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - 1 - メチル  
- 1 H - インドール、

【0098】

【外 11】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H), 6.40 (s, 1H);  
6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 11.00 (s,  
1H).

40

【0099】

1 l, 5 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 1 H - イン  
ドール、

【0100】

【外 12】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

【 0 1 0 1 】

次の化合物を本発明にしたがって製造する：

- 5 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - インドフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - メチルフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、
- 6 - [ [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 - メチル - 1 H - インドール、
- 5 - [ [ ( 4 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソ - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] - 1 H - インドール

薬理試験

本発明の化合物を十分に認識され、信頼のあるテストで試験する。そのテストは下記の通りである：

$D_{4.2}$  レセプターへの  $^3\text{H}$  - YM - 09151 - 2 の結合阻害

この方法によって CHO - 細胞中で発現されるヒトクローン化されたドパミン  $D_{4.2}$

レセプターの膜への [  $^3\text{H}$  ] - YM - 09151 - 2 ( 0 . 06 nM ) の結合が薬剤で

10

20

30

40

50

阻害されることを試験管内で測定する。この方法は N E N L i f e S c i e n c e P r o d u c t s , I n c . , t e c h n i c a l d a t a c e r t i f i c a t e P C 2 5 3 3 - 1 0 / 9 6 からの変法である。

## 【0102】

D<sub>2</sub> レセプターへの [<sup>3</sup>H] - スピペロンの結合阻害

本発明の化合物を、Hyttel等、J. Neurochem. 1985, 44, 1615の方法によってD<sub>2</sub> レセプターへの [<sup>3</sup>H] - スピペロンの結合を阻害する能力を測定することによってドパミンD<sub>2</sub> レセプターに対する親和性に関して試験する。

## 【0103】

テスト結果を次表1に示す。

10

## 【0104】

表1:

## 【0105】

## 【表1】

レセプター	D <sub>2</sub> レセプター IC50 (nM)	D <sub>4</sub> レセプター IC50 (nM)
1a	1700	7.5
1b	1000	< 50/89
1c	>10000	25
1d	940	31
1e	190	1.4
1f	>10000	
1g	>10000	9.1

20

## 【0106】

テストされた化合物はドパミンD<sub>4</sub> レセプターへのトリチウム化されたYM - 0915 1 - 2の結合を阻害するのに有効であることが分かった。

30

## 【0107】

これらの化合物はGazi等、British Journal of Pharmacology 1999, 128, 613 - 620によって記載されたファンクショナルアッセイ (functional assay) で試験する。このテストで、化合物がドパミンD<sub>4</sub> レセプターで半アゴニスト又はアンタゴニストであることが分かった。

## 【0108】

これらの化合物はドパミンD<sub>2</sub> レセプターに対して実質上全く親和性を有しないか又は弱い親和性しか有さないことが分かった。

## 【0109】

したがって、本発明の化合物は精神病、統合失調症の陰性又は陽性症状、認識障害、ADHDの治療に及びL - ドーパでのパーキンソン病の治療の結果として生じる運動障害の治療に有用であるとみなされる。

40

## 【0110】

特に本発明の化合物は錐体外路の副作用を誘発することなく統合失調症の陰性又は陽性症状の治療に有用であるとみなされる。

## 【0111】

調合物例

本発明の薬学的調合物を常法で製造する。

## 【0112】

50

例：錠剤を、有効成分と慣用の賦形剤及び（又は）希釈剤と混合し、次いで混合物を通常の打錠機で圧縮して製造する。賦形剤又は希釈剤の例：コーンスターチ、ジャガイモでんぷん、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖、ガム等々。たとえば着色、着香、保存等の目的に常に使用されるすべての他の賦形剤又は添加物を使用することができるが、これらは有効成分と適合する。

## 【0113】

注射用溶液は、有効成分及び可能な添加物を注射用溶剤、好ましくは滅菌水の一部中に溶解し、所望の容量に溶液を調整し、溶液を滅菌し、適するアンプル又はガラスビンに充填することによって製造する。通常使用される適する添加物、たとえば張度剤（tonicity）、保存剤、酸化防止剤等々が添加される。

10

## 【0114】

本発明の調合物の典型的な処方例は下記の通りである：

1) 遊離塩基として算出された本発明の化合物 5.0 mg を含有する錠剤：

化合物 1 a 又は 1 b	5.0 mg	
乳糖	60 mg	
トウモロコシデンプン	30 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4 mg	
微晶質セルロース	19.2 mg	
クロスカメロースナトリウムタイプ A	2.4 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.84 mg	20

2) 遊離塩基として算出された本発明の化合物 0.5 mg を含有する錠剤：

化合物 1 a 又は 1 b	0.5 mg	
乳糖	46.9 mg	
トウモロコシデンプン	23.5 mg	
ポビドン	1.8 mg	
微晶質セルロース	14.4 mg	
クロスカメロースナトリウムタイプ A	1.8 mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.63 mg	

3) 1 ml あたり下記化合物を含有するシロップ：

化合物 1 a 又は 1 b	25 mg	30
ソルビトール	500 mg	
ヒドロキシプロピルセルロース	15 mg	
グリセロール	50 mg	
メチル - パラベン	1 mg	
プロピル - パラベン	0.1 mg	
エタノール	0.005 ml	
フレーバー	0.05 mg	
サッカリンナトリウム	0.5 mg	
水	全量 1 ml	

4) 1 ml あたり下記化合物を含有する注射用溶液：

化合物 1 a 又は 1 b	0.5 mg	40
ソルビトール	5.1 mg	
酢酸	0.05 mg	
サッカリンナトリウム	0.5 mg	
水	全量 1 ml	

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/16349 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 401/14, A61K 31/4045, A61P 25/06, C07D 403/14, A61K 31/4523, A61P 25/18, 25/28
- (21) International Application Number: PCT/DK01/00547
- (22) International Filing Date: 17 August 2001 (17.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: PA 2000 01229 18 August 2000 (18.08.2000) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK], Outilavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BANG-ANDERSEN, Benny [DK/DK], Ægirsgade 50, 2th, DK-2200 Copenhagen N (DK). KEHLER, Jan [DK/DK], Nymøllevvej 28, DK-2800 Kgs. Lyngby (DK).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



(54) Title: 4-, 5-, 6- AND 7-INDOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to 4-, 5-, 6- or 7-methylene substituted indolyl derivatives of Formula 1, wherein R is aryl or heteroaryl, where said aryl or heteroaryl groups may be substituted one or more times with a substituent selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl) amino, acyl, aminocarbonyl and a methylene dioxy group; X is N, C or CH, provided that the dotted line indicates a bond when X is C and no bond when X is N or CH; R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, acyl, thioacyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or arylsulfonyl; and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl. The compounds of the invention are selective dopamine D<sub>2</sub> ligands.

WO 02/16349 A1

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

**4-,5-,6- and 7-Indole derivatives useful for the treatment of CNS disorders****Field of the Invention**

5 The present invention relates to a novel class of 4-, 5-, 6- and 7-indole derivatives having affinity for the dopamine D<sub>4</sub> receptor. The compounds are useful in the treatment of certain psychiatric and neurologic disorders, in particular psychoses.

**Background of the Invention.**

10 Dopamine D<sub>4</sub> receptors belong to the dopamine D<sub>2</sub> subfamily of receptors, which is considered to be responsible for the antipsychotic effects of neuroleptics. The side effects of neuroleptic drugs which primarily exert their effect via antagonism of D<sub>2</sub> receptors are known to be due to D<sub>2</sub> receptor antagonism in the striatal regions of the brain. However,  
15 dopamine D<sub>4</sub> receptors are primarily located in areas of the brain other than striatum, suggesting that selective antagonists of the dopamine D<sub>4</sub> receptor will be devoid of extrapyramidal side effects. This is illustrated by the antipsychotic clozapine which exerts higher affinity for D<sub>4</sub> than D<sub>2</sub> receptors and is lacking extrapyramidal side effects (Van Tol et al. *Nature* 1991, 350, 610; Hadley *Medicinal Research Reviews* 1996, 16, 507-526, and  
20 Sanner *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8, 383-393).

A number of D<sub>4</sub> ligands which were postulated to be selective D<sub>4</sub> receptor antagonists (L-745,879 and U-101958) have been shown to possess antipsychotic potential (Mansbach et al. *Psychopharmacology* 1998, 135, 194-200). However, recently it has been reported that  
25 these compounds are partial D<sub>4</sub> receptor agonists in various *in vitro* efficacy assays (Gazi et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 889-896 and Gazi et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620). Furthermore, it was shown that clozapine, which is an effective antipsychotic is a silent D<sub>4</sub> antagonist (Gazi et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620).

30 Consequently, D<sub>4</sub> ligands, which are partial D<sub>4</sub> receptor agonists or antagonists, may have beneficial effects against psychoses.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

2

Dopamine D<sub>4</sub> antagonists may also be useful for the treatment of cognitive deficits (Jentsch et al. *Psychopharmacology* 1999, 142, 78-84).

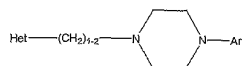
It has also been suggested that selective dopamine D<sub>4</sub> antagonists may be useful to reduce dyskinesia occurring as a result of the treatment of Parkinson's disease with L-dopa (Tahar et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 399, 183-186).

Furthermore, evidence for a genetic association between the "primarily inattentive" subtype of attention deficit hyperactivity disorder and a tandem duplication polymorphism in the gene encoding the dopamine D<sub>4</sub> receptor has been published (McCracken et al. *Mol. Psychiat.* 2000, 5, 531-536). This clearly indicates a link between the dopamine D<sub>4</sub> receptor and attention deficit hyperactivity disorder and ligands affecting this receptor may be useful for the treatment of this particular disorder

Accordingly, dopamine D<sub>4</sub> receptor ligands are potential drugs for the treatment of psychoses, the positive symptoms of schizophrenia, cognitive deficits, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and dyskinesia resulting from treatment of Parkinson's disease with L-Dopa.

In particular, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive symptoms of schizophrenia without inducing extrapyramidal side effects.

A number of dopamine D<sub>4</sub> ligands which can be described by the general formula



25

wherein Het is 3-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 2-benzimidazolyl, 3-indazolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 3-benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 3-furo[2,3-b]pyridinyl and 3-benzofuranyl and Ar is optionally substituted phenyl or heteroaryl, have been described in WO 94/20459,

WO 02/16349

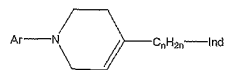
PCT/DK01/00547

3

WO 94/20497, WO 94/22839, WO 94/21630, WO 94/24105, WO 99/09025, WO 95/29911,  
 WO 96/25414, US 5.700.802 and *J. Med. Chem.* **1996**, 39(19), 1941-2.

EP patent application No. 164 633 relates to compounds of the formula

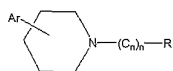
5



wherein Ar is optionally substituted phenyl or thienyl, n is 2-4 and Ind is optionally substituted 4-indolyl. The compounds are said to inhibit binding of dopamin agonists and -antagonists to striatal receptors and to have sedative, tranquilizing, antidepressive neuroleptic, analgetic and antihypertensive effect. The application does not present any biological test results.

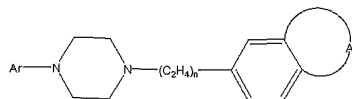
EP patent No. 372 667 relates to compounds having the formula

15



wherein Ar is 2-methoxyphenyl or 1-naphthyl, n is 2-4 and R is various heterocyclic rings, e.g. 5-oxindole. The compounds are said to have neuroleptic activity, and data showing the ability of the compounds to bind to dopamine D<sub>2</sub> receptors are presented in the application.

20 EP patent No. 0 281 309 describes certain piperaziny- heterocyclic compounds of the formula



wherein A together with the phenyl to which it is attached form quinolyl, 2-hydroxyquinolyl, benzothiazolyl, 2-aminobenzothiazolyl, benzisothiazolyl, indazolyl, 3-

25

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

4

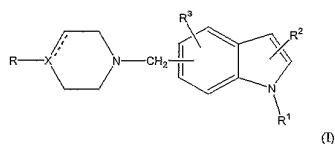
hydroxyindazolyl, indolyl, etc., and Ar is optionally substituted naphthyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, etc. Notably n is 1 or 2. The compounds are said to be useful for the treatment of psychoses and the mechanism of action is primarily via modulation of the dopamine D<sub>2</sub>-receptor, the serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-receptor and the alpha-adrenergic receptor (*J. Med. Chem.* 1996, 39, pp.143-148).

According to the present invention, a novel group of compounds which are selective dopamine D<sub>4</sub> ligands is provided.

#### 10 Summary of the Invention

The object of the present invention is to provide compounds that are partial agonists or antagonists at the dopamine D<sub>4</sub> receptor.

Accordingly, the present invention relates to a 4-, 5-, 6- or 7-methylene substituted indolyl derivative of formula I



wherein R is aryl or heteroaryl, where said aryl and heteroaryl groups may be substituted one or more times with a substituent selected from halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl, aminocarbonyl and a methylene dioxy group;

25 X is N, C or CH; provided that the dotted line indicates a bond when X is C and no bond when X is N or CH;

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

5

R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, acyl, thioacyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or arylsulfonyl; and

- 5 R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl;
- 10 Preferred compounds of the invention are compounds selected from:
- 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(5-indolyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole,  
 5-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-phenylpiperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 15 5-[[4-(4-Chlorophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 6-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole,  
 6-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 5-[[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 20 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(3,4-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 25 5-[[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-iodophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 30 5-[[4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 6-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

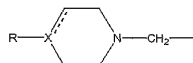
6

- 6-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1*H*-indole  
 6-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1*H*-indole  
 5-[[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

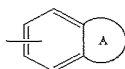
- 10 In one embodiment, the present invention relates to such compounds wherein the indole is attached to the group



via the 5-position or the 6-position of the indole, in particular the 5-position.

- 15 In another embodiment, the present invention relates to such compounds wherein R is optionally substituted phenyl

In another particular embodiment, the invention relates to a compound as above wherein R is a group of formula



20

- wherein A is an optionally substituted, saturated or unsaturated heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from N, O and S. The substituents may be one or more substituents selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl

25

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

7

In a particular embodiment of the invention, R is optionally substituted indolyl or phenyl substituted by a methylene dioxy group.

10 In a further particular another embodiment, the present invention relates to such compounds  
5 wherein R is optionally substituted 5- or 6-indolyl.

The invention includes in particular such compounds wherein X is N and the dotted line is no bond.

10 The compounds according to the invention also include compounds wherein X is C and the dotted line is a bond.

The invention also includes compounds wherein X is CH and the dotted line is no bond.

15 In a further embodiment, the invention relates to compounds wherein R is phenyl which is optionally substituted one or more times with substituents selected from halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, hydroxy and a methylene dioxy group.

20 In another embodiment, the invention relates to compounds wherein R is indolyl which is optionally substituted one or more times with substituents selected from halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy and hydroxy.

The compounds of the invention are partial agonists or antagonist at the dopamine D<sub>4</sub> receptors.

25 Accordingly, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of psychoses, positive symptoms of schizophrenia, cognitive deficits, ADHD and dyskinesia resulting from treatment of Parkinson's disease with L-Dopa.

30 In particular, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive symptoms of schizophrenia without inducing extrapyramidal side effects.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

8

Thus, in another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula I as defined above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof in a therapeutically effective amount and in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

5

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I as defined above or an acid addition salt thereof for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of the above mentioned disorders.

#### 10 Detailed Description of the Invention

The compounds of the general formula I may exist as optical isomers thereof and such optical isomers are also embraced by the invention.

15 The term C<sub>1-6</sub>-alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, such as methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

Similarly, C<sub>2-6</sub>-alkenyl and C<sub>2-6</sub>-alkynyl, respectively, designate such groups having from 20 two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond, respectively, such as ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The term C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

25

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

As used herein, the term acyl refers to a formyl, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkylcarbonyl or a C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl-carbonyl 30 group and the term thioacyl is the corresponding acyl group, in which the carbonyl group is replaced with a thiocarbonyl group.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

9

The terms C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, C<sub>1-6</sub>-alkylcarbonyl, and the like, designate such groups in which the alkyl group is C<sub>1-6</sub> alkyl and C<sub>1-6</sub> alkyl and the C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl group are as defined above.

- 5 The term aryl refers to a carbocyclic aromatic group, such as phenyl or naphthyl, in particular phenyl.

The term heteroaryl refers to 5-membered monocyclic rings such as 1*H*-tetrazolyl, 3*H*-1,2,3-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,4-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,5-oxathiazolyl, 1,3,2-oxathiazolyl, 1,3,4-oxathiazolyl, 1,4,2-oxathiazolyl, 3*H*-1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,4,2-dioxazolyl, 3*H*-1,2,3-dithiazolyl, 3*H*-1,2,4-dithiazolyl, 1,3,2-dithiazolyl, 1,4,2-dithiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1*H*-1,2,3-triazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, 1*H*-imidazolyl, 1*H*-pyrazolyl, 1*H*-pyrrolyl, furanyl, thienyl, 1*H*-pentazole, 6-membered monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxathiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 4*H*-1,3,5-oxathiazinyl, 1,4,2-oxathiazinyl, 1,4,3-oxathiazinyl, 1,2,3-dioxazinyl, 1,2,4-dioxazinyl, 4*H*-1,3,2-dioxazinyl, 4*H*-1,3,5-dioxazinyl, 1,4,2-dioxazinyl, 2*H*-1,5,2-dioxazinyl, 1,2,3-dithiazinyl, 1,2,4-dithiazinyl, 4*H*-1,3,2-dithiazinyl, 4*H*-1,3,5-dithiazinyl, 1,4,2-dithiazinyl, 2*H*-1,5,2-dithiazinyl, 2*H*-1,2,3-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,4-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,5-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,6-oxadiazinyl, 2*H*-1,3,4-oxadiazinyl, 2*H*-1,3,5-oxadiazinyl, 2*H*-1,2,3-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,4-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 2*H*-1,2,6-thiadiazinyl, 2*H*-1,3,4-thiadiazinyl, 2*H*-1,3,5-thiadiazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 2*H*-1,2-oxazinyl, 2*H*-1,3-oxazinyl, 2*H*-1,4-oxazinyl, 2*H*-1,2-thiazinyl, 2*H*-1,3-thiazinyl, 2*H*-1,4-thiazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyridyl, 2*H*-pyranyl, 2*H*-thiopyranyl and to bicyclic rings such as 3*H*-1,2,3-benzoxathiazolyl, 1,3,2-benzodioxazolyl, 3*H*-1,2,3-benzodithiazolyl, 1,3,2-benzodithiazolyl, benzofurazanyl, 1,2,3-benzoxadiazolyl, 1,2,3-benzothiadiazolyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, 1*H*-benzotriazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 2,1-benzisoxazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisothiazolyl, 2,1-benzisothiazolyl, benzothiazolyl, 1*H*-benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, 3*H*-1,2-benzoxathiolyl, 1,3-benzoxathiolyl, 3*H*-2,1-benzoxathiolyl, 3*H*-1,2-benzodioxolyl, 1,3-benzodioxolyl 3*H*-1,2-benzodithiolyl, 1,3-benzodithiolyl, 1*H*-indolyl, 2*H*-isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, 1-benzothiényl, 2-benzothiényl, 1*H*-2,1-benzoxazinyl, 1*H*-2,3-benzoxazinyl, 2*H*-1,2-benzoxazinyl, 2*H*-1,3-

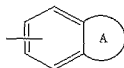
WO 02/16349

PCT/DK01/00547

10

benzoxazinyl, 2*H*-1,4-benzoxazinyl, 2*H*-3,1-benzoxazinyl, 1*H*-2,1-benzothiazinyl, 1*H*-2,3-benzothiazinyl, 2*H*-1,2-benzothiazinyl, 2*H*-1,3-benzothiazinyl, 2*H*-1,4-benzothiazinyl, 2*H*-3,1-benzothiazinyl, cinnolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, isoquinolyl, quinolyl, 1*H*-2-benzopyranyl, 2*H*-1-benzopyranyl, 1*H*-2-benzothiopyranyl or 2*H*-1-benzothiopyranyl.

In a particular embodiment, the invention relates to a compound as above wherein R is a group of formula



wherein A is an optionally substituted, saturated or unsaturated heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from N, O and S. The formula covers for example such bicyclic rings which are mentioned in the list above. The substituents on A may be one or more substituents selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl.

The acid addition salts of the compounds of the invention are pharmaceutically acceptable salts formed with non-toxic acids. Exemplary of such organic salts are those with malic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids.

The pharmaceutical compositions of this invention, or those which are manufactured in accordance with this invention, may be administered by any suitable route, for example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc., or parenterally in the form of solutions for injection. For preparing such compositions, methods well known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or other additives normally used in the art may be used.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

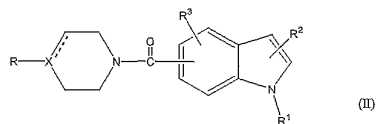
11

Conveniently, the compounds of the invention are administered in unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg.

- 5 The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg, and most preferably about 0.1 to 50 mg of the active compound of the invention.

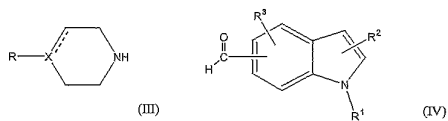
The compounds of the invention may be prepared as follows:

- 10 a) Reducing the amide group of a compound of formula II



wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X and the dotted line are as previously defined.

- 15 b) Reductive alkylation of an amine of the formula III with an aldehyde of formula IV



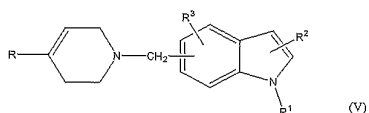
wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X and the dotted line are as previously defined.

- 20 c) Reducing the double bond in the tetrahydropyridinyl ring in derivatives of formula V:

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

12



wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X and the dotted line are as previously defined.

- 5 The reduction according to method a) is preferably carried out in an inert organic solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran in the presence of alane or lithium aluminium hydride from 0 °C to reflux temperature. Starting compounds of formula (II) are generally prepared by coupling of an amine of formula (III) with an appropriately substituted indolyl carboxylic acid by standard methods *via* the carboxylic acid chloride, activated esters or by
- 10 the use of carboxylic acids in combination with a coupling reagent such as e.g. dicyclohexyl carbodiimide. Amines of formula (III) are either commercially available or can be prepared by standard literature methods (see e.g. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2014-2023; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 658-667). 3-(piperidin-4-yl)-1*H*-indoles and (3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-1*H*-indoles have been described in the literature (see EP-A1-465398).
- 15 The reduction according to method b) is carried out by a standard one-pot procedure, e.g. using a reductive amination of amines of formula (III) and aldehydes of formula (IV). Starting compounds of formula (IV) and appropriately substituted indolyl carboxylic acids are either commercially available or can be synthesised by methods described in the literature or in standard works such as Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*
- 20 (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, namely under reaction conditions such as those which are known and suitable for such reactions.

The reduction of the double bond according to method c) is generally performed by catalytic hydrogenation at low pressure (< 3 atm.) in a Parr apparatus, or by using reducing agents such as diborane or hydroboric derivatives as produced *in situ* from NaBH<sub>4</sub> in trifluoroacetic acid in inert solvents such as tetrahydrofuran (THF), dioxane or diethyl ether.

25

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

13

### Experimental Section

Melting points were determined on a Büchi SMP-20 apparatus and are uncorrected.

- 5 Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with IonSpray source and Shimadzu LC-8A/SILC-10A LC system. The LC conditions (C18 column 4.6 × 30 mm with a particle size of 3.5 μm) were linear gradient elution with water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (90:10:0.05) to water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (10:90:0.03) in 4 min at 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV trace (254 nm). The retention times,  $R_t$ , are expressed in minutes.

10 Mass spectra were obtained by an alternating scan method to give molecular weight information. The molecular ion,  $MH^+$ , was obtained at low orifice voltage (5-20V) and fragmentation at high orifice voltage (100-200V).

- Preparative LC-MS-separation was performed on the same instrument. The LC conditions (C18 column 20 × 50 mm with a particle size of 5 μm) were linear gradient elution with water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (80:20:0.05) to water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03) in 7 min at 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

- 15  $^1H$  NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Deuterated chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.9%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, qui=quintet, h=heptet, dd=double doublet, dt=double triplet, dq=double quartet, tt=triplet of triplets, m=multiplet. NMR signals corresponding to acidic protons are generally omitted.
- 20 For column chromatography silica gel of type Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM was used. For ion-exchange chromatography (SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776) was used. Prior use of the SCX-columns was pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL).

30

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

14

**Examples**

- 5 **1a**, 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole,  
Indole-5-carboxylic acid (1.62 g) was dissolved in dry THF (20 mL). Carbonyl diimidazole  
(1.62 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 60 min. 4-(4-  
chlorophenyl)piperazine (1.9 g) dissolved in dry THF (20 mL) was added in one portion and  
the mixture was stirred at room temperature for 5 h. The solvent was removed *in vacuo*, and  
10 the remaining solid was dissolved in EtOAc (400 mL), washed with 10% aqueous sodium  
carbonate (100 mL), 1 M acetic acid (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO<sub>4</sub>) and  
evaporated *in vacuo* to give a white solid (2.3 g). The solid was dissolved in dry THF (40  
mL) and subsequently added dropwise to a cooled solution of alane in THF (prepared by the  
careful addition of 0.6 g conc. sulfuric acid to a suspension of 0.47 g lithium aluminium  
15 hydride in 20 mL dry THF). The mixture was stirred at 15 °C for 2 h, quenched by the  
addition of water (1 mL), conc. NaOH (½ mL) and water (2 mL). The white precipitate was  
removed by filtration and the THF evaporated *in vacuo* to give the product as a white solid.  
Recrystallisation from MeCN gave 1.8 g 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-  
yl]methyl]indole as white crystals. Mp 175-176°C; Analysis calcd. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>): C:70.04,  
20 H: 6.19, N: 12.90; found. C: 69.94, H: 6.25, N: 12.90. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.10 (m, 4H);  
3.40 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.30 (m,  
2H); 7.45 (s, 1H).

The following compound was prepared in a similar manner:

- 25 **1b**, 5-[[4-(5-indolyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole,  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.00 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 6.25 (s, 1H), 6.45 (s, 1H);  
6.85 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.20 (m, 3H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 10.80  
(s, 1H); 11.00 (s, 1H).
- 30 **1c**, 5-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.60 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H);  
6.80 (d, 2H); 6.90 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (m, 1H), 11.00 (s, 1H).
- 35 **1d**, 5-[[4-phenylpiperazin-1-yl]methyl]-1H-indole

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

15

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.60 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.35 (s, 1H); 6.75 (m, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.15 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

5 1e, 5-[4-(4-Chlorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-1H-indole

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.45 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 3.60 (s, 2H); 6.20 (m, 1H); 6.40 (s, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.40-7.50 (m, 3H); 11.00 (s, 1H).

1f, 6-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole,

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

1g, 6-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole

15 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.00 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H); 6.80 (d, 2H); 6.90 (m, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (m, 1H); 11.00 (s, 1H).

1h, 5-[4-(4-Fluorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.60 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 7.10 (m, 3H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.45 (m, 1H); 11.00 (s, 1H).

20

1i, 6-[4-(4-Chlorophenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

25 1j, 6-[4-(4-Fluorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.60 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.10 (m, 2H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.45 (m, 1H); 11.00 (s, 1H).

1k, 5-[4-(4-Chlorophenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1-methyl-1H-indole,

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.50 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

1l, 5-[4-(4-Chlorophenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-indole,

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

16

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 2H); 7.30 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.50 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

The following compounds may also be prepared according to the invention:

- 5 5-[[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 10 5-[[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(3,4-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-iodophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 15 5-[[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 20 6-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 6-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 5-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1H-indole
- 6-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1H-indole
- 5-[[4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-indole
- 25

#### Pharmacological Testing

- 30 The compounds of the invention were tested in well-recognised and reliable tests. The tests were as follows:

#### Inhibition of binding of [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 to D<sub>4,2</sub> receptors

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

17

By this method, the inhibition by drugs of the binding of [<sup>3</sup>H]YM-09151-2 (0.06 nM) to membranes of human cloned dopamine D<sub>42</sub> receptors expressed in CHO-cells is determined *in vitro*. The method is modified from NEN Life Science Products, Inc., technical data certificate  
5 PC2533-10/96.

#### Inhibition of the binding of [<sup>3</sup>H]Spiperone to D<sub>2</sub> receptors

The compounds were tested with respect to affinity for the dopamine D<sub>2</sub> receptor by  
10 determining their ability to inhibit the binding of [<sup>3</sup>H]Spiperone to D<sub>2</sub> receptors by the method of Hyttel et al. *J. Neurochem.* 1985, 44, 1615.

In table 1 below, the test results are shown:

Receptor	D <sub>2</sub> -Receptor IC <sub>50</sub> (nM)	D <sub>4</sub> -receptor IC <sub>50</sub> (nM)
1a	1700	7.5
1b	1000	< 50/ 89
1c	>10000	25
1d	940	31
1e	190	1.4
1f	>10000	
1g	>10000	9.1

15

The tested compounds were found potently to inhibit the binding of tritiated YM-09151-2 to dopamine D<sub>4</sub> receptors.

The compounds were also tested in a functional assay described by Gazi et al. in *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-629. In this test, the compounds were shown to be partial  
20 agonists or antagonists at the dopamine D<sub>4</sub> receptors.

The compounds were found to have no substantial or only weak affinity for the dopamine D<sub>2</sub> receptor.

25

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

18

Thus, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of psychoses, positive and negative symptoms of schizophrenia, cognitive disorders, ADHD and dyskinesia resulting from treatment of Parkinson's disease with L-Dopa.

- 5 In particular, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia without inducing extrapyramidal side effects.

#### Formulation Examples

10

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art.

- For example: Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary  
15 adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

- 20 Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

- 25 Typical examples of recipes for the formulation of the invention are as follows:

- 1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:
- |                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Compound <b>1a</b> or <b>1b</b> | 5.0 mg  |
| 30 Lactose                      | 60 mg   |
| Maize starch                    | 30 mg   |
| Hydroxypropylcellulose          | 2.4 mg  |
| Microcrystalline cellulose      | 19.2 mg |

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

19

	Croscarmellose Sodium Type A	2.4 mg
	Magnesium stearate	0.84 mg
5	2)	Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:
	Compound <b>1a</b> or <b>1b</b>	0.5 mg
	Lactose	46.9 mg
	Maize starch	23.5 mg
10	Povidone	1.8 mg
	Microcrystalline cellulose	14.4 mg
	Croscarmellose Sodium Type A	1.8 mg
	Magnesium stearate	0.63 mg
15	3)	Syrup containing per millilitre:
	Compound <b>1a</b> or <b>1b</b>	25 mg
	Sorbitol	500 mg
	Hydroxypropylcellulose	15 mg
	Glycerol	50 mg
20	Methyl-paraben	1 mg
	Propyl-paraben	0.1 mg
	Ethanol	0.005 ml
	Flavour	0.05 mg
	Saccharin sodium	0.5 mg
25	Water	ad 1 ml
	4)	Solution for injection containing per millilitre:
	Compound <b>1a</b> or <b>1b</b>	0.5 mg
	Sorbitol	5.1 mg
30	Acetic Acid	0.05 mg
	Saccharin sodium	0.5 mg
	Water	ad 1 ml

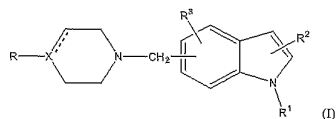
WO 02/16349

PCT/DK01/00547

20

## Patent Claims

1. A 4-, 5-, 6- or 7-methylene substituted indolyl derivative of formula I



5

wherein R is aryl or heteroaryl, where said aryl or heteroaryl group may be substituted one or more times with a substituent selected from halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl, aminocarbonyl and a methylene dioxy group;

15

X is N, C or CH; provided that the dotted line indicates a bond when X is C and no bond when X is N or CH;

20

R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, aryl, aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, acyl, thioacyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or arylsulfonyl; and

25

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>2-6</sub>-alkenyl, C<sub>2-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, C<sub>1-6</sub>-alkylthio, hydroxy, hydroxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl, amino, C<sub>1-6</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, acyl and aminocarbonyl;

30

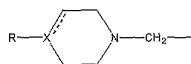
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein the indole is attached to the group

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

21

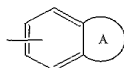


via the 5-position or the 6-position of the indole, in particular the 5-position.

3. The compound according to claims 1-2, wherein R is optionally substituted phenyl.

5

4. The compound according to claims 1-2, wherein R is a group of formula



wherein A is an optionally substituted, saturated or unsaturated heterocyclic ring which may contain one or two heteroatoms selected from N, O and S.

10

5. The compound according to claim 4 wherein R is optionally substituted indolyl or phenyl substituted by a methylene dioxy group.

6. The compound according to claims 1-2, wherein X is N.

15

7. The compound according to claims 1-2, wherein X is C and the dotted line is a bond.

8. The compound according to claims 1-2, wherein X is CH and the dotted line is no bond.

20

9. The compound according to claim 3, wherein the phenyl group R is optionally substituted one or more times with substituents selected from halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy, hydroxy and a methylene dioxy group.

25

10. The compound according to claim 4, wherein the group R is optionally substituted one or more times with substituents selected from halogen, trifluoromethyl, nitro, cyano, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxy and hydroxy.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

22

11. The compound according to claim 1, which is
- 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(5-indolyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole,
  - 5-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-phenylpiperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[4-(4-chlorophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1-ylmethyl]-1*H*-indole
  - 6-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole,
  - 6-[[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 10
- 5-[[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(3,4-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-iodophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(3,4-dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 6-[[4-(4-methylphenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 6-[[4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1*H*-indole
  - 6-[[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1-methyl-1*H*-indole
  - 5-[[4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl)piperazin-1-yl]methyl]-1*H*-indole
- 30
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/16349

PCT/DK01/00547

23

12. A pharmaceutical composition characterised in that it comprises a compound of any of claims 1 to 11 in a therapeutically effective amount together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.
- 5 13. Use of a compound of any of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament useful in the treatment of psychoses, positive symptoms of schizophrenia, cognitive deficits, ADHD and dyskinesias resulting from treatment of Parkinson's disease with L-Dopa.
- 10 14. A method of treating the positive symptoms of schizophrenia, other psychoses, cognitive disorders comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound according to any of claims 1 to 11.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 01/00547
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 401/14, A61K 31/4045, A61P 25/06, C07D 403/14, A61K 31/4523, A61P 25/18, A61P 25/28 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)		
IPC7: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 0129025 A2 (MERCK & CO. INC.), 26 April 2001 (26.04.01), RN 335649-91-7, RN 335649-94-0, RN 335650-03-8, claims 1-32 --	1-13
X	US 5576336 A (BAKER ET AL), 19 November 1996 (19.11.96), claims 1-9 --	1-13
X	GB 2310376 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 27 August 1997 (27.08.97), claims 1-8, CAPLUS RN 199334-08-2 --	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
13 November 2001	16-11-2001	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Fernando Farieta/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 01/00547
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9937304 A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 29 July 1999 (29.07.99), CAPLUS RN 234108-81-7, RN 234108-82-8, RN 234100-88-0, RN 234102-72-8, RN 234103-71-0, claims 1-72 --	1-13
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1970:21657, Document no. 72:21657, Esayan Z.V. et al: "Indole derivatives. XXVI. Hydrazides and phenylpiperazides of 2-methyl-3-alkylindole-5-carboxylic acids"; & Arm. Khim. Zh. (1969), 22(9), 830-4 --	1-13
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1969:413091, Document no. 71:13091, Akopyan, Zh. G. et al: "Indole derivatives. XXII. Dihydrazides and di(phenylpiperazides) of alpha-alkyl-beta-(2-methyl-5-carboxyindol-3-yl) propionic acids"; & Arm. Khim. Zh. (1968), 21(9), 787-92 --	1-13
Y	EP 0281309 A1 (PFIZER INC.), 7 Sept 1988 (07.09.88), claims 1-4 --	1-13
Y	EP 0164633 A2 (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG), 18 December 1985 (18.12.85), claims 1-7 --	1-13
A	EP 0722942 A1 (MERCK PATENT GMBH), 24 July 1996 (24.07.96), claims 1-7 --	1-13
A	WO 9529911 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 9 November 1995 (09.11.95), claims 1-12 --	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 01/00547
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5700802 A (CURTIS ET AL), 23 December 1997 (23.12.97), claims 1-13  -----  	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK01/00547
<b>Box I</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-4 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <b>see next sheet</b>		
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:		
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).		
<b>Box II</b>	<b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.		
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.		
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:		
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:		
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter- application No.  
PCT/DK01/00547

Claim 14 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/DK 01/00547	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0281309 A1	07/09/88	SE 0281309 T3			
		AT 70833 T		15/01/92	
		AU 583762 B		04/05/89	
		AU 1253788 A		01/09/88	
		CA 1300139 A		05/05/92	
		CN 1015057 B		11/12/91	
		CN 88101642 A		14/09/88	
		CZ 281257 B		17/07/96	
		CZ 8801317 A		15/05/96	
		DD 272077 A		27/09/89	
		DE 3867089 D		00/00/00	
		DK 108388 A		03/09/88	
		DK 173065 B		13/12/99	
		EG 18398 A		28/02/93	
		ES 2040838 T		01/11/93	
		FI 91868 B,C		13/05/94	
		FI 880941 A		03/09/88	
		GR 3003459 T		17/02/93	
		HU 50330 A		29/01/90	
		HU 207860 B		28/06/93	
		IE 60849 B		24/08/94	
		IL 85495 A		13/05/93	
		JP 1984282 C		25/10/95	
		JP 7010837 B		08/02/95	
		JP 63301861 A		08/12/88	
		KR 9003492 B		21/05/90	
		MX 10621 A		01/09/93	
		MX 173362 B		23/02/94	
		NO 170977 B,C		28/09/92	
		NO 880901 A		05/09/88	
NZ 223694 A		26/02/90			
PH 24119 A		05/03/90			
PL 270925 A		08/12/88			
PT 86866 A,B		01/03/88			
YU 40688 A		31/12/89			
ZA 8801447 A		25/10/89			
EP 0164633 A2	18/12/85	AU 4343885 A		12/12/85	
		DE 3421641 A		12/12/85	
		ES 543991 A		16/07/86	
		ES 8609304 A		16/12/86	
		HU 41021 A		30/03/87	
		JP 61007275 A		13/01/86	
ZA 8504355 A		26/02/86			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/DK 01/00547	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0722942 A1	24/07/96	AU 704484 B	22/04/99		
		AU 4086296 A	18/07/96		
		CA 2166958 A	13/07/96		
		CN 1133840 A	23/10/96		
		CZ 9600093 A	17/07/96		
		DE 19500689 A	18/07/96		
		HU 9600071 A	28/09/98		
		JP 8253474 A	01/10/96		
		NO 960125 A	15/07/96		
		PL 312270 A	22/07/96		
		SK 4396 A	06/11/96		
		SK 281080 B	07/11/00		
		US 5670511 A	23/09/97		
		ZA 9600228 A	26/07/96		
WO 9529911 A1	09/11/95	AU 694212 B	16/07/98		
		AU 2314195 A	29/11/95		
		CA 2188949 A	09/11/95		
		EP 0757686 A	12/02/97		
		GB 9408458 D	00/00/00		
		JP 9512542 T	16/12/97		
		US 5665722 A	09/09/97		
US 5700802 A	23/12/97	GB 2306164 A	30/04/97		
		GB 9520731 D	00/00/00		
		GB 9620607 D	00/00/00		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/DK 01/00547	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD	0129025 A2	26/04/01	AU	1571001 A	30/04/01
US	5576336 A	19/11/96	AU	6215594 A	11/10/94
			GB	9305642 D	00/00/00
			WD	9421627 A	29/09/94
			GB	9316627 D	00/00/00
GB	2310376 A	27/08/97	GB	9604036 D	00/00/00
			GB	9703382 D	00/00/00
			US	5861407 A	19/01/99
WD	9937304 A1	29/07/99	AP	200001889 D	00/00/00
			AU	2653399 A	09/08/99
			AU	3874499 A	23/11/99
			BG	104633 A	30/03/01
			BR	9907300 A	24/10/00
			CN	1291892 T	18/04/01
			EP	1051176 A	15/11/00
			EP	1077016 A	21/02/01
			NO	20003808 A	26/09/00
			PL	342243 A	04/06/01
			SK	11082000 A	18/01/01
			TR	200002182 T	00/00/00
			WD	9957941 A	11/11/99

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 バング - アンデルセン・ベニィ  
デンマーク国、コペンハーゲン・エヌ、エガースガーデ、50、2テハ

(72) 発明者 ケーラー・ヤン  
デンマーク国、カーゲーエス・リングビィ、ニメレヴェィ、28

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC10 CC11 DD06 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC16 BC21 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14  
ZA02 ZA15 ZA18  
4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 EB01 FB01 GB13 GB14

## 【要約の続き】

}で表わされる4-, 5-, 6-又は7-メチレン置換されたインドール誘導体又はその薬学的許容し得る酸付加塩に関する。本発明の化合物は選択的ドパミンD<sub>4</sub>リガンドである。