

(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2004-504396

(P2004-504396A)

(43) 公表日 平成16年2月12日(2004.2.12)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 401/04
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/5377
A61P 25/06

F I

C O 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 25/06

テーマコード (参考)

4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-514129 (P2002-514129)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月17日 (2001.7.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月20日 (2003.1.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2001/000507
 (87) 国際公開番号 W02002/008223
 (87) 国際公開日 平成14年1月31日 (2002.1.31)
 (31) 優先権主張番号 PA200001123
 (32) 優先日 平成12年7月21日 (2000.7.21)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

(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
 (74) 代理人 100069556
 弁理士 江崎 光史
 (74) 代理人 100092244
 弁理士 三原 恒男
 (74) 代理人 100093919
 弁理士 奥村 義道
 (74) 代理人 100111486
 弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS障害の治療に有用なインドール誘導体

(57) 【要約】

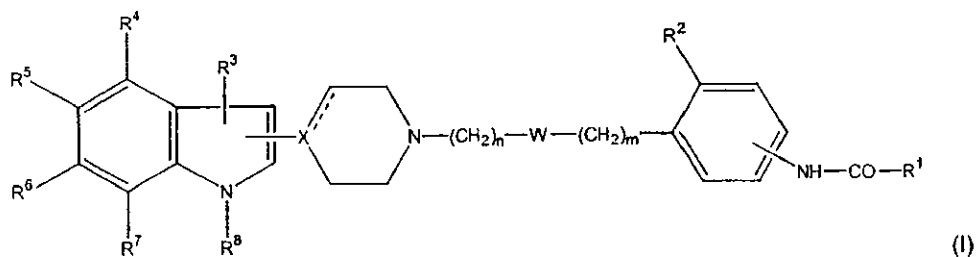
本発明は、一般式 (I) (式中、 R^1 - R^9 、W、n 及び X の意味は請求項及び発明の詳細な説明に記載されている通りである。) で表わされるドパミン及びセトロニンレセプターリガンドに関する。本発明の化合物は特定の精神医学及び神経神経学障害、すなわち統合失調症、その他の精神病、不安障害、鬱病、偏頭痛、認識障害、ADHD の治療に及び睡眠の改善に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

{ 式中、

R^1 は水素又は 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} -アルキルであって、これらのすべてはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、チオール、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、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より成る群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が、又は

R^1 はアリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキルであり、この場合アリール-及びヘテロアリール基はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群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が、又は

20

R^1 は $-NR'R''$ であって、この場合 R' 及び R'' は独立して水素及び C_{1-6} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-6} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルキルから選ばれ、これらのすべてはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群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が、又は

30

R^1 は O 又は S から選ばれた 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を有する飽和された又は一部飽和された 5 - 又は 6 - 員環及び $N-R^9$ (式中、 R^9 は水素又は C_{1-6} -アルキルであって、この基は場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群から選ばれた置換基によって置換されている。) であり、

W は結合又は O、S、CO、CS、SO 又は SO_2 基であり、

n は 0 - 6 であり、m は 0 - 6 であり、 $m+n$ は 0 ~ 6 であり、

40

但し W が O 又は S である場合、 $n=2$ であり、W が CO、CS、SO 又は SO_2 である場合、 $n=1$ であり、

X は C、CH 又は N であり、X が C である場合、X から発する点線が結合を示し、そして X が N 又は CH である場合、結合はなく、

R^2 は C_{1-6} -アルキルであり、

R^3 - R^7 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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から選ばれ、

50

R^8 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。}

で表わされる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 3 位を介して X に結合する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

W が結合である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

$n + m$ が 2 である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 がメチル基である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

基 - $NH - CO - R^1$ が R^2 基の位置に対してパラ位でフェニル基に結合する、請求項 1 又は 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が C_{1-6} - アルキル、 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、フェニル、フェニル - C_{1-6} - アルキル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル又はピリミジルであって、この場合フェニル基がハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、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より成る群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、又は R^1 が $-NR'R''$ であって、この場合 R' 及び R'' のうち的一方が水素であり、他方が C_{1-6} - アルキル、フェニル及びフェニル - C_{1-6} - アルキル (フェニル基がハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、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より成る群から選ばれた置換基によって 1 回以上置換されてよい。) から選ばれるか、又は

R^1 がテトラヒドロピラニル基又はモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基又は $N - (ヒドロキシ - C_{1-6} - アルキル)$ ピペラジニル基である、請求項 1 又は 6 記載の化合物。

【請求項 8】

3 - (1 - {2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [5 - (シクロブチルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (チオフエン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (チオフエン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール;

3 - (1 - {2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピバロイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン
 ン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (ヘキサノルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン
 ン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチ
 ル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチ
 ル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル
] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - フェニルプロパノイルアミノ) フェニル] エ
 チル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル
 } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) フェニル]
 エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エ
 チル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (チオフエン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニ
 ル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペ
 リジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチ
 ル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル
] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチ
 ルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル
 } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(シクロペンチルメタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル
 } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - イルメタノルアミノ) フェニル
] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - メチルフェニ
 ル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (ヘキサノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリ
 ジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - メチル - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメタノイルアミノ) フェ
 ニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル
 } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - シクロヘキシルプロパノイルアミノ) - 2 - メチルフェニ
 ル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル
 } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(2 - フェニルエタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル }
 エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル
 } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;

10

20

30

40

50

3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(シクロブチルメタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 3 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 4 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(チオフェン - 2 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(チオフェン - 3 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(1 - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - { 1 - [2 - (5 - アセチルアミノ - 2 - メチルフェニル) - エチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル } - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 3 - イルメタノイル) - アミノ] - フェニル } エチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(4 - フルオロフェニルメタノイル) - アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
 3 - { 1 - [2 - (5 - アセチルアミノ - 2 - メチルフェニル) - エチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル } - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 3 - イルメタノイル) - アミノ] - フェニル } エチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
 3 - [1 - (2 - { 5 - [(4 - フルオロフェニルメタノイル) - アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール又は

10

20

30

40

これらの薬学的に許容し得る塩から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 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 10】

統合失調症の陰性又は陽性症状、その他の精神病、不安障害、たとえば全身性不安障害、パニック障害及び強迫性障害、鬱病、攻撃、慣用の抗精神剤で誘発された副作用、偏頭痛、認識障害、ADHD の治療に及び睡眠の改善に有用である薬剤の製造に請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載された化合物を使用する方法。

50

【請求項 11】

統合失調症の陰性又は陽性症状、その他の精神病、不安障害、たとえば全身性不安障害、パニック障害及び強迫性障害、鬱病、攻撃、慣用の抗精神剤で誘発された副作用、偏頭痛、認識障害、ADHDを及び睡眠の改善を治療する方法において、請求項1～8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。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、ドパミンD₄ レセプターに対する親和性を有する新規インドール誘導体類に関する。この化合物はドパミンD₄ レセプターで拮抗作用を有し、したがって特定の精神医学及び神経神経学障害、特に精神病の治療に有用である。またこの化合物のいくつかは5-HT_{2A} レセプター及び(又は)5-HT_{2C} レセプターに対する親和性を有し、この化合物のいくつかはセロトニン再取り込み阻害剤である。

10

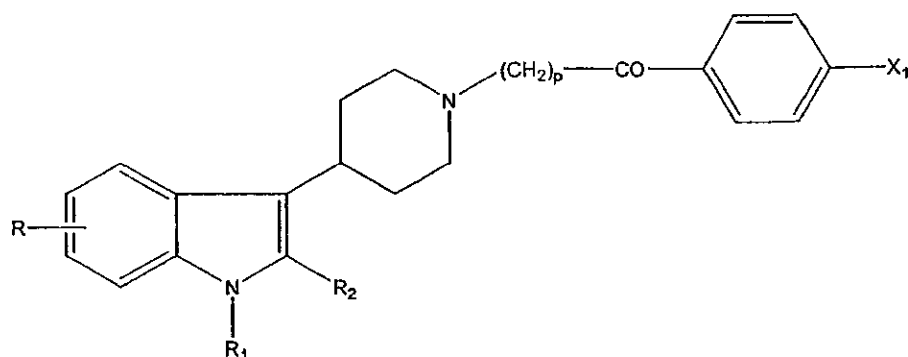
【0002】

発明の背景

オーストリア特許(AT)第332401号明細書に、一般式

【0003】

【化2】



20

(式中、Rは水素又はアルキルであり、R₁及びR₂は水素又はアルキルであり、pは2又は3であり、X₁は水素、フッ素、塩素又は臭素である。)

30

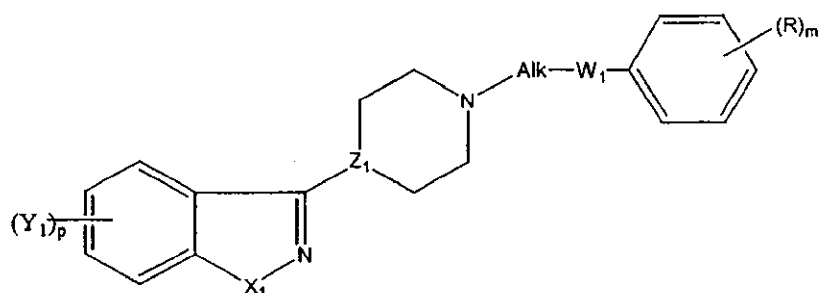
で表わされる化合物が開示されている。この化合物は抗精神病薬として有用であると言及されている。この特許明細書にはなんら実験データは含まれていない。

【0004】

国際特許出願(WO)第95/11680号の発明は、抗精神活性を有する広い範囲の化合物に関する。請求項に記載された化合物の1つのグループは式

【0005】

【化3】



40

(式中、式X₁はO、S、NH又はNR₂であり、Alkはアルキレンであり、W₁はCH₂、O、S又はNHであり、Rは水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カ

50

ルボニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、アルキルチオ、トリフルオロメトキシ、シアノ、アシルアミノ、トリフルオロアセチル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル等である。) で表わされる化合物である。この出願は何ら作用メカニズムを説明していないが、この化合物が錐体外路性副作用の発生の減少傾向を有することは言及されている。

【0006】

ドパミンD₄ 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D₂ サブファミリーに属する。D₂ 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は脳の線条体域でのD₂ 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D₄ 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D₄ レセプターの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D₂ レセプター比べてD₄ 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

【0007】

選択的D₄ 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D₄ 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ビトロ有効性検定法で半D₄ 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ザピンがサイレント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

【0008】

結論として、半D₄ レセプターアゴニスト又はアンタゴニストであるD₄ リガンドは精神病に対する有益な効果を有する。

30

【0009】

ドパミンD₄ 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)。

【0010】

更に、注意欠陥障害(ADHD)の“本質的に不注意な(primarily inattentive)”サブタイプとドパミンD₄ 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D₄ レセプターとADHD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。

40

【0011】

種々の作用が、異なるセロトニンレセプターサブタイプでリガンドである化合物に対して知られている。5-HT₂ レセプターとして前述の5-HT₂ レセプターについては、たとえば次の作用が報告されている。たとえば抗うつ作用及び睡眠の質の改善(Meert等、J. Drug. Dev. Res. 1989, 18, 119)、統合失調症の陰性症状の及び統合失調症患者に於て古典的な神経弛緩薬を用いる処置でもたらされる錐体外路の副作用の減少(Gelders, British J. Psychiatry, 1989, 155 (suppl. 5, 33))。更に、選択的5-HT_{2A} アンタゴニストは恐らく偏頭痛の予防及び治療(Scrip Report; "Migraine - Current trends in research and treatment"

50

, P J B P u b l i c a t i o n s L t d . ; M a y 1 9 9 1) に及び不安の治療に (C o l p a r t 等、P s y c h o p h a r m a c o l o g y 1 9 8 5 , 8 6 , 3 0 3 - 3 0 5 及び P e r r e g a a r d 等、C u r r e n t O p i n i o n i n T h e r a p e u t i c P a t e n t s . 1 9 9 3 , 1 , 1 0 1 - 1 2 8) 有効であると考えられる。

【 0 0 1 2 】

いくつかの臨床実験は、攻撃的行動に 5 - H T ₂ レセプターサブタイプが関与していることを示す。更に、変則的なセロトニン - ドパミンアンタゴニスト神経弛緩薬はそのドパミン遮断性質に加えて 5 - H T ₂ レセプターアンタゴニスト作用を有し、そして抗攻撃性行動を維持すると報告された (C o n n o r 等、E x p . O p i n . T h e r . P a t e n t s . 1 9 9 8 , 8 (4) , 3 5 0 - 3 5 1) 。 10

【 0 0 1 3 】

最近、精神病の陽性症状を治療することができる薬として選択的 5 - H T _{2A} アンタゴニストに関する論理的根拠を裏付ける証拠も集められた (L e y s e n 等、C u r r e n t P h a r m a c e u t i c a l D e s i g n 1 9 9 7 , 3 , 3 6 7 - 3 9 0 及び C a r l s s o n C u r r e n t O p i n i o n i n C P N S I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s 2 0 0 0 , 2 (1) , 2 2 - 2 4) 。

【 0 0 1 4 】

5 - H T 再取り込み阻害剤である化合物はよく知られた抗うつ薬である。

【 0 0 1 5 】

5 - H T _{2C} リガンドがマイクロダイヤリシス (m i c r o d i a l y s i s) 実験及び動物実験で 5 - H T 再取り込み阻害剤の作用を増大させることを見出し、それ故に 5 - H T _{2C} レセプターに対する親和性と合わせて 5 - H T 再取り込み阻害作用を有する化合物はうつ病及びセロトニン再取り込み阻害剤に応答するその他の障害の治療に特に有用であることができる (P C T 出願 N o . P C T / D K 0 0 / 0 0 6 7 1) 。 20

【 0 0 1 6 】

したがって、ドパミン D ₄ レセプターリガンドは統合失調症及びその他の精神薬の治療に有効な薬であって、5 - H T 輸送体での組み合わせ作用を有する化合物はうつ病及び統合失調症患者の陰性症状に改善された影響を及ぼす別の利点を有することができる。ドパミン D ₄ レセプター及び 5 - H T _{2A} レセプターでの組み合わせ作用を有する化合物は 30、統合失調症の陽性及び陰性症状への改善された影響を及ぼす利点及びうつ及び不安症状に影響を及ぼす利点を有することができる。

【 0 0 1 7 】

特に、本発明の化合物は錐体外路の副作用を含むことなく統合失調症の陽性及び陰性症状の治療に有用であるとみなされる。

【 0 0 1 8 】

発明の要旨

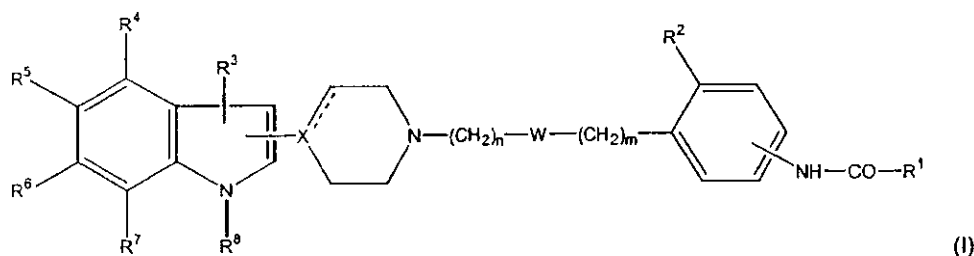
本発明の目的はドパミン D ₄ レセプターで半アゴニスト又はアンタゴニストである化合物及びドパミン D ₄ レセプター、5 - H T _{2A} レセプター、5 - H T _{2C} レセプター及び (又は) 5 - H T 輸送体での組み合わせ作用を有するその化合物を提供することにある 40。

【 0 0 1 9 】

したがって、本発明は式 I

【 0 0 2 0 】

【 化 4 】



{ 式中、

R^1 は水素又は 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} - アルキルであって、これらのすべてはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、チオール、 C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルキルチオ、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より成る群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が、又は

R^1 はアリール、アリール - C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-6} - アルキルであり、この場合アリール - 及びヘテロアリール基はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群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が、又は

R^1 は - $NR'R''$ であって、この場合 R' 及び R'' は独立して水素及び C_{1-6} - アルキル、アリール、アリール - C_{1-6} - アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-6} - アルキルから選ばれ、これらのすべてはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群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が、又は

R^1 は O 又は S から選ばれた 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を有する飽和された又は一部飽和された 5 - 又は 6 - 員環及び N - R^9 (式中、 R^9 は水素又は C_{1-6} - アルキルであって、この基は場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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より成る群から選ばれた置換基によって置換されている。) であり、

W は結合又は O、S、CO、CS、SO 又は SO_2 基であり、

n は 0 - 6 であり、m は 0 - 6 であり、 $m + n$ は 0 - 6 であり、

但し W が O 又は S である場合、n = 2 であり、W が CO、CS、SO 又は SO_2 である場合、n = 1 であり、

X は C、CH 又は N であり、X が C である場合、X から発する点線が結合を示し、そして X が N 又は CH である場合、結合はなく、

R^2 は C_{1-6} - アルキルであり、

R^3 - R^7 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、チオール、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から選ばれ、

R^8 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。} で表わされる

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。

【0021】

1つの特定の実施態様において、本発明は該インドールがインドールの3位を介してXに結合する化合物に関する。

【0022】

もう一つの実施態様において、本発明はWが結合である化合物に関する。特に、本発明は $n + m$ が2である化合物に関する。

【0023】

もう一つの実施態様において、本発明は R^2 がメチル基である化合物に関する。

【0024】

別の実施態様において、基 - NH - CO - R^1 が R^2 基の位置に対してパラ位でフェニル基に結合する化合物に関する。

【0025】

特に、本発明は R^1 が C_{1-6} - アルキル、 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、フェニル、フェニル - C_{1-6} - アルキル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル又はピリミジルであって、この場合フェニル基がハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、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より成る群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が、又は

R^1 が - NR' R'' であって、この場合 R' 及び R'' のうち的一方が水素であり、他方が C_{1-6} - アルキル、フェニル及びフェニル - C_{1-6} - アルキル (フェニル基がハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 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、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より成る群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。) から選ばれるか、又は

R^1 がテトラヒドロピラニル基又はモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基又は N - (ヒドロキシ - C_{1-6} - アルキル) ピペラノ基である化合物に関する。

【0026】

具体的な実施態様において、本発明は、

3 - (1 - {2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [5 - (シクロブチルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (チオフエン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (チオフエン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (ピバロイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール；

3 - (1 - {2 - [5 - (ヘキサノールアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジ

10

20

30

40

50

- ン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - フェニルプロパノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ; 10
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ; 20
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [(シクロペンチルメタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ; 30
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (ヘキサノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - メチル - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - シクロヘキシルプロパノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール ; 40
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [(2 - フェニルエタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール ;
- 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチ 50

ルフェニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{5-[2-(4-メトキシフェニル)エタノイルアミノ]-2-メチ
 ルフェニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{5-[(シクロブチルメタノイル)アミノ]-2-メチルフェニル}
 エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-(1-{2-[5-(ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル]エチル}ピペリジ
 ン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール;
 3-(1-{2-[5-(4-フルオロベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル]エチ
 ル}ピペリジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール;
 3-(1-{2-[5-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル]エチ
 ル}ピペリジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(ピリジン-3-イルメタノイル)アミノ]フェ
 ニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(ピリジン-4-イルメタノイル)アミノ]フェ
 ニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(チオフェン-2-イルメタノイル)アミノ]フ
 エニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(チオフェン-3-イルメタノイル)アミノ]フ
 エニル}エチル)ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(1-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル
 メタノイル)アミノ]フェニル}エチル)-ピペリジン-4-イル]-7-クロロ-1H
 -インドール;
 3-{1-[2-(5-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)-エチル]-3,6-ジ
 ヒドロ-2H-ピリジン-4-イル}-5-フルオロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(ピリジン-3-イルメタノイル)-アミノ]-
 フェニル}エチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-
 1H-インドール;
 3-[1-(2-{5-[(4-フルオロフェニルメタノイル)-アミノ]-2-メチル
 フェニル}エチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-
 1H-インドール;
 3-{1-[2-(5-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)-エチル]-3,6-ジ
 ヒドロ-2H-ピリジン-4-イル}-7-クロロ-1H-インドール;
 3-[1-(2-{2-メチル-5-[(ピリジン-3-イルメタノイル)-アミノ]-
 フェニル}エチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-7-クロロ-1
 H-インドール;
 3-[1-(2-{5-[(4-フルオロフェニルメタノイル)-アミノ]-2-メチル
 フェニル}エチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]-7-クロロ-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に関する。

10

20

30

40

50

【0027】

本発明の化合物はドパミンD₄ レセプターで半アゴニスト又はアンタゴニストである。
 多くの化合物はドパミンD₄ レセプター及び5-HT_{2A} レセプター、5-HT_{2C} レ
 セプター及び(又は)5-HT再取り込み阻害作用での組み合わせ作用を有する。

【0028】

したがって本発明の化合物は統合失調症の陰性又は陽性症状、その他の精神病、不安障害
 、たとえば全身性不安障害、パニック障害及び強迫性障害、鬱病、攻撃、慣用の抗精神剤
 に誘発された副作用、偏頭痛、認識障害、ADHDの治療に及び睡眠の改善に有用である
 とみなされる。

【0029】

特に、本発明の化合物は錐体外路の副作用を含むことなく統合失調症の陽性及び陰性症状

の治療に有用であるとみなされる。

【0030】

その他の観点で、本発明は上記定義された式 I で表わされる少なくとも 1 種の化合物又はその薬学的に許容し得る酸付加塩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を提供する。

【0031】

別の観点で、本発明は上記定義された式 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。

【0032】

発明の詳細な説明

10

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、この様な光学的異性体も本発明に含まれる。

【0033】

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。

【0034】

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。

20

【0035】

用語“ C_{1-6} - アルコキシ、 C_{1-6} - アルキルチオ、 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す。

【0036】

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。

【0037】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

【0038】

30

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、アリールカルボニル基、アリール - 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。

【0039】

用語“アリール”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。

【0040】

用語“ヘテロアリール”は 5 員の単環状環、たとえば 1 H - テトラゾリル、3 H - 1, 2, 3 - オキサチアゾリル、3 H - 1, 2, 4 - オキサチアゾリル、3 H - 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、3 H - 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、3 H - 1, 2, 3 - ジチアゾリル、3 H - 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、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾリル、1 H - 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、1 H - イミダゾリル、1 H - ピラゾリル、1 H - ピロリル

40

50

、フラニル、チエニル、1 H - 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、4 H - 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、4 H - 1, 3, 2 - ジオキサジニル、4 H - 1, 3, 5 - ジオキサジニル、1, 4, 2 - ジオキサジニル、2 H - 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、4 H - 1, 3, 2 - ジチアジニル、4 H - 1, 3, 5 - ジチアジニル、1, 4, 2 - ジチアジニル、2 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、2 H - 1, 2, 3 - オキサジアジニル、2 H - 1, 2, 4 - オキサジアジニル、2 H - 1, 2, 5 - オキサジアジニル、2 H - 1, 2, 6 - オキサジアジニル、2 H - 1, 3, 4 - オキサジアジニル、2 H - 1, 3, 5 - オキサジアジニル、2 H - 1, 2, 3 - チアジアジニル、2 H - 1, 2, 4 - チアジアジニル、2 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、2 H - 1, 2, 6 - チアジアジニル、2 H - 1, 4, 3 - チアジアジニル、2 H - 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、2 H - 1, 2 - オキサジニル、2 H - 1, 3 - オキサジニル、2 H - 1, 4 - オキサジニル、2 H - 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、ピリミジニル、ピリジニル、2 H - ピラニル、2 H - チエニル、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。

【0041】

O 又は S から選ばれた 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する飽和された又は一部飽和された 5 - 又は 6 - 員環及び基 $N - R^9$ を示す R^1 は、 R^1 が基 - $CR^a R^b$ であるか又は R^1 が基 - $NR^a R^b$ である基 (式中、 R^a 及び R^b は一緒になって場合により別の $N - R^9$ 基又は O 原子又は S 原子を有する 5 - 又は 6 - 員の飽和された又は一部飽和された環を形成する。)、たとえばピペリジル、ピペラジニル、N - (ヒドロキシ - $C_1 - 6$ - アルキル) - ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル等を含む。

【0042】

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容認された塩である。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。

【 0 0 4 3 】

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、すべての薬学適に容認されたキャリアー、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。

10

【 0 0 4 4 】

本発明の化合物を約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g 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。

【 0 0 4 5 】

一日の総薬用量は、通常本発明の有効物質約 0 . 0 5 ~ 5 0 0 m g 、もっとも好ましくは約 0 . 1 ~ 5 0 m g の範囲である。

【 0 0 4 6 】

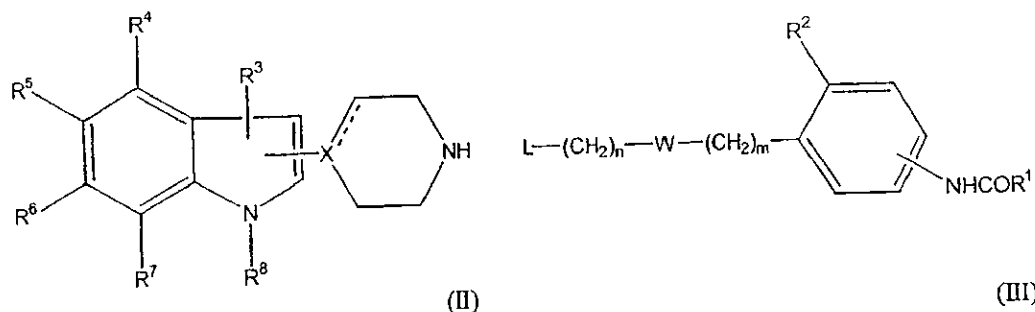
本発明の化合物は次のように製造することができる：

1) 式 I I で表わされるピペラジン、ピペリジン又はテトラヒドロピリジンを式 I I I で表わされるアルキル化誘導体でアルキル化する：

20

【 0 0 4 7 】

【 化 5 】



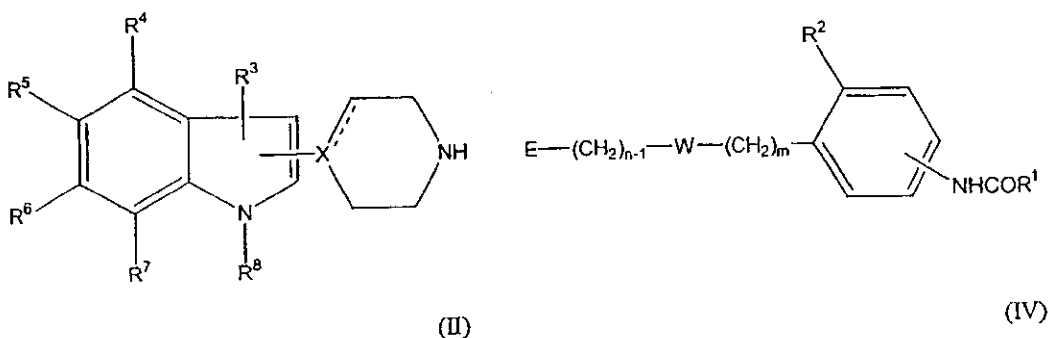
30

(式中、 $R^1 - R^8$ 、 X 、 W 、 n 、 m 及び点線は上記定義した通りであり、 L は離脱基、たとえばハロゲン、メシラート又はトシラートである。) ；

2) 式 I I で表わされるアミンを式 I V で表わされる試薬で還元アルキル化する：

【 0 0 4 8 】

【 化 6 】



40

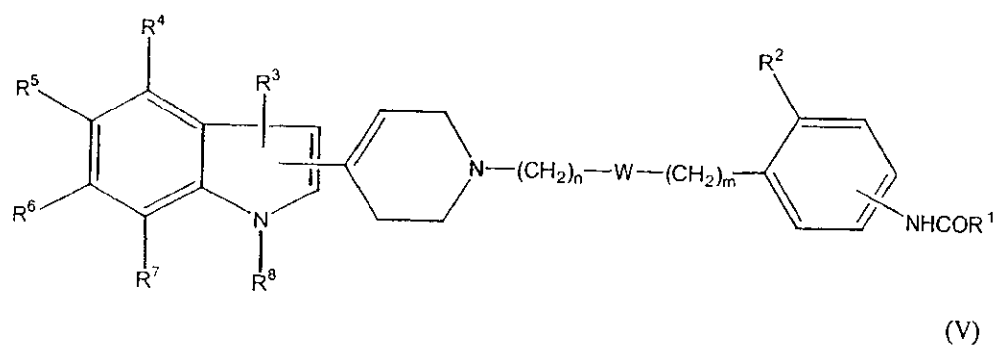
(式中、 $R^1 - R^8$ 、 X 、 W 、 n 、 m 及び点線は上記定義した通りであり、 E はアルデヒド又は活性化されたカルボン酸基である。) ；

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

【 0 0 4 9 】

50

【化 7】



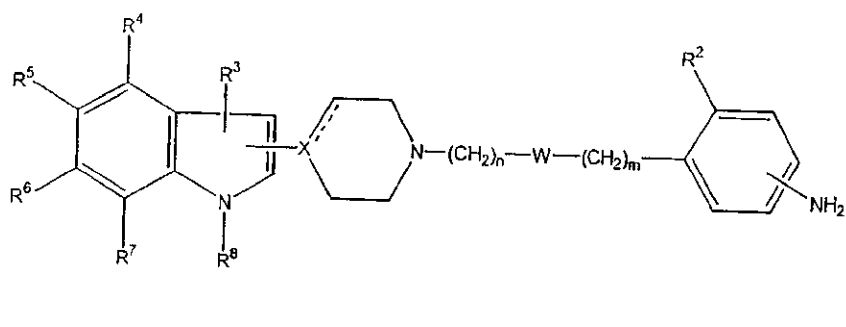
10

(式中、 $R^1 - R^8$ 、 W 、 n 及び m は上記定義した通りである。);

4) 式 V I

【 0 0 5 0 】

【化 8】



20

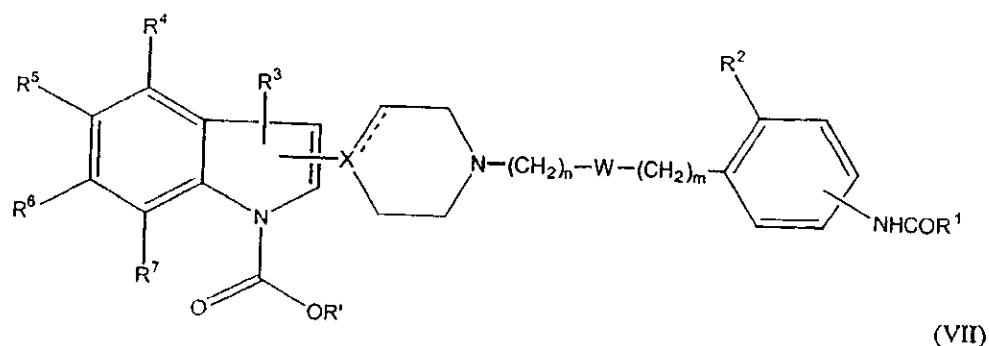
(式中、 $R^1 - R^8$ 、 X 、 W 、 n 、 m 及び点線は上記定義した通りである。)

で表わされるアミンをカルボン酸及びカップリング試薬、活性化されたエステル、酸クロライド、イソシアネート、塩化カルバモイルの使用によって又はホスゲンで処理し、ついでアミンを添加する 2 段階操作によってアシル化する;

5) 式 V I I

【 0 0 5 1 】

【化 9】



40

(式中、 $R^1 - R^7$ 、 X 、 W 、 n 、 m 及び点線は上記定義した通りであり、 $R'OH$ はヒドロキシエチル又はヒドロキシメチルポリスチレン、ワン (Wang) 樹脂又は同様なポリエチレングリコールポリスチレン樹脂である。);

で表わされるポリマー結合誘導体を切断し、

その後式 I で表わされる化合物を遊離塩基として又はその薬学的に許容し得る付加塩の形で単離する。

【 0 0 5 2 】

50

方法 1) のアルキル化を、不活性有機溶剤、たとえば適切に沸騰するアルコール又はケトン中で、好ましくは有機塩基又は無機塩基（炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン）の存在下に還流温度で行うのが有利である。あるいは、アルキル化を沸点の異なる一定温度で上記溶剤の 1 つ又はジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）又は N - メチルピロリドン - 2 - オン（NMP）中で、好ましくは塩基の存在下に行うことができる。式 II で表わされるアミン、3 - （ピペリジン - 4 - イル） - 1 H - インドール類及び 3 - （3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル） - 1 H - 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 4 6 5 3 9 8 号公報参照）。

【0053】

式 III で表わされるアルキル化誘導体を、アルキル置換されたフェニル酢酸のニトロ化、ニトロ基のたとえば塩化錫（II）での還元、ついで製造されたアミノ基の分別によって製造する。ついでカルボン酸をボランで処理して対応するアルコールに還元し、このアルコールをたとえばメタンスルホニルクロライド又はチオニルプロマイドで処理して遊離基に変える。

【0054】

方法 2) の還元アルキル化は、文献記載の標準法によって行われる。反応を二工程、たとえばカルボン酸クロライド、活性化エステルを経る標準法によるか又はカップリング試薬、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る式 II で表わされるアミンと式 IV の試薬のカップリング、ついで生じたアミドの水素化アルミニウムリチウム又はアラン（alane）での還元によって実施することができる。式 IV で表わされるカルボン酸を、アルキル置換されたフェニル酢酸のニトロ化、ニトロ基の塩化錫（II）での還元、最後に得られたアミノ基の分別によって製造する。

【0055】

この反応をまた標準の一槽（one - pot）処理、たとえば式 II 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も行うことができる。式 IV で表わされるアルデヒドは上記分別された（アミノフェニル）酢酸を還元剤、たとえばボランで処理して還元して製造する。得られたアルコールを標準酸化法、たとえばピリジニウムクロクロマートによって対応するアルデヒドに変える。

【0056】

方法 3) 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_4 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。

【0057】

方法 4) のアシル化は、カルボン酸クロライド、活性化エステルを経る標準法によるか又はカップリング試薬、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有利に行われる。アシル化生成物が尿素誘導体である場合、アシル化剤は塩化カルバモイル、イソシアネート又はホスゲンでの処理、ついでアミンの添加からなる二工程処理である。

【0058】

式 VI で表わされる中間体化合物は方法 1) 及び 2) に記載したように製造することができる。

【0059】

構造 VII で表わされる誘導体を下記図解に略述されるように固相合成順序によって製造する。最終生成物を方法 5) による樹脂から希ナトリウムメトキシドを用いてメタノール / テトラヒドロフラン混合物中で環境温度で切断する。当業者に自明の方法によって製造された（欧州特許公開第 4 6 5 3 9 8 号明細書も参照）式 II で表わされる化合物の t - ブトキシカルボニル保護によって製造された第一構造ブロック（VII）を、一般に塩基、たとえば N, N - ジメチルアミノピリジン及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン

10

20

30

40

50

を用いて高められた温度（たとえば 50 - 100）で非プロトン性溶剤（たとえば DMF 又は DMSO）中で樹脂（ポリスチレン結合エチル 4 - ニトロフェニルカルボネート）に結合させる。トリフルオロ酢酸によって化合物 IX を脱保護した後、第二の多様化構造ブロックが化合物 X のアルキル化によって加えられ、これによって化合物 XI が生じる。アルキル化剤を標準ニトロ化操作によってアルキル置換されたフェニル酢酸エチルをニトロ化し、ついでカルボン酸の還元、たとえばテトラヒドロフラン中でボランで処理し、最後に生じたアルコールを遊離基に変え、たとえばジクロロメタン及びトリエチルアミン中でメタンスルホニルクロライドで処理することによって製造する。アルキル化を高められた温度（50 - 100）で非プロトン性溶剤、たとえば DMF、アセトン又はアセトニトリル中に行い、樹脂 XI を生じる。ニトロ基の還元、たとえば DMF で塩化錫（II）で処理した後、第三の多様化構造ブロックを標準のアシル化操作、たとえば酸クロライド、イソシアネート又は塩化カルバモイル及び塩基を低温度で DMF、ジクロロメタン又はアセトニトリル中で添加して導入する。

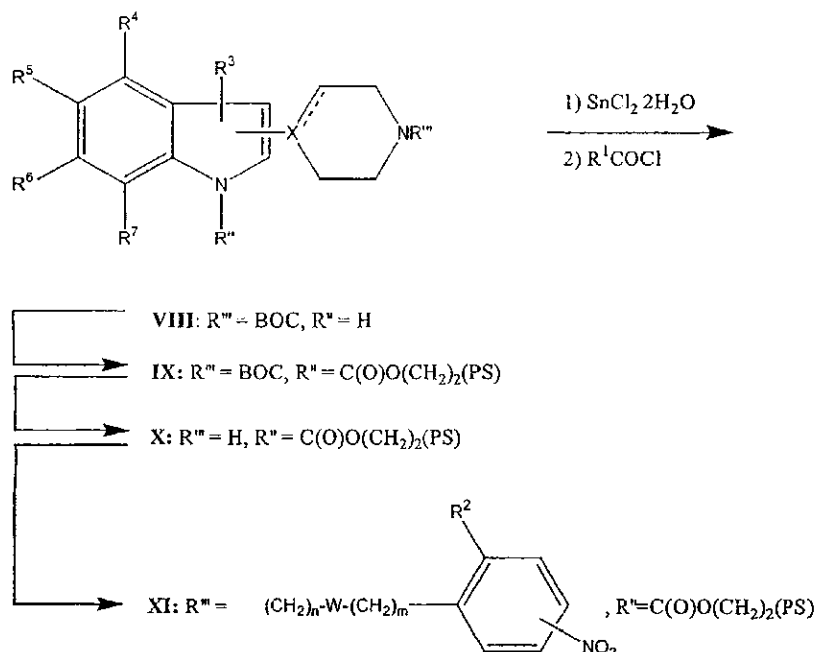
10

【0060】

図解

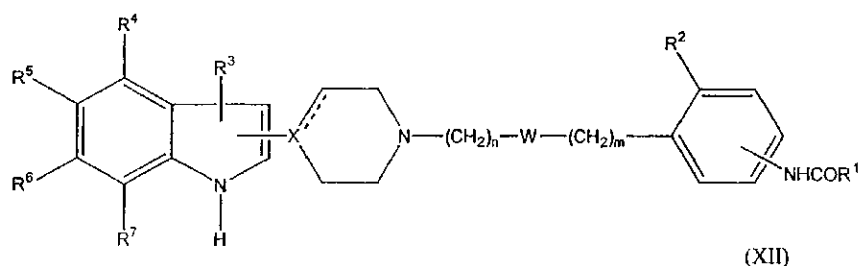
【0061】

【化10】



20

30



40

$R'' = \text{C(O)O(CH}_2)_2(\text{PS})$, PS = ワン樹脂、 R^1, R^7, X, W, n 及び m は上記定義した通りである。

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。

50

【0062】

分析 LC - MS データは Ion Spray source 及び Shimadzu LC - 8A / SLC - 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 3.5 μ m を有する C18 カラム 4.6 mm \times 30 mm) は 2 ml / 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) から水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (10 : 90 : 0.03) への線状勾配溶離である。純度は UV トレース (254 nm) の積分によって測定される。保持時間 R_t は分で表わされる。

【0063】

マススペクトルは分子量情報を提供する場合 (an alternating scan 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。

【0064】

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 μ m を有する C18 カラム 20 \times 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) から水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸 (5 : 95 : 0.03) へ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。

【0065】

¹ 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、qv = 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。結晶性化合物中の水分含有量はカールフィッシャー滴定によって測定する。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 40 - 60 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次の材料を使用する: SCX、1 g、Varian Mega Bond Elut^(R)、Chrompack cat. no. 220776。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。

【0066】

例

中間体の製造

A. アシル化剤

(2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) 酢酸

1 L の丸底フラスコに、濃硫酸 (50 ml) を加え、-12 (エチレングリコール - ドライアイス) に冷却する。ジクロロメタン (120 ml) に溶解された (2 - メチルフェニル) 酢酸 (35.4 g、0.24 モル) を 10 分間添加し、ついで混合物を 2 時間、濃硫酸 (100 ml) 及び 100 % 硝酸 (10 ml) の予備冷却された (エチレングリコール - ドライアイス) 溶液で滴下しながら処理する。反応混合物を 1 時間、-12 で攪拌し、氷上に注ぐ。水相を酢酸エチル (3 \times 1 L) で抽出する。一緒にされた有機相をブライン (2 \times 1 L) 及び水 (2 \times 1 L) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧で濃縮し、粗混合物 38.1 g を生じる (38 g)。¹ H NMR スペクトルは目的化合物と (2 - メチル - 3 - ニトロフェニル) 酢酸の 70 : 30 混合物を示し、そして目的化合物をジエチルエーテルでトリチル化して精製する。

B. アルキル化剤

2 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

500 mL の丸底フラスコに、(2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) 酢酸 (15 g、77 mmol) 及び乾燥 THF (300 mL) を加える。混合物を氷水で冷却し、1 時間ボラン - テトラヒドロフラン複合体 (90 mL、THF 中に 1 M、90 mmol) で滴下しながら処理する。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、ついで氷上に注ぐ。水相を酢酸エチル (3 × 600 mL) で抽出する。一緒にされた有機相をブライン (2 × 1 L) 及び水 (2 × 1 L) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧で濃縮する。残留物をジクロロメタン (200 mL) 及びトリエチルアミン (10.8 mL、78 mmol) に再溶解させる。混合物を氷水で冷却し、ジクロロメタン (100 mL) 中に溶解されたメタンスルホニルクロライド (6.05 mL、78 mmol) の混合物を 20 分間滴加する。反応混合物を 2 時間室温で攪拌する。反応混合物を減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / ヘプタン 2 : 3) で精製し、目的化合物 (7.8 g) を得る。

【 0067 】

【 外 1 】

¹H NMR (CDCl₃): 2.45 (s, 3H); 2.96 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 4.45 (t, 2H);

7.33 (d, 1H); 7.98-8.11 (m, 2H).

2 - (2 - ブロモエチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン

アセトン (250 mL) 中に 2 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (4.0 g) 及び臭化リチウム (6.6 g) を有する混合物を還流下に 3.5 時間沸騰させる。得られた混合物を冷却し、濾過する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / ヘプタン 1 : 2) で精製し、目的化合物 (3.7 g) を得る。

【 0068 】

【 外 2 】

¹H NMR(DMSO-d₆): 2.45 (s, 3H); 3.25 (t, 2H); 3.80 (t, 2H); 7.50 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.15 (d, 1H).固体に担持された中間体の製造4 - ニトロフェニルオキシカルボニルオキシエチルポリスチレンの製造

2 L の丸底フラスコに、ヒドロキシエチルポリスチレン (62.9 g、83 mmol、Rapp Polymere, cat. no. HA 140000 から市場で入手可能)、N - メチル - モルホリン (20 mL、183 mmol) 及び乾燥ジクロロメタン (900 mL) を加える。懸濁液を氷浴上で冷却し、乾燥ジクロロメタン (400 mL) 中に溶解させた 4 - ニトロフェニルクロロホルミートを 5 分間で添加する。混合物を 16 時間室温で攪拌させる。樹脂を濾過し、乾燥ジクロロメタン (5 × 200 mL) で洗浄させる。樹脂を減圧で乾燥させ (20、72 時間)、目的樹脂 (79.6 g) を生じる。

【 0069 】

ポリマー結合した 3 - (1 - { 2 - [5 - (アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 6 - フルオロ - 1 H - インドール) の製造

100 mL の丸底フラスコに、4 - ニトロフェニルオキシカルボニルオキシエチルポリスチレン (6.6 g、7.1 mmol)、5 - フルオロ - 3 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール (2.7 g、8.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (6.2 mL、35.6 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.87 g、7.1 mmol) 及び乾燥ジメチルホルムアミド (85 mL) を加える。混合物を 90 で 20 時間攪拌する。室温に冷却後、樹脂を濾過し、乾燥ジメチルホルム

10

20

30

40

50

アミド (3 × 25 ml)、乾燥アセトニトリル (3 × 25 ml) 及び乾燥ジクロロメタン (3 × 25 ml) で洗浄する。樹脂を底にフリット及び三方向注入口を有する 250 ml のガラスシリンダーに移す。ついで樹脂を樹脂を攪拌するために窒素流を用いて、アニソール (2%、w/w) 及びメチオニン (0.2%、w/w) を有するジクロロメタン及びトリフルオロ酢酸の 1:1 混合物 80 ml で 20 分間処理する (注意: 二酸化炭素の発生)。樹脂を濾過し、乾燥ジクロロメタン (25 ml)、ジクロロメタン: トリエチルアミンの 1:1 混合物 (3 × 25 ml) 及び乾燥ジクロロメタン (3 × 25 ml) を用いて洗浄する。樹脂を 250 ml の丸底フラスコに移す。アセトニトリル (70 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (5.2 ml、30 mmol) 及び 2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1-メチル-4-ニトロベンゼン (3.67 g、14 mmol) を添加する。樹脂混合物を 70 に 18 時間加熱する。室温に冷却した後、樹脂を濾過し、乾燥アセトニトリル (3 × 25 ml) 及び乾燥ジクロロメタン (3 × 25 ml) で洗浄する。樹脂を 250 ml の丸底フラスコに移し、塩化錫 (II) 二水和物 (DMF 中に 0.5 M 溶液 60 ml) で処理する。反応混合物を 18 時間室温で攪拌する。樹脂を濾過し、乾燥ジメチルホルムアミド (3 × 25 ml)、乾燥アセトニトリル (3 × 25 ml)、乾燥ジクロロメタン (3 × 25 ml) で洗浄する。樹脂を減圧で乾燥させ (20、20 時間)、目的樹脂 (6.3 g) を生じる。

10

【0070】

つぎのポリマー結合した化合物を同様な方法で製造する:

3-{1-[2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル}-5-クロロ-1H-インドール

20

3-{1-[2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル}-6-クロロ-1H-インドール

3-{1-[2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル}-7-クロロ-1H-インドール

本発明の化合物の製造

例 1

1a, 3-(1-{2-[5-(アセチルアミノ)-2-メチルフェニル]エチル}ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-1H-インドール、フマル酸塩 (fumarate)

30

ジクロロメタン (400 ml) 中に (2-メチル-5-ニトロフェニル) 酢酸 (47 g) 及び塩化チオニル (62 ml) を有する混合物を 5 時間還流下で沸騰させ、減圧で濃縮する。残留物の少量 (5 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、10 分かけて 0 でテトラヒドロフラン (250 ml) 中に 6-クロロ-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル)-1H-インドール (6.0 g) 及びトリメチルアミン (5 ml) を有する混合物に滴加する。混合物を減圧で濃縮し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) 及び酢酸エチル (400 ml) を添加し、それによって 6-クロロ-3-{1-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-オキシエチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル}-1H-インドールを沈殿させ、濾過によって集める (3.7 g)。有機相を単離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/ヘプタン 2:1) で精製して、6-クロロ-3-{1-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-オキシエチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル}-1H-インドール (2.2 g) の別のバッチを生じる。テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 6-クロロ-3-{1-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-オキシエチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル}-1H-インドール (5.3 g) 及びエタノール (150 ml) 中の塩化錫 (II) 二水和物 (14.5 g) を 2 時間還流下に沸騰させ、溶剤を減圧で約 100 ml に減少させる。アンモニア水を添加し、有機相を減圧で除去する。水相を酢酸エチルで抽出し、一緒にされた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧で濃縮し、6-クロロ-3-

40

50

{ 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - オキシエチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (5 . 1 g) を生じる。この化合物をテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) に溶解させ、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 中に水素化リチウムアルミニウム (1 . 5 g) を有する懸濁液に 1 5 分間かけて 1 0 で滴加する。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、標準の後処理操作を行い、粗 6 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (7 . 5 g 、テトラヒドロフランを含む) 。粗化合物 (4 . 0 g) を酢酸 (1 0 0 m l) に溶解させ、酸化白金 (4 0 0 m g) を添加し、得られた混合物を 6 時間室温で 3 大気水素圧下で振とうする。混合物を濾過し、水 (4 0 0 m l) を添加し、アンモニア水の添加によって塩基性 pH とする。水相を酢酸エチルで抽出し、一緒にされた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧で濃縮し、6 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (2 . 4 g) を生じる。化合物をテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) 及びトリエチルアミン (1 m l) に溶解させ、混合物を 0 で冷却し、ジクロロメタン (3 0 m l) 中の塩化アセチル (0 . 5 m l) を滴加する。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、濾過し、減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / エタノール / トリエチルアミン 8 0 : 2 0 : 4) で精製して、粗目的化合物を生じる。目的化合物をエタノールからのそのフマル酸塩の形で集める (0 . 7 g) 。

10

【 0 0 7 1 】

20

【 外 3 】

Mp 164-166 °C. ^1H NMR(DMSO- d_6): 1.85-2.10 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.65-3.00 (m, 7H); 3.30-3.45 (m, 2H); 6.60 (s,

3H (fumerate)); 7.00 (dd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.45 (m, 3H); 7.65 (d, 1H);

9.85 (s, 1H); 11.05 (s, 1H). MS m/z: 410 (MH⁺), 259, 247, 176.

例 2

2 a . 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロブチルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール , シュウ酸塩

30

ジメチルホルムアミド (7 5 m l) 中の 5 - フルオロ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール (2 . 7 g) 及びブタノン (2 0 0 m l) 中の 2 - (2 - プロモエチル) - 1 - メチル - 4 - ニトロベンゼン (3 . 7 g) 及びトリエチルアミン (9 . 3 m l) を有する混合物を 2 0 時間還流沸騰させ、生じた混合物を減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / トリエチルアミン 1 0 0 : 4) で精製して、5 - フルオロ - 3 - { 1 - [2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (3 . 6 g) を生じ、これを酢酸 (2 5 m l) に溶解させ、ついでエタノール (7 5 m l) 及び酸化白金 (5 0 m g) を添加する。生じた混合物を 3 大気水素圧下 3 時間室温で振とうする。混合物を減圧で煮詰め (5 0 m l) 、氷 / 水混合物上に注ぎ、アンモニア水の添加で塩基性 pH とする。水相を酢酸エチル / テトラヒドロフラン混合物で抽出し、一緒にされた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / エタノール / トリエチルアミン 1 0 0 : 4 : 4) で精製して、3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 . 0 g) を生じる。これをついでテトラヒドロフラン (4 5 m l) 及びトリエチルアミン (1 . 3 m l) に 5 で溶解させ、テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中のシクロブチルカルボニルクロライド (0 . 3 g) を添加する。生じた混合物を 5 で 1 時間攪拌し、濾過し、減圧で濃縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / エタノール / トリエチルアミン 1 0 0 : 4 : 4) で精製して、粗生成物を得、これを酢酸エチルからシュウ酸

40

50

塩の形で白色結晶化合物として単離する (0 . 7 g)。

【 0 0 7 2 】

【 外 4 】

Mp 116-125 °C. ¹H

NMR (DMSO-d₆): 1.75-1.85 (m, 1H); 1.85-2.05 (m, 3H); 2.05-2.25 (m, 6H); 2.30 (s, 3H);

2.90-3.25 (m, 8H); 3.65 (d, 2H); 6.85-6.95 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.30-7.40

(m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 11.00 (s, 1H). MS m/z: 434 (MH⁺).

例 3

10

3 a . 3 - (1 - { 2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペ
リジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール :

ポリマー結合した 3 - [1 - (2 - { 5 - アミノ - 2 - メチルフェニル] エチル) ピペ
リジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1 H - インドール (1 0 0 m g 、 1 0 0 μ m o l) 、
トリエチルアミン (9 0 μ L) 及びジメチルアミノピリジン (乾燥アセトニトリル中に 0
. 2 M 溶液 0 . 0 5 m l) を反応管中で混合する。混合物を 0 に冷却し、塩化アセチル
(乾燥アセトニトリル中に 1 M 溶液 0 . 0 5 m l) で処理する。反応混合物を 0 で 2 時
間放置する。樹脂を濾過し、乾燥アセトニトリル (3 × 1 m l) で洗浄する。樹脂を 1 時
間ナトリウムメトキシド (2 m l 、メタノール中の 5 N ナトリウムメトキシド) 、メタノ
ール (5 0 m l) 及びテトラヒドロフラン (5 0 m l) で処理する。濾過後、樹脂をメタ
ノール (1 m l) で洗浄する。一緒にされた濾液を予備処理されたイオン交換カラム (5
0 0 m g S C X カラム、これは A n l a y t i c a l I n s t r u m e n t s 、 p a r t
n o . 1 2 1 0 - 2 1 4 0 から市場で入手される) 上に充填し、アセトニトリル (1
m l) 及びメタノール (1 m l) で洗浄する。生成物をメタノール中の 4 M アンモニアで
溶離する。揮発性溶剤の蒸発後、目的化合物を黄色油状物として得る (6 m g 、 1 5 μ m
o l) 。 L C / M S (m / z) 3 9 4 (M H +) , R T = 1 . 9 8 , 純度 : 8 8 % 。

20

【 0 0 7 3 】

次の化合物を同様な方法で製造する。尿素を処理する場合、対応する塩化カルバモイルを
酸クロライドの代わりに使用する。U V トレース (2 5 4 n m) が 7 0 % 純度より少ない
予想質量を示す場合、化合物を分取逆相 H P L C クロマトグラフィーによって精製する。
生じた溶液をついでアセトニトリル (1 m l) 及びメタノール (1 m l) で洗浄された予
備処理されたイオン交換カラム上に充填する。生成物をメタノール中の 4 M アンモニアで
溶離し、溶液を減圧で濃縮し、最終生成物を生じる。

30

【 0 0 7 4 】

3 b , 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イルメタノイルアミノ)
フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M
S (m / z) 4 7 8 (M H +) , R T = 2 . 4 5 , 純度 : 7 4 % 。

【 0 0 7 5 】

3 c . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) フェニル
] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m /
z) 5 0 2 (M H +) , R T = 2 . 5 1 , 純度 : 8 6 % 。

40

【 0 0 7 6 】

3 d . 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル
] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m /
z) 4 2 0 (M H +) , R T = 2 . 1 6 , 純度 : 9 7 % 。

【 0 0 7 7 】

3 e . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イルメタノイルアミノ)
フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M
S (m / z) 4 6 2 (M H +) , R T = 2 . 3 3 , 純度 : 9 1 % 。

【 0 0 7 8 】

50

3 f . 3 - (1 - { 2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 2 2 (M H +) , R T = 2 . 2 0 , 純度 : 9 3 % 。

【 0 0 7 9 】

3 g . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピバロイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 3 6 (M H +) , R T = 2 . 3 3 , 純度 : 9 5 % 。

【 0 0 8 0 】

3 h . 3 - (1 - { 2 - [5 - (ヘキサノールアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 5 0 (M H +) , R T = 2 . 4 8 , 純度 : 9 5 % 。

10

【 0 0 8 1 】

3 i . 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 7 4 (M H +) , R T = 4 . 0 2 , 純度 : 9 5 % 。

【 0 0 8 2 】

3 j . 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 8 6 (M H +) , R T = 2 . 4 1 , 純度 : 9 1 % 。

【 0 0 8 3 】

20

3 k . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 5 7 (M H +) , R T = 1 . 9 0 , 純度 : 8 0 % 。

【 0 0 8 4 】

3 l . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - フェニルプロパノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 8 4 (M H +) , R T = 2 . 4 7 , 純度 : 9 6 % 。

【 0 0 8 5 】

3 m . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 7 0 (M H +) , R T = 2 . 4 7 , 純度 : 9 0 % 。

30

【 0 0 8 6 】

3 n . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (3 - メチル - 3 - フェニルウレイド) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 5 0 1 (M H +) , R T = 2 . 5 1 , 純度 : 8 7 % 。

【 0 0 8 7 】

3 o . 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 3 6 (M H +) , R T = 2 . 3 0 , 純度 : 9 6 % 。

【 0 0 8 8 】

40

3 p . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 7 8 (M H +) , R T = 2 . 4 4 , 純度 : 9 3 % 。

【 0 0 8 9 】

3 q . 3 - (1 - { 2 - [5 - (イソブタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 3 8 (M H +) , R T = 2 . 3 3 , 純度 : 9 6 % 。

【 0 0 9 0 】

3 r . 3 - (1 - { 2 - [5 - (3 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 7 8 (M H +) , R T = 2 . 4 4 , 純度 : 9 3 % 。

50

z) 502 (MH⁺), RT = 2.51, 純度: 93%。

【0091】

3s. 3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 2.03, 純度: 88%。

【0092】

3t. 3 - [1 - (2 - {5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル} エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 516 (MH⁺), RT = 2.52, 純度: 94%。

【0093】

3u. 3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.58, 純度: 93%。

【0094】

3v. 3 - [1 - (2 - {5 - [(シクロペンチルメタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル} エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2.49, 純度: 95%。

【0095】

3x. 3 - (1 - {2 - [2 - メチル - 5 - (モルホリン - 4 - イルメタノールアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 3.27, 純度: 91%。

【0096】

3y. 3 - [1 - (2 - {5 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - メチルフェニル} エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 504 (MH⁺), RT = 2.52, 純度: 92%。

【0097】

3z. 3 - (1 - {2 - [5 - (ヘキサノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 466 (MH⁺), RT = 2.55, 純度: 88%。

【0098】

3aa. 3 - (1 - {2 - メチル - 5 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメタノイルアミノ) フェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 2.05, 純度: 96%。

【0099】

3ab. 3 - (1 - {2 - [5 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 506 (MH⁺), RT = 2.62, 純度: 87%。

【0100】

3ac. 3 - (1 - {2 - [5 - (3 - シクロヘキシルプロパノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル} ピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 2.76, 純度: 95%。

【0101】

3ad. 3 - [1 - (2 - {5 - [(3 - フェニルプロパノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル} エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 500 (MH⁺), RT = 2.76, 純度: 91%。

【0102】

3ae. 3 - [1 - (2 - {5 - [(2 - フェニルエタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル} エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドール: LC / MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.48, 純度: 92%。

【0103】

10

20

30

40

50

3 a f . 3 - (1 - { 2 - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイルアミノ) フェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 8 6 (M H +) , R T = 2 . 5 4 , 純度 : 8 9 % .

【 0 1 0 4 】

3 a g . 3 - (1 - { 2 - [5 - (シクロプロピルメタノイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1 H - インドール : L C / M S (m / z) 4 3 6 (M H +) , R T = 2 . 2 6 , 純度 : 9 3 % .

【 0 1 0 5 】

例 4

4 a . 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドール 10
ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 中に (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) 酢酸 (2 . 5 g) 及び 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (2 . 1 g) を有する混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、ついでジメチルホルムアミド (5 0 m l) 中に 7 - クロロ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール (3 . 0 g) を有する溶液を添加する。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌し、氷 / 水混合物上に注ぐ。化合物を濾過によって単離し、テトラヒドロフランに溶解させる。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、減圧で濃縮し、7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 1 - オキシエチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (4 . 7 g) を生じる。7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) - 1 - オキシエチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 6 . 6 g) 及びエタノール (5 0 0 m l) を還流温度に加熱し、ついで 3 0 分かけて濃 H C l (2 2 m l) 及び鉄粉 (1 1 . 3 g) を添加する。生じた混合物を更に 9 0 分間還流下で沸騰させ、熱時濾過し、減圧で濃縮する。残留物をテトラヒドロフランに溶解させ、有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、減圧で濃縮し、7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - オキシエチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 4 . 3 g) を生じる。テトラヒドロフラン (2 5 0 m l) 中に水素化リチウムアルミニウム (6 . 4 g) を有する懸濁液を冷却し (5) 、ついでテトラヒドロフラン (2 5 0 m l) 中に 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 1 - オキシエチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 6 . 0 g) を 30
有する混合物を添加する。生じた混合物を 9 0 分間還流下で沸騰させ、5 に冷却し、水の添加で急冷する。混合物を乾燥 (M g S O ₄) し、1 0 分間攪拌させ、濾過し、減圧で濃縮し、7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 2 . 4 g) を生じる。テトラヒドロフラン (2 5 m l) 中に 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール (1 . 0 g) 及び N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 7 g) を有する溶液を冷却し (5) 、ついでテトラヒドロフラン (2 5 m l) 中に (4 - フルオロフェニル) アセチルクロライドを有する溶液を添加する。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついでブライン上に注ぐ。水相をテトラヒドロフランで抽出し、一緒にされた有機相を乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、減圧で濃 40
縮する。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : 酢酸エチル / ヘプタン / トリエチルアミン 7 0 : 3 0 : 5) で精製して、生成物を生じる (0 . 8 1 g) 。 L C / M S (m / z) 5 0 4 (M H +) , R T = 2 . 4 5 , 純度 : 6 2 % .

【 0 1 0 6 】

次の化合物を同様な方法で製造する。

【 0 1 0 7 】

4 b . 3 - [1 - (2 - { 5 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エタノイルアミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール及び (4 - メトキシフェニル) アセチルクロライドから 50

製造する。LC / MS (m / z) 516 (MH⁺) , RT = 2.35 , 純度 : 61%。

【0108】

4c. 3 - [1 - (2 - { 5 - [(シクロブチルメタノイル) アミノ] - 2 - メチルフェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びシクロブタンカルボニルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 450 (MH⁺) , RT = 2.19 , 純度 : 62%。

【0109】

4d. 3 - (1 - { 2 - [5 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びベンゾイルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 472 (MH⁺) , RT = 2.47 , 純度 : 94%。

10

【0110】

4e. 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及び 4 - フルオロベンゾイルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 490 (MH⁺) , RT = 2.40 , 純度 : 74%。

【0111】

4f. 3 - (1 - { 2 - [5 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) - 2 - メチルフェニル] エチル } ピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及び 4 - メトキシベンゾイルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 502 (MH⁺) , RT = 2.39 , 純度 : 85%。

20

【0112】

4g. 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 3 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びニコチノイルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 473 (MH⁺) , RT = 1.85 , 純度 : 75%。

30

【0113】

4h. 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(ピリジン - 4 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びイソニコチノイルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 473 (MH⁺) , RT = 1.84 , 純度 : 80%。

【0114】

4i. 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(チオフエン - 2 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びチオフエン - 2 - カルボニルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 478 (MH⁺) , RT = 2.34 , 純度 : 95%。

40

【0115】

4j. 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(チオフエン - 3 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - インドール及びチオフエン - 3 - カルボニルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 478 (MH⁺) , RT = 2.31 , 純度 : 77%。

【0116】

50

4 k . 3 - [1 - (2 - { 2 - メチル - 5 - [(1 - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イルメタノイル) アミノ] フェニル } エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - 7 - クロロ - 1 H - インドールを 7 - クロロ - 3 - { 1 - [2 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - インドール及び [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボニルクロライドから製造する。LC / MS (m / z) 480 (MH +) , RT = 2 . 24 , 純度 : 69 % 。

【 0 1 1 7 】

薬理試験

本発明の化合物を良く認識され、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：

10

ヒトドパミン D₄ レセプターへの ³ 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 D₄ . 2 レセプターの膜への [³ H] - YM - 09151 - 2 (0 . 06 nM) の結合が薬剤で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。

【 0 1 1 8 】

テスト結果を次表 1 に示す。

【 0 1 1 9 】

表 1 : 結合データ (50 nM での結合阻害 %) 。 ^a I C₅₀ 値

20

【 0 1 2 0 】

【 表 1 】

化合物	%阻害	化合物	%阻害	化合物	%阻害
3a	83	3q	97	3ag	95
3b	86	3r	88	4a	23 ^a
3c	68	3s	92	4b	16 ^a
3d	89	3t	75	4c	5 ^a
3e	89	3u	86	4d	48
3f	96	3v	95	4e	44
3g	86	3x	90	4f	48
3h	83	3y	83	4g	6 ^a
3j	90	3z	91	4h	73
3k	91	3aa	96	4i	85
3l	74	3ab	79	4j	48
3m	81	3ac	97	4k	67
3n	76	3ad	83		
3o	99	3ae	89		
3p	92	3af	90		

30

40

上記表 1 から、本発明の化合物はドパミン D₄ レセプターへのトリチウム化された YM - 09151 - 2 の結合を阻害するのに有効であることが分かった。

【 0 1 2 1 】

これらの化合物は G a z i 等、 B r i t i s h J o u r n a l o f P h a r m a c o

50

logy 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_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ことが分かった。

【0122】

本発明の化合物は次のテストでも試験される：

D_2 レセプターへの [3 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_2 レセプターへの [3 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_2 レセプターに対する親和性に関して試験する。

【0123】

ラット全脳シナプトゾームへの [3 H] - セロトニン取り込みの阻害

化合物を、その 5-HT 再取り込み阻害効果に関してラット全脳シナプトゾームへの [3 H] - セロトニンの取り込みを阻害するその能力を試験管内で測定することによって試験する。そのアッセイは、Hyttel, J., Psychopharmacology, 1978, 60, 13 によって記載されているように行われる。

【0124】

5-HT_{2A} レセプターへの [3 H] - ケタンセリンの結合阻害

化合物を 5-HT_{2A} レセプターに対する親和性に関して試験管内でラット脳 (皮質) からの膜への [3 H] - ケタンセリン (0.50 nM) の結合を阻害するその能力を測定することによって試験する。Sanchez 等、Drug Dev. Res. 1991, 22, 239-250 に記載された方法。

【0125】

蛍光光度法によって測定される 5-HT_{2C} レセプター有効性

化合物を 5-HT_{2C} レセプター発現する CHO 細胞のその有効性に関して fluorometric imaging plate reader (FLIPR) 分析による測定にしたがって試験する。このアッセイはその FLIPR カルシウムアッセイキットに対する Molecular Devices Inc. の指示書にしたがって及び Potter 等、British Journal of Pharmacology 1999, 128, 13 からいくらか変更して実施される。

【0126】

これらの化合物はドパミン D_2 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。化合物の多くは 5-HT_{2A} レセプター及びセロトニン再取り込み阻害活性にも親和性を有することが分かった。

【0127】

したがって、本発明の化合物は統合失調症の陰性又は陽性症状、その他の精神病、不安障害、たとえば全身性不安障害、パニック障害及び強迫性障害、鬱病、攻撃、慣用の抗精神剤で誘発された副作用、偏頭痛の治療に及び睡眠の改善に有用であるとみなされる。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。

【0128】

調合物例

本発明の薬学的調合物を常法で製造する。

【0129】

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。

【0130】

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

10

20

30

40

50

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 (t o n i c i t y)、保存剤、酸化防止剤等々が添加される。

【 0 1 3 1 】

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 m g を含有する錠剤：

化合物	5 . 0 m g	
乳糖	6 0 m g	
トウモロコシデンブ	3 0 m g	
ヒドロキシプロピルセルロース	2 . 4 m g	10
微晶質セルロース	1 9 . 2 m g	
クロスカメロースナトリウムタイプ A	2 . 4 m g	
ステアリン酸マグネシウム	0 . 8 4 m g	

2) 遊離塩基として算出された本発明の化合物 0 . 5 m g を含有する錠剤：

化合物	0 . 5 m g	
乳糖	4 6 . 9 m g	
トウモロコシデンブ	2 3 . 5 m g	
ポビドン	1 . 8 m g	
微晶質セルロース	1 4 . 4 m g	
クロスカメロースナトリウムタイプ A	1 . 8 m g	20
ステアリン酸マグネシウム	0 . 6 3 m g	

3) 1 m l あたり下記化合物を含有するシロップ：

化合物	2 5 m g	
ソルビトール	5 0 0 m g	
ヒドロキシプロピルセルロース	1 5 m g	
グリセロール	5 0 m g	
メチル - パラベン	1 m g	
プロピル - パラベン	0 . 1 m g	
エタノール	0 . 0 0 5 m l	
フレーバー	0 . 0 5 m g	30
サッカリンナトリウム	0 . 5 m g	
水	全量 1 m l	

4) 1 m l あたり下記化合物を含有する注射用溶液：

化合物	0 . 5 m g
ソルビトール	5 . 1 m g
酢酸	0 . 0 5 m g
サッカリンナトリウム	0 . 5 m g
水	全量 1 m l

【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
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08223 A1(51) International Patent Classification: C07D 401/14,
403/14, A61K 31/4045, 31/4523, A61P 25/06, 25/18,
25/20, 25/22, 25/24, 25/28

(21) International Application Number: PCT/DK01/00507

(22) International Filing Date: 17 July 2001 (17.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200001123 21 July 2000 (21.07.2000) DK(71) Applicant (for all designated States except US): IL
LUNDBECK A/S [DK/DK], Østlævej 9, DK 2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FELDING, Jakob
[DK/DK], Vemindsgade 4, 5 th, DK 2500 Copenhagen S
(DK); HANSEN, ANDERSEN, Benny [DK/DK], Ingelsgade
50, 2 th, DK 2200 Copenhagen N (DK); SMITH, Gar-
rick, Paul [US/DK]; Ahleken 10, DK-2500 Valby (DK);
ANDERSEN, Kim [DK/DK], Ringerbakken 22, DK 2830
Varnø (DK).CH, CN, CY, 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, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regionally: ARIPO) patent (CH, GM,
KE, LS, MW, NZ, 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, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments
- entirely in electronic form (except for this front page) and
available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/08223 A1

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to dopamine and serotonin receptor ligands having the general formula (I) wherein the meanings of R¹, R², W, n and X are as given in the claims and the description. The compounds of the invention are useful in the treatment of certain psychiatric and neurological disorders, i.e. schizophrenia, other psychoses, anxiety disorders, depression, migraine, cognitive disorders, ADHD and sleep improvement.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

INDOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS

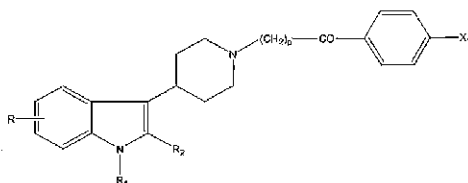
Field of the Invention

- 5 The present invention relates to a novel class of indole derivatives having affinity for the dopamine D₄ receptor. The compounds have antagonistic effect at the dopamine D₄ receptor and are therefore useful in the treatment of certain psychiatric and neurologic disorders, in particular psychoses. Some of the compounds also have affinity for the 5-HT_{2A} and/or the 5-HT_{2C} receptor and some of the compounds are serotonin reuptake inhibitors.

10

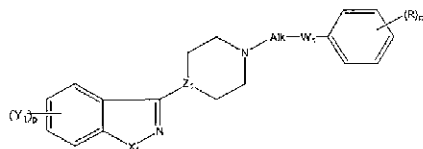
Background of the Invention.

AT 332401 discloses compounds of the general formula



- 15 wherein R is hydrogen or alkyl, R₁ and R₂ are hydrogen or alkyl, p is 2 or 3 and X₁ is hydrogen, fluoro, chloro or bromo. The compounds are said to be useful as neuroleptics. The patent does not contain any experimental data.

- WO 95/11680 relates to a broad class of compounds having antipsychotic activity. One group of compounds claimed are compounds having the formula



WO 02/08223

PCT/DK01/00507

2

wherein X_1 is O, S, NH or NR_2 , Alk is alkylene, W_1 is CH_2 , O, S or NH, and R is hydrogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, carboxyl, halogen, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, alkylthio, trifluoromethoxy, cyano, acylamino, trifluoroacetyl, aminocarbonyl, monoalkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, etc. The application does not explain
5 any mechanism of action, but the compounds are said to have a reduced tendency to cause extrapyramidal side effects.

Dopamine D_4 receptors belong to the dopamine D_2 subfamily of receptors which is considered to be responsible for the antipsychotic effect of neuroleptics. The side effects of
10 neuroleptic drugs which primarily exert their effect via antagonism of D_2 receptors are known to be due to D_2 receptor antagonism in the striatal regions of the brain. However, dopamine D_4 receptors are primarily located in areas of the brain other than striatum, suggesting that selective antagonists of the dopamine D_4 receptor will be devoid of extrapyramidal side effects. This is illustrated by the antipsychotic clozapine, which exerts
15 higher affinity for D_4 than D_2 receptors and is lacking extrapyramidal side effects (Van Tol et al. *Nature* 1991, 350, 610; Hadley *Medicinal Research Reviews* 1996, 16, 507-526, and Sanner *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8, 383-393).

A number of D_4 ligands, which were postulated to be selective D_4 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
20 these compounds are partial D_4 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
25 silent D_4 antagonists (Gazi et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620).

Consequently, D_4 ligands which are partial D_4 receptor agonists or antagonists may have beneficial effects against psychoses.

30 Dopamine D_4 antagonists may also be useful for the treatment of cognitive deficits (Jentsch et al. *Psychopharmacology* 1999, 142, 78-84).

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

3

Furthermore, evidence for a genetic association between the "primarily inattentive" subtype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and a tandem duplication polymorphism in the gene encoding the dopamine D₄ receptor has been published (McCracken et al. *Mol. Psychiatry* 2000, 5, 531-536). This clearly indicates a link between the dopamine D₄ receptor and ADHD, and ligands affecting this receptor may be useful for the treatment of this particular disorder.

Various effects are known with respect to compounds which are ligands at the different serotonin receptor subtypes. As regards the 5-HT_{2A} receptor, which was previously referred to as the 5-HT₂ receptor, the following effects have been reported, e.g.:

Antidepressive effect and improvement of the sleep quality (Meert et al. *Drug. Dev. Res.* 1989, 18, 119), reduction of the negative symptoms of schizophrenia and of extrapyramidal side effects caused by treatment with classical neuroleptics in schizophrenic patients (Gelders *British J. Psychiatry* 1989, 155 (suppl. 5), 33). Furthermore, selective 5-HT_{2A} antagonists could be effective in the prophylaxis and treatment of migraine (Scrip Report; "Migraine – Current trends in research and treatment"; PJB Publications Ltd.; May 1991) and in the treatment of anxiety (Colpart et al. *Psychopharmacology* 1985, 86, 303-305 and Perregaard et al. *Current Opinion in Therapeutic Patents* 1993, 1, 101-128).

Some clinical studies implicate the 5-HT₂ receptor subtype in aggressive behaviour. Furthermore, atypical serotonin-dopamine antagonist neuroleptics have 5-HT₂ receptor antagonistic effect in addition to their dopamine blocking properties and have been reported to possess anti-aggressive behaviour (Connor et al. *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8(4), 350-351).

Recently, evidence has also accumulated which support the rationale for selective 5-HT_{2A} antagonists as drugs capable of treating positive symptoms of psychosis (Leysen et al. *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 367-390 and Carlsson *Current Opinion in CPNS Investigational Drugs* 2000, 2(1), 22-24).

Compounds which are 5-HT reuptake inhibitors are well-known antidepressant drugs.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

4

5-HT_{2C} ligands have been found to augment the effect of 5-HT reuptake inhibitors in microdialysis experiments and animal models, and compounds having 5-HT reuptake inhibiting effect combined with affinity for the 5-HT_{2C} receptor may therefore be particularly useful for the treatment of depression and other disorders responsive to serotonin reuptake inhibitors (PCT application No. PCT/DK00/00671).

Accordingly, dopamine D₄ receptor ligands are potential drugs for the treatment of schizophrenia and other psychoses, and compounds with combined effects at the 5-HT transporter may have the further benefit of improved effect on depressive and negative symptoms in schizophrenic patients. Compounds with combined effect at the dopamine D₄ receptor and the 5-HT_{2A} receptor may have the benefit of improved effect on positive and negative symptoms of schizophrenia and the benefit of effect on depressive and anxiety symptoms.

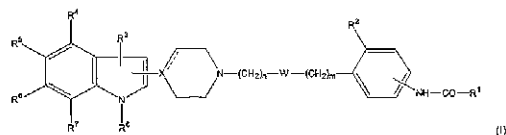
In particular, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia without inducing extrapyramidal side effects.

Summary of the Invention

20

The object of the present invention is to provide compounds that are partial agonists or antagonists at the dopamine D₄ receptor and such compounds with combined effects at the dopamine D₄ receptor, the 5-HT_{2A} receptor, the 5-HT_{2C} and/or the 5-HT transporter.

25 Accordingly, the present invention relates to novel compounds of the formula I



WO 02/08223

PCT/DK01/00507

5

wherein R^1 is hydrogen or C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -cycloalkyl or C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, all of which may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, hydroxy, thiol, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl, or R^1 is aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl where the aryl and heteroaryl groups may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl, or R^1 is $-NR^2R^3$ wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl and heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, all of which may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, and C_{1-6} -alkylsulfonyl, or R^1 is a saturated or partially saturated 5 to 6 membered ring containing one, two or three hetero atoms selected from O, S and a group $N-R^4$ wherein R^4 is hydrogen or C_{1-6} -alkyl optionally substituted with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl;

W is a bond or W is an O, S, CO, CS, SO or SO_2 group;

n is 0-6, m is 0-6 and n+m is 0-6; provided that when W is O, or S, $n \geq 2$ and when W is CO, CS, SO or SO_2 , $n \geq 1$;

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

25

R^2 is C_{1-6} -alkyl;

R^2 , R^3 are selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl;

30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

6

R⁸ is hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, acyl, thioacyl, C₁₋₆-alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl or arylsulfonyl, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

5 In one particular embodiment, the present invention relates to compounds wherein the indole is bound to X via position 3 of the indole.

In a further embodiment, the invention relates to such compounds wherein W is a bond. In particular, the present invention relates to compounds wherein n + m is 2.

10

In a further embodiment, the present invention relates to such compounds wherein R² is a methyl group.

15 In another embodiment, the invention relates to compounds wherein the group -NH-CO-R¹ is attached to the phenyl group in a position para to the position of the R² group.

In particular, the present invention relates to such compounds, wherein R¹ is C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, phenyl, phenyl-C₁₋₆-alkyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrimidyl, wherein the phenyl groups may be substituted one or more times with
 20 substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl, or R¹ is -NR¹R² wherein one of R¹ and R² is selected from hydrogen and the other of R¹ and R² is selected from C₁₋₆-alkyl, phenyl and phenyl-C₁₋₆-alkyl, wherein the phenyl groups may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino,
 25 C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl, or R¹ is a tetrahydropyranyl, morpholino, thiomorpholino, piperidino, piperazino or a N-(hydroxy-C₁₋₆-alkyl)piperazino group

In a specific embodiment, the present invention relates to a compound selected from

30

3-(1-{2-[5-(Acetylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Cyclobutylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

7

- 3-(1-{2-[5-(Acetylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pivaloylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-phenylpropanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-Methyl-3-phenylureido)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

8

- 3-[1-(2-{5-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 5 3-[1-(2-{5-[(Cyclopentylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(morpholin-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[3-(4-Fluorophenyl)ureido]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
- 10 3-(1-(2-{5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-(2-{5-(4-Chlorobenzoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 15 3-(1-(2-{5-(3-Cyclohexylpropanoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[(3-Phenylpropanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 20 3-[1-(2-{5-[(2-Phenylethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 25 3-[1-(2-{5-[2-(4-Fluorophenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 30 3-[1-(2-{5-[(Cyclobutylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-(2-[5-(benzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

9

- 3-(1-{2-[5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
 3-(1-{2-[5-(4-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
 5 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-4-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(thiophen-2-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 10 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(thiophen-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 15 3-[1-(2-{5-Acetylamino-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
 3-[1-(2-{5-[(4-Fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
 20 3-[1-(2-{5-Acetylamino-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole and
 25 3-[1-(2-{5-[(4-Fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the invention are partial agonists or antagonist at the dopamine D₄ receptors. Many compounds have combined effect at dopamine D₄ receptors and the 5-HT_{2A} receptor, the 5-HT_{2C} receptor and/or 5-HT reuptake inhibiting effect.

Accordingly, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, other psychoses, anxiety disorders, such

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

10

as generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive compulsive disorder, depression, aggression, side effects induced by conventional antipsychotic agents, migraine, cognitive disorders, ADHD and in the improvement of sleep.

- 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.

- 10 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.

- 15 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.

Detailed Description of the Invention

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

- The term C₁₋₆-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, C₂₋₆-alkenyl and C₂₋₆-alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, such as ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

- 30 The terms C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkylcarbonyl, and the like, designate such groups in which the alkyl group is C₁₋₆ alkyl as defined above.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

11

The term C_{3-8} -cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

5

As used herein, the term acyl refers to a formyl, C_{1-6} -alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl- C_{1-6} -alkylcarbonyl, C_{3-8} -cycloalkylcarbonyl or a C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl-carbonyl group and the term thioacyl is the corresponding acyl group in which the carbonyl group is replaced with a thiocarbonyl group.

10

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*-thienyl, or 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-

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

12

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-benzothieryl, 2-benzothieryl, 1*H*-2,1-benzoxazinyl, 1*H*-2,3-benzoxazinyl, 2*H*-1,2-benzoxazinyl, 2*H*-1,3-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, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, isoquinolyl, quinolyl, 1*H*-2-benzopyranyl, 2*H*-1-benzopyranyl, 1*H*-2-benzothiopyranyl or 2*H*-1-benzothiopyranyl.

R¹ meaning a saturated or partially saturated 5- to 6-membered ring containing one or two hetero atoms selected from O, S or a group N-R⁹ includes groups wherein R¹ is a group -CR^aR^b and groups wherein R¹ is -NR^aR^b wherein R^a and R^b together form a 5- to 6-membered saturated or partially saturated ring optionally containing an additional N-R⁹ group or an O or S atom, e.g. groups such as piperidinyl, piperazinyl, N-(hydroxy-C₁₋₆-alkyl)-piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyridyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, etc.

20

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 maleic, 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.

30

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

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

13

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.

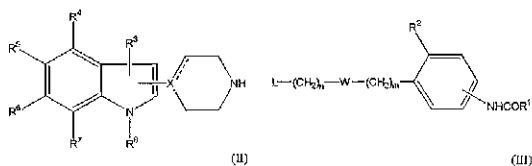
- 5 Conveniently, the compounds of the invention are administered in unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg.

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.

10

The compounds of the invention may be prepared as follows:

- 1) Alkylating a piperazine, piperidine or tetrahydropyridine of formula II with an alkylating derivative of formula III:

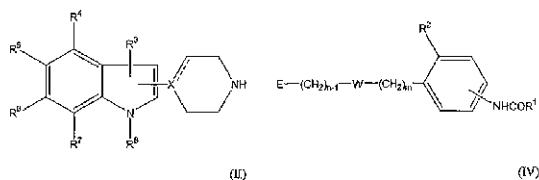


15

wherein R^1 - R^8 , X, W, n, m and the dotted line are as previously defined, and L is a leaving group such as e.g. halogen, mesylate or tosylate;

- 2) Reductive alkylation of an amine of formula II with a reagent of formula IV:

20



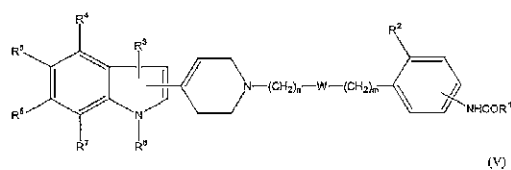
wherein R^1 - R^8 , X, W, n, m and the dotted line are as previously defined, and E is an aldehyde or an activated carboxylic acid;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

14

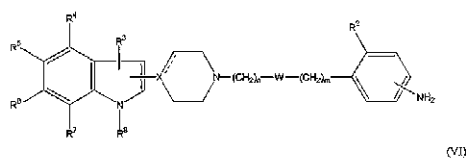
- 3) Reducing the double bond in the tetrahydropyridinyl ring in derivatives of formula V:



3

wherein R^1 - R^8 , W, n and m are as previously defined;

- 4) Acylating an amine of formula VI

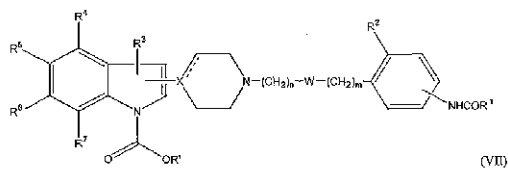


10

wherein R^1 - R^8 , W, n, m and the dotted line are as previously defined by the use of a carboxylic acid and a coupling reagent, an activated ester, an acid chloride, an isocyanate, a carbamoyl chloride or a by a two-step procedure by treatment with phosgene followed by addition of an amine;

15

- 5) Cleaving a polymer bound derivative of formula VII



WO 02/08223

PCT/DK01/00507

15

wherein R^1 , R^2 , X, W, n and m are as previously defined and R'OH is hydroxyethyl or hydroxymethyl polystyrene, Wang resin or analogous polyethylene glycol polystyrene resins; whereupon the compound of Formula I is isolated as the free base or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

5

The alkylation according to method 1) is conveniently performed in an inert organic solvent such as a suitably boiling alcohol or ketone, preferably in the presence of an organic or inorganic base (potassium carbonate, diisopropylethylamine or triethylamine) at reflux temperature. Alternatively, the alkylation can be performed at a fixed temperature which is different from the boiling point, in one of the above-mentioned solvents or in dimethyl formamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO) or *N*-methylpyrrolidin-2-one (NMP), preferably in the presence of a base. The synthesis of the amines of formula II, 3-(piperidin-4-yl)-1*H*-indoles and 3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-1*H*-indoles, has been described in the literature (see EP-A1-465398).

15

The alkylating derivatives of formula III are prepared by nitration of the alkyl-substituted phenylacetic acids followed by reduction of the nitro group, e.g. with tin(II) chloride and functionalization of the produced amino group. The carboxylic acid is subsequently reduced to the corresponding alcohol, e.g. by treatment with borane followed by conversion of the alcohol to a leaving group, e.g. by treatment with methane sulfonyl chloride or thionyl bromide.

20

The reductive alkylation according to method 2) is performed by standard literature methods. The reaction can be performed in two steps, e.g. coupling of amines of formula II with reagent of formula IV by standard methods *via* the carboxylic acid chloride, activated esters or by the use of carboxylic acids in combination with a coupling reagent such as e.g. dicyclohexyl carbodiimide, followed by reduction of the resulting amide with lithium aluminium hydride or alane. The carboxylic acid of formula IV is prepared by nitration of the alkyl-substituted phenylacetic acid followed by reduction of the nitro group, e.g. with tin(II) chloride and finally functionalization of the resulting amino group.

25

The reaction can also be performed by a standard one-pot procedure, e.g. using a reductive amination of amines of formula II and aldehydes of formula IV. The aldehydes of formula

30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

16

IV are prepared by reduction of the before mentioned functionalized (aminophenyl)acetic acid by treatment with a reducing agent such as e.g. borane. The resulting alcohol is converted to the corresponding aldehyde by standard oxidation methods, e.g. pyridinium chlorochromate.

5

The reduction of the double bond according to method 3) 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 NaBH₄ in trifluoroacetic acid in inert solvents such as tetrahydrofuran (THF), dioxane or diethyl ether.

10

The acylation according to method 4) is conveniently performed by standard methods *via* the carboxylic acid chloride, activated esters or by the use of carboxylic acids in combination with coupling reagents such as e.g. dicyclohexyl carbodiimide. When the acylation produces urea derivatives, the acylating reagent is carbanoyl chlorides, isocyanates or a two-step procedure consisting of treatment with phosgene followed by addition of an amine.

15

The intermediate compounds of formula VI are prepared as described in methods 1) and 2).

20

The derivatives of structure VII are prepared by means of a solid phase synthesis sequence as outlined below. The final product was cleaved from the resin according to method 5) using diluted sodium methoxide in a methanol/tetrahydrofuran mixture at ambient temperature. The first building block, VIII, prepared by *tert*-butoxycarbonyl protection of compounds of formula II, which is prepared by methods obvious to the chemist skilled in the art (see also EP-A1-465398), is generally attached to the resin (e.g. polystyrene bound ethyl 4-nitrophenyl carbonate) using base e.g. *N,N*-dimethylaminopyridine and *N,N*-diisopropylethylamine at elevated temperature (e.g. 50-100 °C) in an aprotic solvent (e.g. DMF or DMSO). After deprotection of compound IX by trifluoroacetic acid, the second diversifying building block is introduced by alkylation of compound X whereby compound XI is formed. The alkylating reagent is prepared by nitration of alkylsubstituted phenylacetic acid by standard nitration procedures followed by reduction of the carboxylic acid, e.g. by treatment with borane in tetrahydrofuran and finally converting the produced alcohol to a leaving group, e.g. by treatment with methanesulfonyl chloride in

25

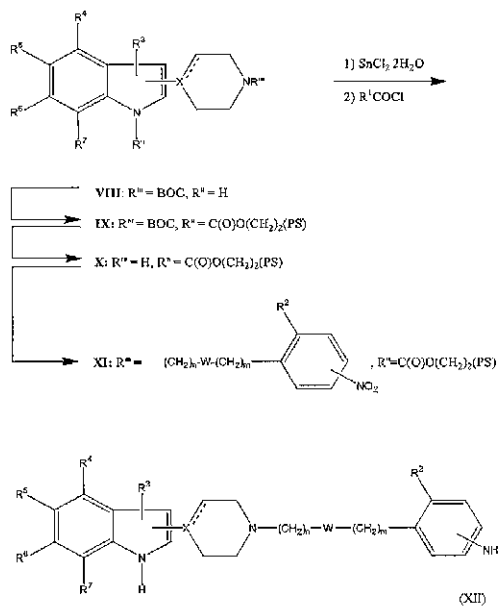
30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

17

dichloromethane and triethylamine. The alkylation is performed at elevated temperature (50-100 °C) in an aprotic solvent such as DMF, acetone or acetonitrile leading to resin XI. After reduction of the nitro group, e.g. by treatment with tin(II) chloride in DMF, the third diversifying building block is introduced by standard acylation procedures, e.g. addition of an acid chloride, isocyanate or carbamoyl chloride and base at low temperature in DMF, dichloromethane or acetonitrile.



$R^1 = \text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2(\text{PS})$, PS = Wang resin, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , n , and m is as defined above.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

18

Experimental Section

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

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with

- 5 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).

- 15 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.

20

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, 25 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. Content of water in crystalline compounds was determined by Karl Fischer titration. For column chromatography silica gel of type Kieselgel 60, 40-60 mesh ASTM was used. For ion-exchange chromatography (SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. no. 220776). Prior use of the SCX-columns was pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL).

30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

19

Examples**Preparation of intermediates****5 A. Acylating reagent****(2-Methyl-5-nitrophenyl)acetic acid**

A 1 L round bottom flask was charged with conc. sulfuric acid (500 mL) and cooled to -12 °C (ethyleneglycol-dry ice). (2-Methylphenyl)acetic acid (35.4 g, 0.24 mol) dissolved in dichloromethane (120 mL) was added during 10 minutes and the mixture was then treated dropwise during two hours with a pre-cooled (ethylene glycol-dry ice) solution of conc. sulfuric acid (100 mL) and 100% nitric acid (10 mL). The reaction mixture was stirred for one hour at -12 °C and then poured on ice. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 1 L). The combined organic phases were washed with brine (2 x 1 L) and water (2 x 1 L), dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give the 38.1 g crude mixture (38 g). ¹H NMR showed a 70:30 mixture of the title compound and (2-methyl-3-nitrophenyl)acetic acid, and the title compound was purified by trituration with diethyl ether.

20 B. Alkylating reagents**2-(2-Methanesulfonyloxyethyl)-1-methyl-4-nitrobenzene**

A 500 mL round bottom flask was charged with (2-methyl-5-nitrophenyl)acetic acid (15 g, 77 mmol) and dry THF (300 mL). The mixture was cooled on ice-water and treated dropwise with borane-tetrahydrofuran complex (90 mL, 1M in THF, 90 mmol) during one hour. The reaction mixture was stirred for two hours at room temperature and then poured on ice. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 600 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 x 1 L) and water (2 x 1 L), dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in dichloromethane (200 mL) and triethylamine (10.8 mL, 78 mmol). The mixture was cooled on ice-water and a mixture of methanesulfonyl chloride (6.05 mL, 78 mmol) dissolved in dichloromethane (100 mL) was added dropwise during 20 minutes. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

20

temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/heptane 2:3) to give the title compound (7.8 g). ¹H NMR (CDCl₃): 2.45 (s, 3H); 2.96 (s, 3H); 3.15 (t, 2H); 4.45 (t, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.98-8.11 (m, 2H).

5

2-(2-Bromoethyl)-1-methyl-4-nitrobenzene

A mixture of 2-(2-methanesulfonyloxyethyl)-1-methyl-4-nitrobenzene (4.0 g) and lithium bromide (6.6 g) in acetone (250 mL) was boiled under reflux for 3½ h. The resulting mixture was cooled and filtered. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:2) to give the title compound (3.7 g). ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.45 (s, 3H); 3.25 (t, 2H); 3.80 (t, 2H); 7.50 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.15 (d, 1H).

10

Preparation of solid supported intermediates

15

Preparation of 4-nitrophenyloxycarbonyloxyethyl polystyren

A 2 L round bottom flask was charged with hydroxyethyl polystyren (62.9 g, 83 mmol, commercially available from Rapp Polymere, cat. no. HA 1 400 00), *N*-methyl-morpholine (20 mL, 183 mmol), and dry dichloromethane (900 mL). The suspension was cooled on an ice bath followed by the addition over a period of 5 min of 4-nitrophenyl chloroformate, dissolved in dry dichloromethane (400 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resin was filtered off and washed with dry dichloromethane (5 × 200 mL). The resin was dried *in vacuo* (20 °C, 72 h) to yield the title resin (79.6 g).

20

Preparation of polymer bound 3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole:

A 100 mL round bottom flask was charged with 4-nitrophenyloxycarbonyloxyethyl polystyren (6.6 g, 7.1 mmol), 5-fluoro-3-(1-*tert*-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-1H-indole (2.7 g, 8.1 mmol), diisopropylethylamine (6.2 mL, 35.6 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.87 g, 7.1 mmol), and dry dimethyl formamide (85 mL). The mixture was stirred at 90 °C for 20 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with dry dimethyl formamide (3 × 25 mL), dry acetonitrile (3 × 25 mL) and dry dichloromethane (3

30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

21

× 25 mL). The resin was transferred to a 250 mL glass cylinder with a fritte and a three way
 junction in the bottom. The resin was then treated for 20 min with 80 mL of a 1:1 mixture of
 dichloromethane and trifluoroacetic acid containing anisole (2%, w/w) and methionine (0.2
 %, w/w), using a flow of nitrogen to agitate the resin (Caution: Generation of carbon
 5 dioxide). The resin was filtered off and washed with dry dichloromethane (25 mL), a 1:1
 mixture of dichloromethane:triethylamine (3 × 25 mL) and dry dichloromethane (3 × 25
 mL). The resin was transferred to a 250 mL round bottom flask. Acetonitrile (70 mL),
 diisopropylethylamine (5.2 mL, 30 mmol) and 2-(2-methanesulfonyloxyethyl)-1-methyl-4-
 nitrobenzene (3.67 g, 14 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 70 °C for 18
 10 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with dry
 acetonitrile (3 × 25 mL) and dry dichloromethane (3 × 25 mL). The resin was transferred to
 a 250 mL round bottom flask and treated with tin(II) chloride dihydrate (60 mL of an 0.5 M
 solution in DMF). The reaction mixture was stirred for 18 h. at room temperature. The resin
 was filtered off and washed with dry dimethyl formamide (3 × 25 mL), dry acetonitrile (3 ×
 15 25 mL) and dry dichloromethane (3 × 25 mL). The resin was dried *in vacuo* (20 °C, 20 h) to
 yield the title resin (6.3 g).

The following polymer bound compounds were prepared in a similar manner:

- 20 3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-5-chloro-1*H*-indole
 3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-6-chloro-1*H*-indole
 3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-7-chloro-1*H*-indole

25 Preparation of the compounds of the invention

Example 1

1a, 3-{1-[2-(5-(Acetylamino)-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-6-chloro-1*H*-indole, synthesize

- 30 A mixture of (2-methyl-5-nitrophenyl)acetic acid (47 g) and thionyl chloride (62 mL) in
 dichloromethane (400 mL) was boiled under reflux for 5 h and concentrated *in vacuo*. A
 small amount of the residue (5 g) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and added
 dropwise to a mixture of 6-chloro-3-(3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl)-1*H*-indole (6.0 g) and

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

22

triethylamine (5 mL) in tetrahydrofuran (250 mL) at 0 °C over a period of 10 min. The mixture was concentrated *in vacuo*, aqueous 2 N sodium hydroxide (400 mL) and ethyl acetate (400 mL) was added, whereby 6-chloro-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrophenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indole precipitated and was collected by
5 filtration (3.7 g). The organic phases were isolated, washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/heptane 2:1) to give another batch of 6-chloro-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrophenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indole (2.2 g). A mixture of 6-chloro-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrophenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-
10 4-yl}-1H-indole (5.3 g) in tetrahydrofuran (100 mL) and tin(II) chloride dihydrate (14.5 g) in ethanol (150 mL) was boiled under reflux for 2 h, and the solvent reduced to about 100 mL *in vacuo*. Aqueous ammonia was added and the organic phase was removed *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, and the combined organic phases were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 6-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)-1-oxoethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indole (5.1
15 g). This compound was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL) and added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (1.5 g) in tetrahydrofuran (100 mL) at 10 °C over a period of 15 min. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h and subjected to a standard work up procedure to give crude 6-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl}-1H-indole (7.5 g, includes
20 tetrahydrofuran). Crude compound (4.0 g) was dissolved in acetic acid (100 mL) followed by the addition of platinum oxide (400 mg), and the resulting mixture was shaken under 3 atmosphere hydrogen pressure for 6 h at room temperature. The mixture was filtered and added water (400 mL) followed by the addition of aqueous ammonia to basic pH. The
25 aqueous phase was extracted with an ethyl acetate, and the combined organic phase was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 6-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1H-indole (2.4 g). The compound was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL) and triethylamine (1 mL), and the mixture was cooled to 0 °C followed by dropwise addition of acetyl chloride (0.5 mL) in
30 dichloromethane (30 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/ethanol/triethylamine 80:20:4) to give crude title compound that was collected as the flumerate salt from ethanol (0.7 g). Mp 164-166 °C. ¹H NMR

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

23

(DMSO- d_6): 1.85-2.10 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.65-3.00 (m, 7H); 3.30-3.45 (m, 2H); 6.60 (s, 3H (fumarate)); 7.00 (dd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.45 (m, 3H); 7.65 (d, 1H); 9.85 (s, 1H); 11.05 (s, 1H). MS m/z : 410 (MH⁺), 259, 247, 176.

5

Example 2**2a, 3-{1-[2-[5-(Cyclobutylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl}-5-fluoro-1H-indole, oxalate**

- 10 A mixture of 5-fluoro-3-(piperidin-4-yl)-1H-indole (2.7 g) in dimethyl formamide (75 mL), 2-(2-bromoethyl)-1-methyl-4-nitrobenzene (3.7 g) in butanone (200 mL) and triethylamine (9.3 mL) was boiled under reflux for 20 h, and the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/triethylamine 100:4) to give 5-fluoro-3-{1-[2-(2-methyl-5-
- 15 nitrophenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1H-indole (3.6 g), which subsequently was dissolved in acetic acid (25 mL) followed by the addition of ethanol (75 mL) and platinum oxide (50 mg). The resulting mixture was shaken under 3 atmosphere hydrogen pressure for 3 h at room temperature. The mixture was reduced *in vacuo* (50 mL), poured onto an ice/water mixture followed by the addition of aqueous ammonia to basic pH. The aqueous phase was extracted
- 20 with an ethyl acetate/tetrahydrofuran mixture, and the combined organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/ethanol/triethylamine 100:4:4) to give 3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-5-fluoro-1H-indole (1.0 g), which subsequently was dissolved in tetrahydrofuran (45 mL) and triethylamine (1.3 mL) at
- 25 5 °C followed by the addition of cyclobutanecarbonyl chloride (0.3 g) in tetrahydrofuran (15 mL). The resulting mixture was stirred at 5 °C for 1 h, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/ethanol/triethylamine 100:4:4) to give the crude product that was isolated as the oxalate salt from ethyl acetate as a white crystalline compound (0.7 g). Mp 116-125 °C. ¹H
- 30 NMR (DMSO- d_6): 1.75-1.85 (m, 1H); 1.85-2.05 (m, 3H); 2.05-2.25 (m, 6H); 2.30 (s, 3H); 2.90-3.25 (m, 8H); 3.65 (d, 2H); 6.85-6.95 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 11.00 (s, 1H). MS m/z : 434 (MH⁺).

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

24

Example 3**3a, 3-(1-(2-[5-(Acetylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole:**

Polymer bound 3-[1-(2-[5-amino-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole (100 mg, 100 μ mol), triethylamine (90 μ L), and dimethylaminopyridine (0.50 mL of an 0.2 M solution in dry acetonitrile) were mixed in a reactor tube. The mixture was cooled to 0°C and treated with acetyl chloride (0.50 mL of an 1M solution in dry acetonitrile). The reaction mixture was left at 0 °C for 2 h. The resin was filtered off and washed with dry acetonitrile (3 x 1 mL). The resin was treated for 1h with 1 mL of a mixture of sodium methoxide (2 mL, 5 N sodium methoxide in methanol), methanol (50 mL) and tetrahydrofuran (50 mL). After filtration, the resin was washed with methanol (1 mL). The combined filtrates were loaded on a pre-conditioned ion exchange column (500 mg SCX column, commercially available from Analytical Instruments, part no. 1210-2040), washed with acetonitrile (1 mL) and methanol (1 mL). The product was eluted with 4 M ammonia in methanol. Evaporation of volatile solvents afforded the title compound as a yellow oil (6 mg, 15 μ mol). LC/MS (m/z) 394 (MH⁺), RT = 1.98, purity: 88%.

The following compounds were prepared in similar manner. When ureas were prepared, the corresponding carbamoyl chloride was used in place of an acid chloride. The compounds were purified by preparative reversed phase HPLC chromatography if the UV trace (254 nm) showed less than 70% purity of the expected mass. The resulting solution was subsequently loaded on a pre-conditioned ion exchange column washed with acetonitrile (1 mL) and methanol (1 mL). The product was eluted with 4 M ammonia in methanol and the solution concentrated *in vacuo* to yield the final product.

3b, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2.45, purity: 74%.

3c, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 502 (MH⁺), RT = 2.51, purity: 86%.

3d, 3-(1-(2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole: LC/MS (m/z) 420 (MH⁺), RT = 2.16, purity: 97%.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

25

3e, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 462 (MH⁺), RT = 2.33, purity: 91%.

5 3f, 3-(1-(2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 422 (MH⁺), RT = 2.20, purity: 93%.

3g, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(pivaloylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2.33, purity: 95%.

10 3h, 3-(1-(2-[5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 450 (MH⁺), RT = 2.48, purity: 95%.

3i, 3-(1-(2-[5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 474 (MH⁺), RT = 4.02, purity: 95%.

15 3j, 3-(1-(2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.41, purity: 91%.

20 3k, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 457 (MH⁺), RT = 1.90, purity: 80%.

3l, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(3-phenylpropanoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 484 (MH⁺), RT = 2.47, purity: 96%.

25 3m, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole : LC/MS (m/z) 470 (MH⁺), RT = 2.47, purity: 90%.

3n, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(3-Methyl-3-phenylureido)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole : LC/MS (m/z) 501 (MH⁺), RT = 2.51, purity: 87%.

30 3o, 3-(1-(2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole : LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2.30, purity: 96%.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

26

3p, 3-(1-[2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 2.44, purity: 93%.

3q, 3-(1-[2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 438 (MH⁺), RT = 2.33, purity: 96%.

3r, 3-(1-[2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 502 (MH⁺), RT = 2.51, purity: 93%.

3s, 3-(1-[2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 2.03, purity: 88%.

3t, 3-(1-[2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 516 (MH⁺), RT = 2.52, purity: 94%.

3u, 3-(1-[2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.58, purity: 93%.

3v, 3-(1-[2-[2-[Cyclopentylmethanoyl]amino]-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 2.49, purity: 95%.

3x, 3-(1-[2-[2-Methyl-5-(morpholin-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole: LC/MS (m/z) 465 (MH⁺), RT = 3.27, purity: 91%.

3y, 3-(1-[2-[5-[3-(4-Fluorophenyl)ureido]-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole: LC/MS (m/z) 504 (MH⁺), RT = 2.52, purity: 92%.

3z, 3-(1-[2-[5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 466 (MH⁺), RT = 2.55, purity: 88%.

3aa, 3-(1-[2-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl]piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole: LC/MS (m/z) 464 (MH⁺), RT = 2.05, purity: 96%.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

27

3ab, 3-(1-(2-[5-(4-Chlorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 506 (MH⁺), RT = 2.62, purity: 87%.

3ac, 3-(1-(2-[5-(3-Cyclohexylpropanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole: LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 2.76, purity: 95%.

3ad, 3-(1-(2-[5-(3-Phenylpropanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 500 (MH⁺), RT = 2.56, purity: 91%.

3ae, 3-(1-(2-[5-(2-Phenylethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.48, purity: 92%.

3af, 3-(1-(2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 2.54, purity: 89%.

3ag, 3-(1-(2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole: LC/MS (m/z) 436 (MH⁺), RT = 2.26, purity: 93%.

Example 4

4a, 3-(1-(2-[5-(2-(4-Fluorophenyl)ethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole

A mixture of (2-methyl-5-nitrophenyl)acetic acid (2.5 g) and 1,1'-carbonyldiimidazole (2.1 g) in dimethyl formamide (50 mL) was stirred at room temperature for 15 min and subsequently added a solution of 7-chloro-3-(piperidin-4-yl)-1H-indole (3.0 g) in dimethyl formamide (50 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and poured onto an ice/water mixture. The compound was isolated by filtration and dissolved in tetrahydrofuran. The organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 7-chloro-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrophenyl)-1-oxoethyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole (4.7 g). A mixture of 7-chloro-3-{1-[2-(2-methyl-5-nitrophenyl)-1-oxoethyl]-piperidin-4-yl}-1H-indole (16.6 g) and ethanol (500 mL) was heated to reflux temperature and subsequently added concentrated HCl (22 mL) and iron powder (11.3 g) over a period of 30 min. The resulting mixture was boiled under reflux for an additional 90 min, filtered hot and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in tetrahydrofuran,

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

28

and the organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)-1-oxoethyl]-piperidin-4-yl}-1*H*-indole (14.3 g). A suspension of lithium aluminium hydride (6.4 g) in tetrahydrofuran (250 mL) was cooled (5 °C) and subsequently added a mixture of 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)-1-oxoethyl]-piperidin-4-yl}-1*H*-indole (16.0 g) in tetrahydrofuran (250 mL). The resulting mixture was boiled under reflux for 90 min, cooled to 5 °C and quenched by the addition of water. The mixture was dried (MgSO₄), stirred for 10 min, filtered and concentrated *in vacuo* to give 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole (12.4 g). A solution of 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole (1.0 g) and *N*-ethyl-diisopropylamine (0.7 g) in tetrahydrofuran (25 mL) was cooled (5 °C) and subsequently added a solution of (4-fluorophenyl)acetyl chloride in tetrahydrofuran (25 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and subsequently poured onto brine. The aqueous phase was extracted with tetrahydrofuran, and the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: ethyl acetate/heptane/triethylamine 70:30:5) to give the product (0.81 g). LC/MS (*m/z*) 504 (MH⁺), RT = 2.45, purity: 62%.

The following compounds were prepared in a similar manner

20

4b, 3-{1-[2-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl]piperidin-4-yl}-7-chloro-1*H*-indole

from 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole and (4-methoxyphenyl)acetyl chloride. LC/MS (*m/z*) 516 (MH⁺), RT = 2.35, purity: 61%.

25

4c, 3-{1-[2-{2-[2-(Cyclobutylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl]piperidin-4-yl}-7-chloro-1*H*-indole

from 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole and cyclobutanecarbonyl chloride. LC/MS (*m/z*) 450 (MH⁺), RT = 2.19, purity: 62%.

30

4d, 3-{1-[2-{2-[2-(benzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl]piperidin-4-yl}-7-chloro-1*H*-indole

from 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole and benzoyl chloride. LC/MS (*m/z*) 472 (MH⁺), RT = 2.47, purity: 94%.

WO 02/08223

29

PCT/DK01/00507

4e, 3-[1-(2-[5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and 4-fluorobenzoyl chloride. LC/MS (*m/z*) 490 (MH⁺), RT = 2.40, purity: 74%.

5

4f, 3-[1-(2-[5-(4-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and 4-methoxybenzoyl chloride. LC/MS (*m/z*) 502 (MH⁺), RT = 2.39, purity: 85%.

10

4g, 3-[1-(2-[2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and nicotinoyl chloride. LC/MS (*m/z*) 473 (MH⁺), RT = 1.85, purity: 75%.

15

4h, 3-[1-(2-[2-Methyl-5-[(pyridin-4-ylmethanoyl)amino]phenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and isonicotinoyl chloride. LC/MS (*m/z*) 473 (MH⁺), RT = 1.84, purity: 80%.

20

4i, 3-[1-(2-[2-Methyl-5-[(thiophen-2-ylmethanoyl)amino]phenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and thiophene-2-carbonyl chloride. LC/MS (*m/z*) 478 (MH⁺), RT = 2.34, purity: 95%.

25

4j, 3-[1-(2-[2-Methyl-5-[(thiophen-3-ylmethanoyl)amino]phenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

from 7-chloro-3-[1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1H-indole and thiophene-3-carbonyl chloride. LC/MS (*m/z*) 478 (MH⁺), RT = 2.31, purity: 77%.

30

4k, 3-[1-(2-[2-Methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]phenyl]ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

30

from 7-chloro-3-{1-[2-(5-amino-2-methylphenyl)ethyl]piperidin-4-yl}-1*H*-indole and [1,2,3]thiadiazole-5-carbonyl chloride. LC/MS (*m/z*) 480 (*MH*⁺), RT = 2.24, purity: 69%.

Pharmacological Testing

5

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

Inhibition of the binding of [³H]YM-09151-2 to human dopamine D₄ receptors

10

By this method, the inhibition by drugs of the binding of [³H]YM-09151-2 (0.06 nM) to membranes of human cloned dopamine D₄ receptors expressed in CHO-cells is determined *in vitro*. The method is modified from NEN Life Science Products, Inc., technical data certificate PC2533-10/96. In table 1 below, the test results are shown:

15

Compound	% inhib.	Compound	% inhib.	Compound	% inhib.
3a	83	3q	97	3ag	95
3b	86	3r	88	4a	23 ^a
3c	68	3s	92	4b	16 ^a
3d	89	3t	75	4c	5 ^a
3e	89	3u	86	4d	48
3f	96	3v	95	4e	44
3g	86	3x	90	4f	48
3h	83	3y	83	4g	6 ^a
3j	90	3z	91	4h	73
3k	91	3aa	96	4i	85
3l	74	3ab	79	4j	48
3m	81	3ac	97	4k	67
3n	76	3ad	83		
3o	99	3ae	89		
3p	92	3af	90		

Table 1: Binding Data (% inhibition of binding at 50 nM). ^a IC₅₀ value

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

31

The compounds of the invention have been found potently to inhibit the binding of tritiated YM-09151-2 to dopamine D₄ receptors.

- The compounds have also been 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 agonists or antagonists at dopamine D₄ receptors.

The compounds of the invention have also been tested in the following tests:

10 Inhibition of the binding of [³H]Spiperone to D₂ receptors

The compounds were tested with respect to affinity for the dopamine D₂ receptor by determining their ability to inhibit the binding of [³H]Spiperone to D₂ receptors by the method of Hyttel et al. *J. Neurochem.* **1985**, *44*, 1615.

15 Inhibition of the uptake of [³H]Serotonin into whole rat brain synaptosomes

- The compounds were tested with respect to their 5-HT reuptake inhibiting effect by measuring their ability to inhibit the uptake of [³H]Serotonin into whole rat brain synaptosomes *in vitro*. The assay was performed as described by Hyttel *Psychopharmacology* **1978**, *60*, 13.

Inhibition of the binding of [³H]Ketanserin to 5-HT_{2A} receptors

- 25 The compounds were tested with respect to their affinity for 5-HT_{2A} receptors by determining their ability to inhibit the binding of [³H]Ketanserin (0.50 nM) to membranes from rat brain (cortex) *in vitro*. Method described in Sánchez et al. *Drug Dev. Res.* **1991**, *22*, 239-250.

30 5-HT_{2C} receptor efficacy as determined by fluorometry

The compounds were tested with respect to their efficacy on 5-HT_{2C} receptor-expressing CHO cells as determined by fluorometric imaging plate reader (FLIPR) analysis. This assay

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

32

was carried out according to Molecular Devices Inc. instructions for their FLIPR Calcium Assay Kit and as modified from Porter et al. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 13.

5 The compounds were found to have no substantial or only weak affinity for the dopamine D₂ receptor. Many of the compounds were also found to have affinity for 5-HT_{2A} receptors and serotonin reuptake inhibiting activity.

10 Thus, the compounds of the invention are considered useful in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, other psychoses, anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive compulsive disorder, depression, side effects induced by conventional antipsychotic agents, migraine, and in the improvement of sleep. 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.

15

Formulation Examples

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

20

For example: Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary 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.

25

may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

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 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.

30

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

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

33

- 1) Tablets containing 5.0 mg of a compound of the invention calculated as the free base:
- | | | |
|----|------------------------------|---------|
| | Compound | 5.0 mg |
| 5 | Lactose | 60 mg |
| | Maize starch | 30 mg |
| | Hydroxypropylcellulose | 2.4 mg |
| | Microcrystalline cellulose | 19.2 mg |
| | Croscarmellose Sodium Type A | 2.4 mg |
| 10 | Magnesium stearate | 0.84 mg |
- 2) Tablets containing 0.5 mg of a compound of the invention calculated as the free base:
- | | | |
|----|------------------------------|---------|
| | Compound | 0.5 mg |
| 15 | Lactose | 46.9 mg |
| | Maize starch | 23.5 mg |
| | Povidone | 1.8 mg |
| | Microcrystalline cellulose | 14.4 mg |
| | Croscarmellose Sodium Type A | 1.8 mg |
| 20 | Magnesium stearate | 0.63 mg |
- 3) Syrup containing per millilitre:
- | | | |
|----|------------------------|----------|
| | Compound | 25 mg |
| | Sorbitol | 500 mg |
| 25 | Hydroxypropylcellulose | 15 mg |
| | Glycerol | 50 mg |
| | Methyl-paraben | 1 mg |
| | Propyl-paraben | 0.1 mg |
| | Ethanol | 0.005 ml |
| 30 | Flavour | 0.05 mg |
| | Saccharin sodium | 0.5 mg |
| | Water | ad 1 ml |

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

34

- 4) Solution for injection containing per millilitre:
- | | |
|-------------|---------|
| Compound | 0.5 mg |
| Sorbitol | 5.1 mg |
| Acetic Acid | 0.05 mg |
- 5
- | | |
|------------------|---------|
| Saccharin sodium | 0.5 mg |
| Water | ad 1 ml |

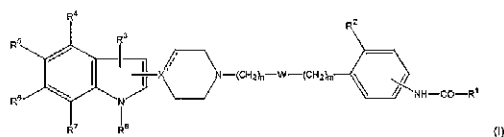
WO 02/08223

PCT/DK01/00507

35

Patent Claims

1. A substituted indole derivative of formula I



5 wherein R¹ is hydrogen or C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, all of which may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, hydroxy, thiol, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl, or R¹ is aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl where the aryl and heteroaryl groups may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl, or R¹ is -NR²R³ wherein R² and R³ are independently selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, aryl, aryl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl and heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, all of which may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl, or R¹ is a saturated or partially saturated 5- to 6-membered ring containing one, two or three hetero atoms selected from O or S, and a group N-R⁴ wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₆-alkyl optionally substituted with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C₁₋₆-alkylsulfonyl;

W is a bond or an O, S, CO, CS, SO or SO₂ group;

25 n is 0-6, m is 0-6 and n+m is 0-6, provided that when W is O or S, n ≥ 2, and when W is CO, CS, SO or SO₂, n ≥ 1;

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

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

36

R^2 is C_{1-6} -alkyl;

R^3 - R^7 are selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, thiol, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl;

R^8 is hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, acyl, thiocacyl, C_{1-6} -alkylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, or arylsulfonyl or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

10

2. The compound according to claim 1, wherein the indole is bound to X via position 3 of the indole.

3. The compound according to claims 1-2, wherein W is a bond.

15

4. The compound according to claim 3, wherein $n + m$ is 2.

5. The compound according to claims 1-4, wherein R^2 is a methyl group.

6. The compound according to claims 1 or 5, wherein the group $-NH-CO-R^1$ is attached to the phenyl group in a position para to the position of the R^2 group.

7. The compound according to claims 1 or 6, wherein R^1 is C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, phenyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrimidyl, wherein the phenyl groups may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl, or R^1 is $-NR^1R^2$ wherein one of R^1 and R^2 is hydrogen and the other of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} -alkyl, phenyl and phenyl- C_{1-6} -alkyl, wherein the phenyl groups may be substituted one or more times with substituents selected from halogen, cyano, nitro, amino, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl, or R^1 is a tetrahydropyran-2-yl or a morpholino, thiomorpholino, piperidino, piperazino or a N-(hydroxy- C_{1-6} -alkyl)piperazinyl group.

20

25

30

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

37

8. The compound according to claim 1 selected from
- 3-(1-{2-[5-(Acetylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Cyclobutylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 5 3-(1-{2-[5-(Acetylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-methoxybenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-chloro-1H-indole;
- 10 3-(1-{2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 15 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pivaloylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 20 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-phenylpropionylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 25 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(3-Methyl-3-phenylureido)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 30 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(thiophen-2-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Isobutanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

38

- 3-(1-{2-[5-(3-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(pyridin-3-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 5 3-[1-(2-{5-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-6-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-6-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[(Cyclopentylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-6-chloro-1H-indole;
- 10 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(morpholin-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[3-(4-Fluorophenyl)ureido]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
- 15 3-(1-{2-[5-(Hexanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(tetrahydropyran-4-ylmethanoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(4-Chlorobenzoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 20 3-(1-{2-[5-(3-Cyclohexylpropanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[(3-Phenylpropanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[(2-Phenylethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 25 3-(1-{2-[2-Methyl-5-(4-methylbenzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 3-(1-{2-[5-(Cyclopropylmethanoylamino)-2-methylphenyl]ethyl}piperidin-4-yl)-7-chloro-1H-indole;
- 30 3-[1-(2-{5-[2-(4-Fluorophenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[2-(4-Methoxyphenyl)ethanoylamino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

39

- 3-[1-(2-{5-[(Cyclobutylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-(benzoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-(4-Fluorobenzoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-(4-Methoxybenzoylamino)-2-methylphenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-4-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(thiophen-2-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(thiophen-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(1-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-Acetylamino-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-[(4-Fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-5-fluoro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{5-Acetylamino-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole;
- 3-[1-(2-{2-Methyl-5-[(pyridin-3-ylmethanoyl)amino]phenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole and
- 3-[1-(2-{5-[(4-Fluorophenylmethanoyl)amino]-2-methylphenyl}ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl]-7-chloro-1H-indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A pharmaceutical composition characterised in that it comprises a compound of any of claims 1 to 8 in a therapeutically effective amount together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

WO 02/08223

PCT/DK01/00507

40

10. Use of a compound of any of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament useful in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, other psychoses, anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive compulsive disorder, depression, aggression, side effects induced by conventional antipsychotic agents, 5 migraine, cognitive disorders, ADHD and in the improvement of sleep.

11. A method of treating the positive and negative symptoms of schizophrenia, other psychoses, anxiety disorders, such as generalised anxiety disorder, panic disorder and obsessive compulsive disorder, depression, aggression, side effects induced by conventional 10 antipsychotic agents, migraine, cognitive disorders, ADHD and in the improvement of sleep comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound according to any of claims 1 to 8.

15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 01/00507
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 401/14, C07D 403/14, A61K 31/4045, A61K 31/4523, A61P 25/06, A61P 25/18, A61P 25/20, A61P 25/22, A61P 25/24, 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		
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)		
CHEM.ABS.DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AT 332401 A (ROUSSEL-UCIAF IN PARIS (FRANKREICH)), 15 January 1976 (15.01.76), description; examples 1-8 (analogs for treatment of psychoses)	1-11
X	WO 9911641 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 11 March 1999 (11.03.99), abstract; claims; pages 21-26, examples 2-61 (analogs for treatment of psychoses and schizophrenia)	1-11
X	WO 9622299 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 25 July 1996 (25.07.96), page 119 - page 120; page 123 - page 133; page 135 - page 138, page 159 - page 173, examples 138,140,146-151, 153-154,158-159,161-162 and 192-219 (analogs for treatment of depression)	1-11
<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 publication 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 as 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 November 2001		27 -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 Per Renström/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 01/00507

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 9424127 A1 (PFIZER LIMITED), 27 October 1994 (27.10.94), abstract; page 92-93, example 104; claims (analog for treatment of migraine) --	1-11
X	WO 9425454 A1 (VITA-TWEST, S.A.), 10 November 1994 (10.11.94), abstract; claims (analog for treatment of anxiety and depression) --	1-11
X	US 5585374 A (CLIFFE ET AL), 17 December 1996 (17.12.96), abstract; column 6, example 1 (analog for treatment of anxiety) --	1-11
X	EP 0303506 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 15 February 1989 (15.02.89), abstract; page 10, example 1 (analog for treatment of migraine) --	1-11
X	EP 0303507 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 15 February 1989 (15.02.89), abstract; page 11-12, examples 7 (i) and 8(i) (analogs for treatment of migraine) --	1-11
X	US 3980658 A (POSSANZA ET AL), 14 Sept 1976 (14.09.76), abstract; pages 3-4, examples 1-8; claims (analogs as tranquilizers, i.e. for treatment of anxiety) --	1-11
X	Psychopharmacology (Berlin), 1995, Volume 117, No. 2, Artaiiz I. et al: "The pharmacology in VA21B7: an atypical 5-HT3 receptor antagonist with anxiolytic-like properties in animal models", pages 137-148, abstract, figure 1 --	1-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DK 01/00507
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	J. Med. Chem., Volume 44, 2001, Michael Rowley et al.: "3-(4-Fluoropiperidin-3-yl)-2-phenylindoles as High Affinity, Selective, and Orally Bioavailable h5-HT2A Receptor Antagonists", pages 1603-1614 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/DE01/00507
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 11 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet	
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).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
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.:	
Remark on Protest <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

International application No.
PCT/JP01/00507

Claim 11 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 01/00507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
AT 332401 A	15/01/76	AT 988973 A	15/01/76
WO 9911641 A1	11/03/99	AU 9871898 A	22/03/99
		GB 9718712 D	00/00/00
WO 9622290 A1	25/07/96	AU 718875 B	20/04/00
		AU 4651696 A	07/08/96
		BR 9607077 A	13/11/97
		CA 2210220 A	25/07/96
		CZ 9702207 A	18/02/98
		EP 0722941 A	24/07/96
		FI 973024 A	16/07/97
		HU 9901099 A	28/07/99
		JP 10512861 T	08/12/98
		NO 973281 A	08/09/97
		NZ 301161 A	28/10/99
		PL 321851 A	22/12/97
		TR 9700644 T	00/00/00
		US 5576321 A	19/11/96
		US 5614523 A	25/03/97
		US 5627196 A	06/05/97
		US 5741789 A	21/04/98
		US 5789402 A	04/08/98
		US 6172073 B	09/01/01
WO 9424127 A1	27/10/94	AT 144773 T	15/11/96
		AU 6567094 A	03/11/94
		BR 9406481 A	09/01/96
		CA 2157397 A	27/10/94
		CN 1121348 A	24/04/96
		CZ 9502745 A	13/03/96
		DE 69400824 D, T	13/03/97
		DK 695301 T	09/12/96
		EP 0695301 A, B	07/02/96
		SE 0695301 T3	
		ES 2094653 T	16/01/97
		FI 954944 A	17/10/95
		GB 9308360 D	00/00/00
		GR 3021804 T	28/02/97
		HU 73807 A	30/09/96
		HU 9501920 D	00/00/00
		IL 109337 D	00/00/00
		JP 2802169 B	24/09/98
		JP 8507083 T	30/07/96
		NO 954168 A	19/10/95
		NZ 265269 A	25/09/96
		PL 311204 A	05/02/96
		US 5607960 A	04/03/97
		ZA 9402722 A	20/10/95
		GB 9324433 D	00/00/00

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/DK 01/00507

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9425454	AI	10/11/94	AU	6570194 A	21/11/94
				CA	2139224 A	10/11/94
				EP	0648766 A	19/04/95
				ES	2063700 A,B	01/01/95
				JP	7508764 T	28/09/95
US	5585374	A	17/12/96	AU	675964 B	27/02/97
				AU	4714593 A	03/03/94
				CA	2141810 A	17/02/94
				EP	0664801 A	02/08/95
				FI	950486 A	03/02/95
				GB	9216649 D	00/00/00
				HU	71899 A	28/02/96
				HU	211591 B	28/12/95
				HU	9500330 D	00/00/00
				HU	9500599 A	30/10/95
				JP	8501287 T	13/02/96
				WO	9403444 A	17/02/94
				ZA	9305543 A	30/01/95
				GB	9307958 D	00/00/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 01/00507

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
EP 0303506 A2	15/02/89	AT 92057 T	15/08/93
		AU 611469 B	13/06/91
		AU 2069288 A	16/02/89
		CA 1310968 A	01/12/92
		CY 1728 A	06/05/94
		CZ 9104042 A	14/04/93
		DE 3882614 A,T	02/09/93
		DK 172696 B	31/05/93
		DK 455488 A	14/02/89
		EP 0303507 A,B	15/02/89
		SE 0303507 T3	
		ES 2058292 T	01/11/94
		FI 92397 B,C	29/07/94
		FI 883744 A	14/02/89
		GB 2208646 A,B	12/04/89
		GB 8719167 D	00/00/00
		GB 8819200 D	00/00/00
		HK 86793 A	27/08/93
		HU 211576 B	28/12/95
		HU 9500631 A	28/11/95
		IE 61488 B	02/11/94
		IL 87437 D	00/00/00
		JP 1131174 A	24/05/89
		JP 1207288 A	21/08/89
		JP 1911883 C	09/03/95
		JP 6033252 B	02/05/94
		KR 131327 B	17/04/98
		LU 90160 A	14/01/98
		LV 5736 A,B	20/06/96
		NO 174052 B,C	29/11/93
		NO 883587 D	00/00/00
		NZ 225820 A	26/09/90
		PH 24976 A	26/12/90
		PT 88255 A,B	30/06/89
		SG 65393 G	06/08/93
		SK 404291 A	12/09/00
		US 4997841 A	05/03/91
		US 5066660 A	19/11/91
		ZA 8805923 A	26/07/89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 01/00507

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0303507 A2	15/02/89	SE 0303507 T3	
		AT 92057 T	15/08/93
		AU 611469 B	13/06/91
		AU 2069288 A	16/02/89
		CA 1310968 A	01/12/92
		CY 1728 A	06/05/94
		CZ 9104042 A	14/04/93
		DE 3832614 A, T	02/09/93
		DK 172696 E	31/05/99
		DK 455488 A	14/02/89
		EP 0303506 A	15/02/89
		ES 2058292 T	01/11/94
		FJ 92387 B, C	29/07/94
		FI 883744 A	14/02/89
		GB 2208646 A, B	12/04/89
		GB 8719167 D	00/00/00
		GB 8819200 D	00/00/00
		HK 96793 A	27/08/93
		HU 211576 B	28/12/95
		HU 9500631 A	28/11/95
		IE 61488 B	02/11/94
		IL 87437 D	00/00/00
		JP 1131174 A	24/05/89
		JP 1207288 A	21/08/89
		JP 1911883 C	09/03/95
		JP 6033252 B	02/05/94
		KR 131327 B	17/04/98
		LU 90160 A	14/01/98
		LV 5736 A, B	20/06/96
		NO 174052 B, C	29/11/93
		NO 883587 D	00/00/00
		NZ 225820 A	26/09/90
		PH 24976 A	26/12/90
		PT 88255 A, B	30/06/89
		SG 65393 G	06/08/93
		SK 404291 A	12/09/00
		US 4997841 A	05/03/91
		US 5066860 A	19/11/91
		ZA 8805923 A	26/07/89
		CN 1022243 B	29/09/93
		CN 1038897 A	17/01/90
		GB 8814002 D	00/00/00
		HR 940625 A, B	30/06/96
		HU 50326 A	29/01/90
		HU 202225 B	28/02/91
		MX 14895 A	01/08/93
		PL 277673 A	27/12/89
		RU 2045524 C	10/10/95
		SI 8910306 A, B	30/06/97
		YU 30689 A	28/02/91
		ZW 1589 A	31/05/89
		GE 8814481 D	00/00/00

Form PCT/ISA/210 (patent family aspect) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/DK 01/00507	
Patent document cited in search report:	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 3980658 A	14/09/76	AT 333281 B	10/11/76		
		AT 333282 B	10/11/76		
		AT 334374 A	15/03/76		
		AT 807875 A	15/03/76		
		AU 6849874 A	06/11/75		
		BE 814572 A	04/11/74		
		DE 2322470 A	21/11/74		
		ES 425786 A	16/06/76		
		ES 430584 A	01/09/76		
		FR 2227873 A,B	29/11/74		
		GB 1465826 A	02/03/77		
		IL 44762 D	09/08/00		
		JP 50025573 A	18/03/75		
		NL 7405962 A	06/11/74		
		ZA 7402816 A	25/06/75		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	A 6 1 P 43/00	1 1 4
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 409/14	
	C 0 7 D 417/14	

(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, 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 フェルディング・ヤコブ
デンマーク国、シャルロッテンルン、オールドルブヘイベイ、24、1

(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ターハー

(72) 発明者 スミス・ガーリック・パウル
デンマーク国、パルビィ、エブレハーゲン、10

(72) 発明者 アンデルセン・キム
デンマーク国、ヴィルム、リンガーバッケン、22

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC10 CC12 CC67 CC92 DD06 DD10
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC73 BC78 GA04 GA07 GA08 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA05 ZA15 ZA18 ZC02 ZC14
ZC42