

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500345

(P2005-500345A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005.1.6)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/16</b>	C O 7 D 209/16	4 C O 8 4
<b>A61K 31/4045</b>	A 6 1 K 31/4045	4 C O 8 6
<b>A61K 51/00</b>	A 6 1 P 3/04	4 C 2 O 4
<b>A61P 3/04</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A61P 25/00</b>	A 6 1 P 25/08	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁) 最終頁に続く	

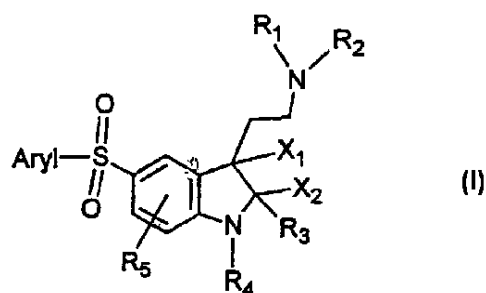
(21) 出願番号	特願2003-516514 (P2003-516514)	(71) 出願人	397006612
(86) (22) 出願日	平成14年8月1日 (2002.8.1)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月3日 (2004.2.3)		PHARMACIA & UPJOHN
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/024759		COMPANY
(87) 国際公開番号	W02003/011284		アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番
(87) 国際公開日	平成15年2月13日 (2003.2.13)		
(31) 優先権主張番号	60/309,832	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成13年8月3日 (2001.8.3)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/326,885	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成13年10月3日 (2001.10.3)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>6</sub>受容体親和性を有する5-アリアルスルホニルインドール

## (57) 【要約】

本発明は、不安および鬱病のごとき中枢神経系の病気を治療するにおいて有用な医薬上許容される塩または組成物の形態とし得る5-アリアルスルホニルインドールおよび5-アリアルスルホニルインドリン化合物の誘導体を提供する。また、本発明は、該化合物を製造するための中間体および製法、該化合物の同位体標識形態、および核磁気共鳴イメージングおよび陽電子射出断層撮影法を行うための該化合物の同位体標識形態の使用を含む。

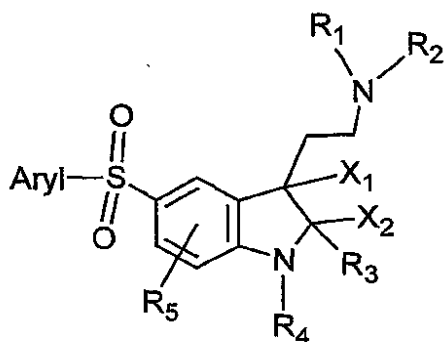


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



式 I

10

[式中、 $X_1$  および  $X_2$  は共に H であるか、あるいは一緒になって式 I のインドール環の C 2 および C 3 炭素の間に結合を形成し；

$R_1$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、アリール、または  $-C(O)O-t$ -ブチル  $C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリールまたはアリールである]

20

の化合物またはその医薬上許容される塩。

## 【請求項 2】

$R_5$  が H である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_3$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R_4$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

アリールがフェニルまたは置換されたフェニルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

アリールが置換されたフェニルである請求項 1 記載の化合物。

30

## 【請求項 7】

該フェニルが H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-O-C_1 - C_4$  アルキル、および  $CF_3$  から選択される 1 ないし 3 個の置換基で置換された請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R_5$  が H である請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R_3$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_4$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 8 記載の化合物。

40

## 【請求項 11】

$R_4$  が H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 9 記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R_1$  および  $R_2$  が独立して H または  $C_1 - C_6$  アルキルである請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R_1$  または  $R_2$  が  $-C(O)O-t$ -ブチルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 14】

アリールがナフチルまたは置換されたナフチルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R_5$  が H である請求項 14 記載の化合物。

50

## 【請求項 16】

R<sub>3</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 15 記載の化合物。

## 【請求項 17】

R<sub>4</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 15 記載の化合物。

## 【請求項 18】

R<sub>4</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 16 記載の化合物。

## 【請求項 19】

アリールがヘテロ芳香族または置換されたヘテロ芳香族である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 20】

R<sub>5</sub> が H である請求項 19 記載の化合物。

10

## 【請求項 21】

R<sub>3</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 20 記載の化合物。

## 【請求項 22】

R<sub>4</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 20 記載の化合物。

## 【請求項 23】

R<sub>4</sub> が H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである請求項 21 記載の化合物。

## 【請求項 24】

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> が一緒になってインドール環の C 2 炭素および C 3 炭素の間に結合を形成する請求項 20 記載の化合物。

## 【請求項 25】

20

2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

N - メチル - 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン ;

30

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N , N - ジメチルエタンアミン ;

2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

N - メチル - 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

40

2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ;

2 - ( 2 - メチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン ;

2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン ;

2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチルエタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン

50

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ;

2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン ; またはその医薬上許容される塩よりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 2 6】

2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ;

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ;

2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; またはその医薬上許容される塩よりなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

20

30

【請求項 2 7】

請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

5 - H T<sub>6</sub> 受容体が関与する哺乳動物における病気または疾患の治療用の医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 2 9】

該病気または疾患が不安、鬱病、精神分裂病、アルツハイマー病、刺激性腸症候群のごときストレス - 関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群または癲癇である請求項 2 8 記載の使用。

40

【請求項 3 0】

該医薬が経口、直腸、局所、舌下または非経口投与のために製造される請求項 2 8 記載の使用。

【請求項 3 1】

該医薬が 1 日あたり該哺乳動物の体重 1 K g につき約 0 . 0 0 1 ないし約 1 0 0 m g / k g の用量での化合物の投与のために製造される請求項 2 8 記載の使用。

【請求項 3 2】

該医薬が 1 日あたり該哺乳動物の体重 1 K g につき約 0 . 1 ないし約 5 0 m g / k g の用量での化合物の投与のために製造される請求項 2 8 記載の使用。

【請求項 3 3】

50

5 - H T<sub>6</sub> 受容体が関与する動物における病気または疾患を治療するための医薬の製造における請求項 2 6 記載の化合物の使用。

【請求項 3 4】

該病気または疾患が不安、鬱病、精神分裂病、アルツハイマー病、刺激性腸症候群のごときストレス - 関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群または癲癇である請求項 3 3 記載の使用。

【請求項 3 5】

該化合物が直腸、局所、経口、舌下、または非経口投与される請求項 3 3 記載の使用。

【請求項 3 6】

該医薬が 1 日当たり該哺乳動物の体重 1 k g につき約 0 . 0 0 1 ないし約 1 0 0 m g の用量にての化合物の投与のために製造される請求項 3 3 記載の使用。 10

【請求項 3 7】

該医薬が 1 日当たり該哺乳動物の体重 1 k g につき約 0 . 1 ないし約 5 0 m g の用量にての化合物の投与のために製造される請求項 3 3 記載の使用。

【請求項 3 8】

2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン ; 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ; 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; およびその医薬上許容される塩より選択され、ここに、当該化合物が同位体標識を含む請求項 1 記載の化合物。 20

【請求項 3 9】

該化合物が炭素 - 1 1、窒素 - 1 3、酸素 - 1 5 およびフッ素 - 1 8 から選択される少なくとも 1 つの原子を含む請求項 3 8 記載の化合物。

【請求項 4 0】

陽電子射出断層撮影法を実行するための医薬の製造における請求項 3 8 記載の化合物の使用。 30

【請求項 4 1】

核磁気共鳴イメージングの実行で用いる医薬の製造における化合物の使用であって、ここに、該化合物は 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミンおよびその医薬上許容される塩から選択され ; およびここに、該化合物の各々は少なくとも 1 つの <sup>19</sup>F 原子を含む該使用。

【請求項 4 2】

2 - [ 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチル ; 40

2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチル ( メチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ;

2 - { 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチ 50

ルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

メチル ( 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ( メチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチル； 10

2 - ( 2 - メチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ( メチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル； 20

2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ( メチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ( メチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチル；

2 - { 5 - [ 1 - ナフチルスルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル； 30

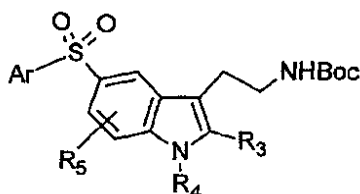
2 - [ 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 *tert*-ブチル；および

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチル ( メチル ) カルバミン酸 *tert*-ブチルよりなる群から選択される請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 4 3】

式 10：

【化 2】



式 10

40

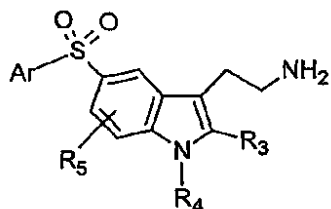
[ 式中、アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチル、または置換されたヘテロ芳香族であり；

R<sub>3</sub> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり； 50

$R_4$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；  
 但し、 $R_3$  および  $R_4$  は共に H となることができず；  
 $R_5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換されたアルキル、 $-OC_1 - C_6$  アルキル、置換された  $-OC_1 - C_6$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリール、またはアリールである]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩を脱保護することを特徴とする式 15：

【化 3】



式 15

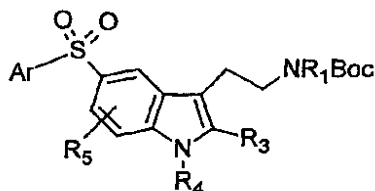
10

を有する請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩の製法。

【請求項 44】

式 11：

【化 4】



式 11

20

[ 式中、アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチル、または置換されたヘテロ芳香族であり；

$R_1$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

$R_3$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

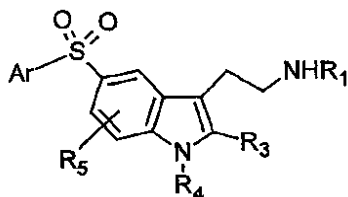
$R_4$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

但し、 $R_3$  および  $R_4$  は共に H となることはできず；

$R_5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換されたアルキル、 $-OC_1 - C_6$  アルキル、置換された  $-OC_1 - C_6$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリールまたはアリールである]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩を脱保護することを特徴とする式 12：

【化 5】



式 12

40

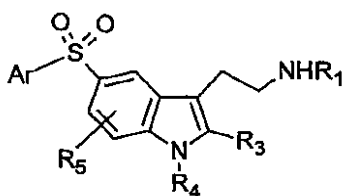
を有する請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩の製法。

【請求項 45】

50

式 12 :

【化 6】



式 12

10

[式中、アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチルまたは置換されたヘテロ芳香族であり；

$R_2$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

$R_3$  はH、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

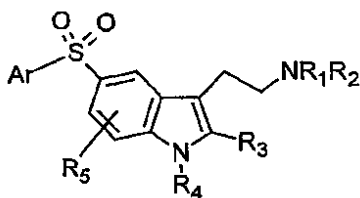
$R_4$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

但し、 $R_3$  および  $R_4$  は共にはHとなることはできず；

$R_5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換されたアルキル、 $-OC_1 - C_6$  アルキル、置換された $-OC_1 - C_6$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリールまたはアリールである]

を有する化合物またはその医薬上許容される塩を還元的アミノ化に付すことを特徴とする式 13 :

【化 7】



式 13

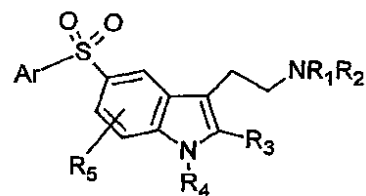
30

を有する請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩の製法。

【請求項 46】

式 13 :

【化 8】



式 13

40

[式中、アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチルまたは置換されたヘテロ芳香族である；

$R_1$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

$R_2$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

$R_3$  はH、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

$R_4$  はH、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

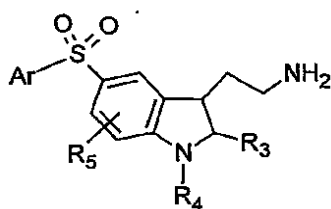
ただし、 $R_3$  および  $R_4$  は共にはHとなることができず；

50



R<sub>5</sub> は水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、置換されたアルキル、-OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、置換された-OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、-N<sub>3</sub>、NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-O-アリールまたはアリールである]を有する化合物またはその医薬上許容される塩を還元することを特徴とする式16:

【化9】



式 16

10

を有する請求項1記載の化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、引用によりその全体をここに一体化させる米国特許法第119条(e)(i)下で、2001年8月3日に出願された米国仮出願シリアル番号60/309,832および2001年10月3日に出願された米国仮出願シリアル番号60/326,885の利益を主張する。

20

【0002】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体のごときセロトニン受容体と相互作用し、かつヒトおよび動物において不安、鬱病、精神分裂病、刺激性腸症候群のごときストレス関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群、癲癇および他の中枢神経系(CNS)障害を治療するのに有用な置換された5-アリールスルホニルインドールおよびインドリンに関する。

【0003】

セロトニン(5-HT<sub>1-7</sub>)の主なクラスは、公式に分類される14ないし18の別々の受容体を含む。Glennonら, Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; およびD. Hoyer, ら. Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203. 参照。現在、5-HT受容体に関連する病気および疾患を治療するのに有用な医薬に対する要望が存在する。特に、個々の受容体サブタイプに選択的に結合することができる剤(例えば、受容体-特異的アゴニストまたはアンタゴニスト)に対する要望が存在し; そのような剤は医薬剤として有用であるか、あるいは5-HT受容体ファミリーの研究を促進するのに有用であるか、あるいは特異的5-HT受容体に選択的に結合する他の化合物の同定を助けるのに有用であろう。

30

【0004】

例えば、5-HT<sub>6</sub>受容体は1993年に同定された(Monsmaら Mol. Pharmacol. 1993, 43, 320-327 および Ruat, M. ら Biochem. Biophys. Res. Com. 1993, 193, 269-276)。いくつかの抗鬱剤および非典型的な抗精神病薬は高い親和性をもって5-HT<sub>6</sub>受容体に結合し、この結合はそれらの活性のプロフィールにおける因子であり得る(Rothら. J. Pharm. Exp. Therapeut. 1994, 268, 1403-1410; Sleightら, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 1217-1224; Boursonら, Brit. J. Pharm. 1998, 125, 1562-1566 Boessら, Mol. Pharmacol. 1998, 54, 577-583; Sleightら, Brit. J. Pharmacol. 1998, 124, 556-562)。加えて5-HT<sub>6</sub>受容体は一般的なストレスおよび不安状態に関連付けられてきた。(Yoshiokaら, Life Sciences 1998, 17/18, 1473-147)。一緒にすると、これらの研究および観察は、5-HT<sub>6</sub>受容体に拮抗する化合物は、不安、鬱病、精神分裂病、刺激性腸症候群のごときストレス関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群および

40

50

癲癇のような中枢神経系の障害を治療するにおいて有用であろうことを示唆する。加えて、式Ⅰの化合物は、他の5-HTセロトニン受容体の阻害に対して5-HT<sub>2A</sub>セロトニン受容体の選択的な阻害を呈する。

#### 【0005】

個人が家族、健康、または悩む理由がなく、悩まないことが不可能であるときの働きのごとき物事に悩む場合に一般的な不安障害（GAD）が起こる。米国の人口の約3ないし4%が、1年の間にGADを有する。GADは、最もしばしばは子供または思春期の人々を襲うが、成人においても開始し得る。それは、男性よりも女性に対して影響する。現在、治療は認識-挙動療法、弛緩技術、および筋肉の緊張を制御するためのバイオフィードバック、およびベンゾジアゼピン、イミプラミンおよびブスピロンのごとき医薬療法を含む。これらの薬物は、効果的であるが、全て副作用の可能性があり、従って、副作用が少なくして該兆候に立ち向かう医薬に対する要望が存在する。

10

#### 【0006】

鬱病は、通常は、7ヶ月ないし2年を超える種々の長さの、悲しみ、絶望、および落胆を含めた種々の程度の感情の気分障害である。複素環抗鬱剤（HCA）は現在最大クラスの抗鬱剤であるが、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）が特別のタイプの鬱病で用いられている。HCAからの共通した副作用は、鎮静および体重の増加である。器官の脳疾患を持つ老人患者においてはHCAからの副作用は発作および挙動兆候も含み得る。MAOIの使用からの主な副作用は食餌および薬物の相互作用から起こる。したがって、より少ない副作用の剤が有用である。

20

精神分裂病は、多数の態様を有する病気である。現在入手可能な薬物は、一般に、妄想のごとき精神分裂病の陽性態様を制御することを狙っている。ひとつの薬物であるクロザピンは、精神分裂病に関連するより広いスペクトルの兆候を目的としている。この薬物は、多くの副作用を有し、かくして、多くの患者では適切ではない。かくして、精神分裂病に関連する認識および注意欠損を治療するための薬物に対して要望が存在する。同様に、精神分裂病患者の親族で見出される分裂感情性障害または同様の兆候に関連する認識および注意欠損を治療するための薬物に対する要望が存在する。

#### 【0007】

外傷後ストレス障害（PTSD）は、患者を直接的に冒すか、患者が証言することができる外傷事象の記憶によってトリガーされる不安の形態である。該障害は、普通、性的強姦、身体的強姦、戦争、拷問、天然の災害、自動車事故、航空機の墜落、人質状況または強行野宿を含めた外傷事象の生存者に影響する。該災害は、航空機の墜落または大衆襲撃での救助作業、悲劇的事故を目撃した者、または予期せぬことに恋人を失った者、にも影響し得る。PTSDに対する治療は認識-挙動療法、グループ精神療法、およびクロナゼパム、ロラゼパム、ならびにフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、およびフルボキサミン、のごとき選択的セロトニン-再摂取阻害剤のような投薬を含む。これらの投薬は、不安ならびに鬱病を制御するのを助ける（全身脱感作および想像はんらんのような）暴露療法の種々の形態が、全て、PTSD患者で用いられてきた。PTSDに対する暴露療法は、外傷の処置を促進する目的での、制御された条件下における外傷の反復再生活を含む。従って、外傷後ストレス障害を治療するための良好な医薬剤に対する要望が存在する。

30

40

#### 【0008】

ストレスは副腎髄質からのエピネフリンの放出、および中枢神経系（CNS）刺激によって活性化されたアドレナリン作動性ニューロンからのノルエピネフリンの放出を増加させ得る。高レベルの循環エピネフリンは、心拍および心臓出力の増加を含めたアルファ-アドレナリン作動性効果を媒介する。エピネフリンは、シナプス前ニューロン膜上の $\alpha_2$ 受容体によっても取り込まれ得るが、貯蔵顆粒からのノルエピネフリンの放出を増強し得る。ストレスに由来する一時的なエピネフリン急増は、かなり延長された血管収縮を生じ得る。交感神経系のストレス-誘導活性化は高血圧に導き得る。ストレスはストレス性胃炎を引き起こしかねず、ある潰瘍患者において医療処置の効率に影響し得る。ストレス-関

50

連病を治療するための医薬に対する要望が存在する。

【 0 0 0 9 】

恐慌障害、自閉症および強迫性挙動は、神経症の形態である。それらは全て過剰な不安に関係するが、全てのヒトは、外的脅威または困難な状況に応答して恐怖および不安を経験する。しかしながら、前記した神経症は、通常の状況に対する異常な応答である。そのような神経症障害の原因は十分には知られていない。

不安は、恐慌におけるごとく、突然生じるか、または数分、数時間または数日にわたって徐々に起こり得る。不安は1分未満から数分の範囲の変わり得る期間続く。軽い恐慌発作は普通である。しかしながら、ほとんどの人々は治療なくして回復し、恐慌障害は全く普通ではない。

10

【 0 0 1 0 】

自閉症は、それが不安に関連する点で恐慌発作に似ている。しかしながら、種々の自閉症においては、不安は恐慌障害の浮動性不安ではなく、その代わり、特別な状況または刺激に集中される。自閉症を有する者は、しばしば、その不安が過剰であるが、それにもかかわらず、己を乱す状況または刺激を回避する傾向にあることを認識する。もしその者がそのような状況または刺激に暴露されたに違いなければ、その者は大きな苦痛をもって耐える。いくつかの比較的普通に観察される自閉症は、臨場恐怖症、すなわち、閉所に囚われる恐怖、蛇の恐怖、高所恐怖、暗所恐怖、外人の恐怖、嵐の恐怖、水、高所の恐怖および飛行の恐怖を含む。

20

【 0 0 1 1 】

強迫性障害に罹った者は、その強迫観念を制御するために反復的、目的儀式を行うのを強制されるように感じる。例えば、汚染の強迫恐怖を持つ者は過剰な手洗いで補おうとするであろう。

これらの恐慌および不安障害は、挙動療法および抗鬱剤およびベンゾジアゼピンで治療することができる。強迫性障害は、挙動療法ならびにセロトニン再摂取阻害剤（SRI）、選択的セロトニン再摂取阻害剤（SSRI - 例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン）および、クロミプラミン（三環抗鬱剤）のような種々の薬物で治療することができる。ハロペリドール、または非典型的抗精神病薬の増加も効果的であり得る。しかしながら、これらの薬物、特にベンゾジアゼピンおよび抗精神病薬は、潜在的に広い副作用を有する。従って、これらの疾患を治療するための医薬に対する要望が存在する。

30

【 0 0 1 2 】

癲癇は変化した意識、運動活動、感覚現象、または脳ニューロンの過剰な放電によって引き起こされた不適切な挙動の突然の軽い発作によって特徴付けられる脳機能の再発性発作障害である。治療は、主として発作を制御することを目的とする。原因となる障害も同様に治療する必要がある。全てのタイプの発作を制御する単一薬物はなく、異なる患者には異なる薬物が必要とされる。患者は稀にはいくつかの薬物を必要とする。普通に使用される薬物はフェニトイン、カルバマゼピン、またはバルプロエートガバペンチン、ラモトリジンおよびトピラメートを含む。従って、癲癇を治療するための医薬に対する要望が存在する。

40

【 0 0 1 3 】

伝統的には、肥満は、標準体重 - 体重表に基づいて理想的または望ましい体重を30%を超える体重と定義されてきた。現在、肥満は、通常、体重指標（BMI） - 体重（キログラム単位）を身長（メートル単位）の二乗で割ったものと定義される。肥満の一般的な原因は、消費すべきよりも少ないエネルギーの単純な消費である。しかしながら、どのようにして人が体重、一義的には体脂肪を調節するかは依然としてとらえにくく、十分には理解されていない。典型的には、肥満の決定因子は3つのカテゴリー：遺伝子、環境および調節に分けられる。最近の遺伝子的発見は、どのようにして遺伝子が肥満を決定でき、およびどのようにして遺伝子が体重の調節に影響し得るかを説明するのを助けてきた。科学研究は、遺伝学が体重の変化の約33%を説明できると見積もっている。残りの変動

50

は環境および調節因子によって引き起こされ得る。環境的因子は社会経済学的状態、大きな食物摂取および坐りがちなライフスタイルを含む。調節因子は妊娠、内分泌および心理学的影響を含む。これらの3つの因子の点における肥満の分析にもかかわらず、カロリーバランスに至る最終的な通常の経路はCNSによって媒介される挙動に存在する。肥満の薬理的療法での最近の試みは、単独またはフェンテルミンと組合せてフェンフルラミンを摂取する患者における広く普及した心臓弁病に導いた（フェン - フェン（fen-phen）としばしばいう）。従って、肥満を治療するための医薬に対する要望が存在する。

#### 【0014】

本発明の化合物によって治療されるべき一般的CNS病は軽い認識損傷、アルツハイマー病、および機能亢進を伴うまたは伴わない注意欠損障害を含む。アルツハイマー病（AD）は、学習および決定および判断をなすことの困難性を有する関連問題を伴う、記憶の喪失および言語的技量の喪失をゆっくりと進行させる年齢に係する複雑な病気である。約400万人の米国人がADに罹っていると報告されている。現在入手できる薬物、タクリン、ドネペジルおよびリボスチグミンを用いて、病気の進行を遅らせているに過ぎない。前記した薬物はコリン作動性伝達を増強させるものである。しかしながら、これらの薬物は深刻な副作用を有する。より効果的にADを治療し、副作用が少ない薬物に対する要望が存在する。Meneses, A., Drug News Perspect., 2001, 14, 396-400。

10

#### 【0015】

##### 2. 関連技術の記載

米国特許第5,637,593号およびその外国カウンターパートであるWO94/14770は、5-HT<sub>1</sub>-様アゴニストとして作用するトリプタミンアナログを開示する。該化合物は偏頭痛、およびクラスター頭痛、血管障害に伴う頭痛、および他の神経痛のような頭の疼痛を伴う他の疾患の治療および/または予防において用途を有すると期待される。また、それらは、門脈高血圧の治療または予防において用途を有すると期待される。

20

#### 【0016】

WO 01/05793は、人および動物において不安、鬱病、精神分裂病、ストレス関連病、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満および外傷後ストレス症候群を治療するのに有用な9-アリアルスルホン-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロアゼピノ[4,5-]インドールを開示する。

WO 99/43654は、ホスホリパーゼ酵素の阻害剤として有用であって、哺乳動物において炎症疾患を治療または予防するにおいて有用な置換されたインドール、および置換されたインドリンを開示する。

30

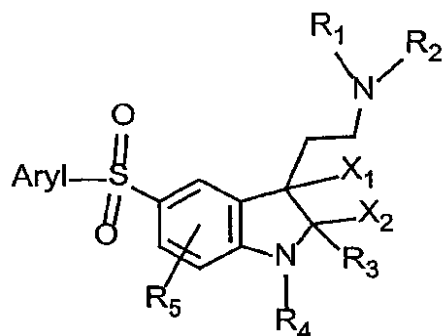
#### 【0017】

##### 発明の概要

一般に、本発明は、式I：

#### 【0018】

##### 【化1】



式 I

40

#### 【0019】

50

[ 式中、アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチル、または置換されたヘテロ芳香族であり；

$X_1$  および  $X_2$  は共に H であるか、または一緒になって式 I のインドール環の C 2 および C 3 炭素の間に結合を形成し、

$R_1$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、アリール、または  $-C(O)O-t$ -ブチルであり；

$R_2$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、アリール、または  $-C(O)O-t$ -ブチルであり、但し、 $R_1$  および  $R_2$  のうちの 1 つのみが  $-C(O)O-t$ -ブチルであり；

$R_3$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、またはアリールであり 10

；  
 $R_4$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、またはアリールであり；

但し、 $R_3$  および  $R_4$  は共に H となることはできず；

$R_5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換されたアルキル、 $-O-C_1 - C_6$  アルキル、置換された  $-O-C_1 - C_6$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリールまたはアリールである]

の化合物およびその医薬上許容される塩を提供する。それらは、軽い認識損傷、アルツハイマー病、および機能亢進を伴うまたは伴わない注意欠損障害のような認識障害を含めた、ヒトおよび動物において不安、鬱病、精神分裂病、刺激性腸症候群のごときストレス- 20  
関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群、癲癇および他の中枢神経系 (CNS) 障害を治療するのに有用である。

#### 【0020】

また、本発明は、治療上有効量の式 1 の化合物を哺乳動物に投与することを特徴とする、  
5 - HT<sub>6</sub> 受容体が関連する、哺乳動物における病気または疾患を治療する方法を提供する。本発明は、さらに、最終化合物を製造するための中間体および方法を提供する。

本発明は、なおさらに、1 以上の原子が、通常天然で見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるという事実を除き、  
式 1 で引用したそれと同一な同位体標識化合物、および陽電子射出断層撮影法および核磁気共鳴イメージングを実行するにおいて同位体標識化合物を使用する手段を提供する。 30

#### 【0021】

発明の詳細な記載

式 I

[ 式中、

アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチル、または置換されたヘテロ芳香族であり；

$X_1$  および  $X_2$  は共に H であるか、あるいは一緒になって、式 I のインドール環の C 2 および C 3 炭素の間に結合を形成し；

$R_1$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、アリール、または  $-C(O)O-t$ -ブチルであり、但し、 $R_1$  および  $R_2$  のうちの一方のみが  $-C(O)O-t$ -ブチル 40  
であり；

$R_2$  は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、アリール、または  $-C(O)O-t$ -ブチルであり、但し、 $R_1$  および  $R_2$  の一方のみが  $-C(O)O-t$ -ブチルであり；

置換されたアルキルは、1 ないし 6 個の炭素原子、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  および  $-I$  から選択される 0 ないし 3 個の置換基、および  $-OR_{1-0}$ 、 $-SR_{1-0}$ 、 $-NR_{1-0}R_{1-0}$ 、 $-C(O)R_{1-0}$ 、 $-C(O)NR_{1-0}R_{1-0}$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{1-0}C(O)R_{1-0}$ 、 $-S(O)_2NR_{1-0}R_{1-0}$ 、 $-NR_{1-0}S(O)_2R_{1-0}$ 、 $-NO_2$  およびアリールから選択される 0 ないし 1 個の置換基を有するアルキル基であり；

各  $R_1 - R_0$  は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、またはアリールから選択され；

シクロアルキルは 3 ないし 6 個の炭素原子を有する環状基であり；

ヘテロシクロアルキルは 4 ないし 7 個の原子を有し、1 ないし 2 個の原子は  $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択され環内にある環状基であり；

ハロゲン化アルキルは 1 ないし 6 個の炭素原子、および、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  および  $-I$  から選択される 1 ないし  $(2n+1)$  個の置換基を有するアルキル基であり、ここに、 $n$  は該基における炭素原子の最大数であり；

ハロゲン化シクロアルキルは 3 ないし 6 個の炭素原子、および独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  および  $-I$  から選択される 1 ないし 4 個の置換基を有する環状基であり； 10

ハロゲン化ヘテロシクロアルキルは 4 ないし 7 個の原子を有し、1 ないし 2 個の原子は  $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択され環内にあり、および独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  および  $-I$  から選択される 1 ないし 4 個の置換基を有する環状基であり；

$R_3$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキル、またはアリールであり；

$R_4$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、置換されたアルキルまたはアリールであり；

但し、 $R_3$  および  $R_4$  は共に  $H$  となることはできず、

$R_5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換されたアルキル、 $-OC_1 - C_6$  アルキル、置換された  $-OC_1 - C_6$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-C(S)NR_1R_2$ 、 $-O$ -アリールまたはアリールであり； 20  
置換された  $-OC_1 - C_6$  アルキルは、当該アルキルが置換されたアルキルである  $-OC_1 - C_6$  アルキル基であり；

アリールはフェニル、ナフチル、ヘテロ芳香族、置換されたフェニル、置換されたナフチルまたは置換されたヘテロ芳香族であり；

ヘテロ芳香族は、 $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択された 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5、6 または 10 員のヘテロ芳香族環であり；

置換されたフェニルは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $-O - C_1 - C_4$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$  および  $-C(S)NR_1R_2$  から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有するフェニル基であり； 30

置換されたナフチルは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $-O - C_1 - C_4$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$  および  $-C(S)NR_1R_2$  から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有するナフチル基であり；

置換されたヘテロ芳香族は、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - C_1 - C_4$  アルキル、置換された  $-O - C_1 - C_4$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $-N_3$ 、 $NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1R_2$  および  $-C(S)NR_1R_2$ 、テトラゾリル、トリアゾリル、アミジニル、グアニジニル、チオグアニジニル、シアノグアニジニルから選択された 1 ないし 3 個の置換基を有するヘテロ芳香族環である 40

またはその医薬上許容される塩は、軽い認識損傷、アルツハイマー病、および機能亢進を含むまたは含まない注意欠損障害を含めた、人および動物において不安、鬱病、精神分裂病、刺激性腸症候群のごときストレス-関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群、癲癇、および他の中枢神経系 ( $CNS$ ) 障害を治療するのに有用である。

#### 【0022】

本発明の具体例は以下の 1 以上を含む。 $R_1$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである。 $R_2$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである。 $R_3$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである。 $R_4$  は  $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである。 $R_5$  は  $H$  である。 $R_3$  は  $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルである。 $R_4$  は  $H$  または  $C_1$  50

- C<sub>6</sub> アルキルである。アリールはフェニルまたは置換されたフェニルである。置換されたフェニルは、当該フェニル基がH、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、- O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルおよびCF<sub>3</sub> から選択された1ないし3個の置換基で置換されたものである。R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は、独立して、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。アリールはナフチルまたは置換されたナフチルである。アリールはヘテロ芳香族または置換されたヘテロ芳香族である。X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub> は、一緒になって、インドール環のC2炭素およびC3炭素の間に結合を形成する。

【0023】

もう1つの態様において、本発明は：

- 2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタン 10  
アミン；
- 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタン  
アミン；
- N - メチル - 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 -  
イル ] エタンアミン；
- 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ]  
エタンアミン；
- 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ]  
- N - メチルエタンアミン；
- 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] 20  
- N , N - ジメチルエタンアミン；
- 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3  
- イル } エタンアミン；
- N - メチル - 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - イ  
ンドール - 3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3  
- イル } エタンアミン；
- 2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドー  
ル - 3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドー 30  
ル - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン；
- 2 - ( 2 - メチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H  
- インドール - 3 - イル ) エタンアミン；
- 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル }  
- 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン；
- 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル }  
- 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチルエタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール -  
3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インド 40  
ール - 3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インド  
ール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インド  
ール - 3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H -  
インドール - 3 - イル } エタンアミン；
- 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H -  
インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン；
- 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エ 50

タンアミン、および

2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ;

よりなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩をその要旨とする。

【 0 0 2 4 】

なおもう 1 つの態様において、本発明は :

2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン、2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン、2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン、2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン、2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン、2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン、および 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン ;

よりなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩をその要旨とする。

【 0 0 2 5 】

式 I の化合物は同位体標識を含むこともできる、例えば、化合物 2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン ; 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン ; 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ; およびその医薬上許容される塩は、炭素 - 1 1、窒素 - 1 3、酸素 - 1 5 およびフッ素 - 1 8 から選択される少なくとも 1 つの原子のごとき同位体標識を含むことができる。同位体で標識された化合物は陽電子射出断層撮影法で用いることができる。

【 0 0 2 6 】

他の具体例において、化合物 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン ; 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン、およびその医薬上許容される塩 ( 各々は少なくとも 1 つの  $^{19}\text{F}$  原子を含む ) は核磁気共鳴イメージングで用いることができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は、ヒトおよび動物において、不安、鬱病、精神分裂病、刺激性腸症候群のごときストレス - 関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群、癲癇、および他の中枢神経系 ( C N S ) 障害のような 5 - H T<sub>6</sub> が関連する病気または疾患の治療で有用である。5 - H T<sub>6</sub> 受容体が関係する哺乳動物において病気または疾患を治療する方法は、式 I の化合物を 1 日当たり哺乳動物の体重 1 k g につき約 0 . 0 0 1 ないし約 1 0 0 m g / k g、例えば、約 0 . 1 ないし約 5 0 m g / k g を哺乳動物に直腸、局所、経口、舌下または非経口投与することを含む。

【 0 0 2 8 】

本発明の 5 - アリールスルホニルインドール ( I ) は、5 - H T<sub>6</sub> 受容体のごときセロトニン受容体と相互作用し、不安、鬱病、精神分裂病、アルツハイマー病、刺激性腸症候群のごときストレス - 関連障害、恐慌、自閉症、強迫性障害、肥満、外傷後ストレス症候群、癲癇、および他の C N S 障害の治療で有用である。5 - アリールスルホニルインドール ( I ) は、不安または鬱病を治療するのに用いられるのが好ましい。



## 【 0 0 2 9 】

不安、鬱病、または他の CNS 病を治療するには、5 - アリールスルホニインドール ( I ) を経口、舌下、経皮または非経口投与して、約 0 . 1 ないし約 5 0 m g / k g / 日の投与量を供する。投与量は、約 0 . 1 ないし約 1 0 m g / k g / 日の範囲であるのが好ましい。5 - アリールスルホニインドール ( I ) は、分割用量にて毎日 2、3 または 4 回投与することができる。非経口投与では、生理食塩水、デキストロース溶液または水を適当な担体として用いることができる。非経口投与用の処方は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態とすることができる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の処方で用いる前記した担体または希釈剤の 1 種以上を有する滅菌粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、とうもろこし油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび / または種々の緩衝液に溶解させることができる。他のアジュバントおよび投与様式が製薬分野においてよくかつ広く知られている 5 - アリールスルホニインドール ( I ) は経口投与するのが好ましい。

10

## 【 0 0 3 0 】

正確な投与量および投与の頻度は、当業者によく知られているように、用いる特定の 5 - アリールスルホニインドール、治療すべき特定の病気、治療すべき病気の重症度、特定の患者の年齢、体重、一般的な身体の状態、個人が受けることが出来る他の投薬に依存し、患者の血液中の 5 - アリールスルホニインドール ( I ) の血中レベルまたは濃度および / または治療すべき特定の疾患に対する患者の応答を測定することによってより正確に決定することができる。

20

## 【 0 0 3 1 】

本発明の 5 - アリールスルホニインドール ( I ) 化合物は、不安または鬱病のごとき種々の CNS 病を治療するための医薬組成物に配合することができる。医薬組成物は 1 種以上の 5 - アリールスルホニインドール ( I ) 化合物を含むことができる。また、組成物は、治療上有効量の式 I の化合物に加えて、よく知られた担体および賦形剤を含有することができる。本明細書中において、用語「担体」物質または「賦形剤」、対象への治療剤の送達用の担体および / または希釈剤および / またはアジュバント、あるいはビヒクルとして用いられる、あるいはその取り扱いまたは貯蔵特性を改良するために、あるいは経口投与に適したカプセル剤または錠剤のごとき区別される製品への組成物の投与単位の処方を容易とするために医薬組成物に添加されるいずれの物質（それ自体は治療剤ではない）も意味する。賦形剤は、非限定的なものであり、説明すると、希釈剤、崩壊剤、結合剤、粘着剤、湿潤剤、ポリマー、滑沢剤、グライダント、不快な味または匂いをマスクしまたはそれに反作用させるために加える物質、香味剤、色素、フレグランス、および組成物の外観を改善するために加える物質を含むことができる。許容される賦形剤は、ラクトース、スクロース、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシヤガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および / またはポリビニルアルコールを含み、次いで、便利な投与のために錠剤化またはカプセル化される。ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化化合物の分散液で供することができるように、または当業者に知られた方法によって、そのようなカプセル剤または錠剤は制御 / 放出处方を含むことができる。経口投与では、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁液または液体の形態とすることができる。所望であれば、他の有効成分を組成物に含ませることができる。

30

40

## 【 0 0 3 2 】

前記した経口投与に加えて、本発明の組成物はそのような経路に適した医薬組成物の形態にて、かつ意図した治療に効果的に用量にて、いずれかの適当な経路によって投与することができる。組成物は、例えば、非経口、例えば、血管内、腹腔内、皮下または筋肉内投与することができる。非経口投与では、生理食塩水、デキストロース溶液、または水を適当な担体として用いることができる。非経口投与用の処方は、水性または非水性等張滅菌

50

注射溶液または懸濁液の形態とすることができる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の処方で用いる前記した担体または希釈剤の1種以上を有する滅菌粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、とうもろこし油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび/または種々の緩衝液に溶解させることができる。他のアジュバントおよび投与様式は製薬分野でよくかつ広く知られている。

#### 【0033】

また、本発明は、天然で通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって1以上の原子が置き換えられているという事実を除き、式Iで言及したものと同一な同位体-標識化合物を含む。本発明の化合物に配合することができる同位体の例は、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ のごとき水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体を含む。前記した同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物および該化合物の医薬上許容される塩およびプロドラッグは本発明の範囲内のものである。

10

#### 【0034】

本発明の同位体-標識化合物は、薬物および/または基質の組織分布および標的占有アッセイにおいて有用である。例えば、同位体標識化合物は、SPECT（単一フォトン発光コンピュータ断層撮影法）およびPET（陽電子射出断層撮影法）特に有用である。単一フォトン発光コンピュータ断層撮影法（SPECT）は、哺乳動物の身体に導入された同位体標識化合物の濃度についての情報を必要とする。SPECTは、PET、X-線、CTまたはMRIいずれかに先立ってD. E. KuhlおよびR. Q. Edwardsによって発光横断面断層撮影法のアイデアが導入された1960年代初期に始まる。一般に、SPECTは、電子捕獲および/またはガンマ放射によって崩壊する同位体を必要とする。有力なSPECT同位体の例は、限定されるものではないが、 $^{123}\text{I}$ -ヨウ素（ $^{123}\text{I}$ ）および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -テクネチウム（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）、典型的にはトレーサー用量にて放射性標識剤を対象に注射する。核は崩壊し、その結果、単一ガンマ線が放射され、これは、組織を通過し、SPECTカメラで外部で測定される。トモグラムとしてコンピューターによって再構成された放射能の取り込みは、断面、像における組織分布を示す。

20

30

#### 【0035】

陽電子射出断層撮影法（PET）は、組織内の陽電子射出同位体の濃度を測定する技術である。SPECTのように、これらの測定は、典型的には、生きた対象の外部のPETカメラを用いて行う。PETは、限定されるものではないが、陽電子射出同位体を含めるように化合物を合成し；同位体標識化合物を哺乳動物に投与し；次いで、発光断層撮影法によって時間の関数として陽電子活性の分布をイメージングすることを含むいくつかの工程のわけることができる。PETは、例えば、1985年Alan R. Liss, Inc.によって発行されたPositron Emission TomographyにおいてAlaviらによって記載されている。

#### 【0036】

PETで用いる陽電子射出同位体は、限定されるものではないが、炭素-11、窒素-13、酸素-15およびフッ素-18を含む。一般に、陽電子射出同位体は、PETイメージングの間に必要な高投与量から患者が受領する長期放射暴露を最小化するのを助けるために短い半減期を有すべきである。

40

#### 【0037】

ある場合には、PETイメージングを用いて、5-HT<sub>6</sub>セロトニン受容体と本発明の化合物との結合キネティクスを測定することができる。例えば、身体に侵入し、5-HT<sub>6</sub>セロトニン受容体に結合する本発明の同位体標識化合物の投与はベースラインのPETシグナルを生じ、これは、第2の異なる非-同位体標識化合物を投与しつつモニターすることができる。ベースラインPETシグナルは、5-HT<sub>6</sub>セロトニン受容体に対する結

50

合につき非 - 同位体標識化合物が競合するにつれて減少するであろう。

【 0 0 3 8 】

一般に、P E TまたはS P E C Tを実行するのに有用な式 I の化合物は、脳 - 血液関門に侵入し、5 - H T<sub>6</sub>セロトニン受容体に対して高い選択性および中程度の親和性を呈し、結局は代謝されるものである。非選択的な化合物または5 - H T<sub>6</sub>セロトニン受容体に対して過剰なまたは小さな親和性を呈する化合物は、一般には、5 - H T<sub>6</sub>セロトニン受容体に関して脳受容体結合キネティックスを研究するのに有用でない。代謝されない化合物は患者を傷つけかねない。同位体標識およびP E TまたはS P E C Tを実行するための好ましい化合物は2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン；2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン；2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン；2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン；2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン；2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン；およびその医薬上許容される塩を含む。

10

【 0 0 3 9 】

他の具体例において、核磁気共鳴分光学 ( N R S ) イメージングを用いて、特定のスピンの持つ核を含む化合物またはその断片の全濃度を検出することができる。一般に、N M R イメージングで有用な同位体は、限定されるものではないが、水素 - 1、炭素 - 1 3、リン - 3 1およびフッ素 - 1 9を含む。例えば、化合物2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン；2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン；およびその医薬上許容される塩は、<sup>19</sup>Fを含む場合、N M R イメージングを行うのに有用である。

20

【 0 0 4 0 】

さらに、ジュートリウム、すなわち、2 Hのごときより重い同位体での置換により、より大きな代謝安定性に由来するある種の治療的有利、例えば、減少したイン・ビボでの還元基または低下した投与量の必要性が得られ、よって、いくつかの状況では好ましい。本発明の式 I の同位体標識化合物は、一般に、非 - 同位体標識試薬を同位体標識試薬と置換することにより、前記した合成手法を行うことによって調製することができる。

30

【 0 0 4 1 】

定義および約束

以下の定義および約束を、明細書および特許請求の範囲双方を含めた全書類を通じて用いる。

I . 式についての約束および変数の定義

明細書および特許請求の範囲における種々の化合物または分子断片を表す化学式は、明示的に定義された構造的特徴に加えて変数置換基を含むことができる。これらの変数置換基は、文字または文字、続いての数字添字によって確認され、例えば、「Z<sub>1</sub>」または「R<sub>i</sub>」は ( 式中「i」は整数である ) 。これらの変数置換基は一価または二価いずれかであり、すなわち、それらは1または2の化学結合によって式に結合した基を表す。例えば、基Z<sub>1</sub>は、もし式C H<sub>3</sub> - C ( = Z<sub>1</sub> ) Hに結合するならば二価の変数を表す。基R<sub>i</sub>およびR<sub>j</sub>は、もし式C H<sub>3</sub> - C H<sub>2</sub> - C ( R<sub>i</sub> ) ( R<sub>j</sub> ) - Hに結合するならば、一価の変数置換基を表す。化学式は前記したもののごとく直線上に描く場合、括弧に入れた変数置換基は、括弧に入れた変数置換基のすぐ左の原子に結合している。2以上の連続した変数置換基を括弧に入れる場合、連続した変数置換基の各々は、括弧に入れない、すぐ左にある先行原子に結合している。かくして、前記した式においては、R<sub>i</sub>およびR<sub>j</sub>は共に先行炭素原子に結合している。また、ステロイドのごとき炭素原子のナンバリングの確立された系を持ついずれの分子についても、これらの炭素原子はC<sub>i</sub>で示され、ここに、「

40

50

$i$ 」は炭素原子番号に対応する整数である。例えば、 $C_6$ は、6位、またはステロイド化学の分野における当業者によって伝統的に示されるごとく、ステロイド核中の炭素原子番号を表す。同様に、用語「 $R_6$ 」は、 $C_6$ 位における変数置換基（一価または二価いずれか）を表す。

#### 【0042】

直線上に描いた化学式またはその一部は直鎖中の原子を表す。記号「-」は、一般に、鎖中の2つの原子の間の結合を表す。かくして、 $CH_3 - O - CH_2 - CH(R_i) - CH_3$ は2-置換-1-メトキシプロパン化合物を表す。同様に、記号「=」は、二重結合、例えば、 $CH_2 = C(R_i) - O - CH_3$ を表す。

#### 【0043】

変数置換基の炭素原子含有量は2つの方法のうちの1つで示す。第1の方法は、「1」および「4」が共に変数中の炭素原子の最小数および最大数を表す整数である「 $C_1 - C_4$ 」のごとく、変数の全名称に対して接頭辞を用いる。該接頭辞はスペースだけ変数から離される。例えば、「 $C_1 - C_4$  アルキル」は、（そうでないことが示されない限り、その異性体形態を含めた）1ないし4個の炭素原子のアルキルを表す。この単一接頭辞が与えられた場合には常に、該接頭辞は、定義すべき変数の全炭素原子含有量を示す。かくして、 $C_2 - C_4$  アルコキシカルボニルは基  $CH_3 - (CH_2)_n - O - CO -$ （式中、 $n$ は0、1または2である）を記載する。第2の方法によると、定義の各部分のみの炭素原子含有量が、「 $C_i - C_j$ 」表示を括弧に入れ、それを定義すべき定義の部分の直前（介在するスペースなしに）それを置くことによって別々に示す。この任意の約束によって、（ $C_1 - C_3$ ）アルコキシカルボニルは $C_2 - C_4$  アルコキシカルボニルと同一の意味を有する。なぜならば、「 $C_1 - C_3$ 」は、アルコキシ基の炭素原子含有量のみをいうからである。同様に、 $C_2 - C_6$  アルコシアルキルおよび（ $C_1 - C_3$ ）アルコキシ（ $C_1 - C_3$ ）アルキルは共に2ないし6個の炭素原子を含むアルコシアルキル基を定義するが、2つの定義は、前者がアルコキシまたはアルキル部分単独が4または5個の炭素原子を含むのを許すが、後者の定義がこれらの基のいずれも3個の炭素原子に限定するので異なる。

#### 【0044】

##### II. 定義

アルキルは1ないし6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖の双方の基である。例えば、 $C_1 - C_6$  アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、およびその異性体形態を含む。

Arはアリールをいう。

BOCは-C(O)O-t-ブチルをいう。

全ての温度は摂氏度で表す。

HPLCは高圧液体クロマトグラフィーをいう。

DMSOはジメチルスルホキシドをいう。

DMFはN,N-ジメチルホルムアミドをいう。

セーラインは飽和塩化ナトリウム水溶液をいう。

クロマトグラフィー（カラムおよびフラッシュクロマトグラフィー）は支持体、溶離剤として表した化合物の精製/分離をいう。適当な画分をプールし、濃縮して所望の化合物が得られると理解される。

IRは赤外分光法をいう。

NMRは核（プロトン）磁気共鳴分光法をいい、化学シフトはテトラメチルシランからの低磁場へのppm(d)で報告する。

MSはm/e、m/zまたは質量/電荷単位として表した質量分析をいう。

[M+H]<sup>+</sup>は、親+水素原子の陽イオンをいう。EIは電子衝撃をいう。CIは化学イオン化をいう。FABは速原子衝撃をいう。

HPLCは高分解質量分析をいう。

医薬上許容されるとは、薬理学的/毒物学的観点から患者に許容され、組成、処方、安定

10

20

30

40

50

性、患者許容性および生物学的利用性に関する物理的 / 化学的観点から製薬化学者に許容される特性および / または物質をいう。

溶媒対を用いる場合、用いる溶媒の比率は容量 / 容量 ( v / v ) である。

溶媒中での固体の溶解度を用いる場合、溶媒に対する固体の比率は重量 / 容量 ( w t / v ) である。

#### 【 0 0 4 5 】

本発明の化合物は医薬上許容される塩の形態とすることができる。用語「医薬上許容される塩」とは、無機塩基および有機塩基を含めた医薬上許容される非毒性塩基から調製された塩、および無機酸および有機酸から調製された塩をいう。無機塩基に由来する塩はアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。医薬上許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グリカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン等のごとき天然に生じる置換されたアミン、環状アミンを含めた第一級、第二級および第三級アミン、置換アミンの塩を含む。無機酸に由来する塩は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、亜リン酸等の塩を含む。医薬上許容される有機非毒性酸に由来する塩は、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、琥珀酸、酒石酸、マレイン酸、アジピン酸およびクエン酸のごとき C 1 - 6 アルキルカルボン酸、ジ - カルボン酸およびトリ - カルボン酸、ならびにトルエンスルホン酸等のようなアリールおよびアルキルスルホン酸を含む。

10

20

#### 【 0 0 4 6 】

本明細書中で提供される化合物の用語「有効量」とは、所望の効果を供するための化合物の非毒性であるが十分な量を意味する。後に指摘するごとく、必要な正確な量は、対象の種、年齢および一般的状態、治療すべき病気の重傷度、用いる特定の化合物、投与の様式等に応じて患者間で変化するであろう。かくして、正確な「有効量」を特定するのは可能でない。しかしながら、適当な有効量は、ルーチン的な実験のみを用いて当業者が決定することができる。

30

#### 【 0 0 4 7 】

##### 5 - アリールスルホニルインドールの調製

本発明の 5 - アリールスルホニルインドールは以下の反応図式を用いて調製することができる：

アリールスルホニルフェニルヒドラジンはチャート 1 に概略を示した反応によって調製することができる。適切に置換されたチオール ( 1 ) は当業者に知られているか、あるいは当業者によく知られた手段によって公知の出発物質から容易に調製することができる。チオール ( 1 ) は公知の手段によって適切に置換された 4 - クロロ - 1 - ニトロベンゼン ( 2 ) とカップリングさせて、チオエーテル ( 3 ) が得られる。一個または二個の R<sub>5</sub> 基があり得る。もし R<sub>5</sub> が - H 以外であれば、それが形成された場合に置換されていないアリールスルホン ( 8 ) の一部となるように、それは 4 - クロロ - 1 - ニトロベンゼン ( 2 ) の一部であるべきである。一旦それが形成されれば、( - H 以外の ) R<sub>5</sub> 置換基を置換されていないアリールスルホン ( 8 ) に付加させるのは非常に困難である。従って、それがチオール ( 1 ) と反応する場合には、R<sub>5</sub> 基は適切に置換された 4 - クロロ - 1 - ニトロベンゼン ( 2 ) の一部であるべきである。R<sub>5</sub> は - H、- F および - Cl を含み ; R<sub>5</sub> は - H であるのが好ましい。次いで、チオエーテル ( 3 ) をオキシソんで酸化させ、その全てが当業者に知られている炭素上のロジウム ( 5 % ) で水素化して、アミン ( 5 ) が得られる。次いで、該アミン ( 5 ) を亜硝酸 ( ナトリウム ) および ( 塩 ) 酸によってジアゾ化し、続いて塩化スズで還元して、対応するヒドラジン ( 6 ) が得られる。

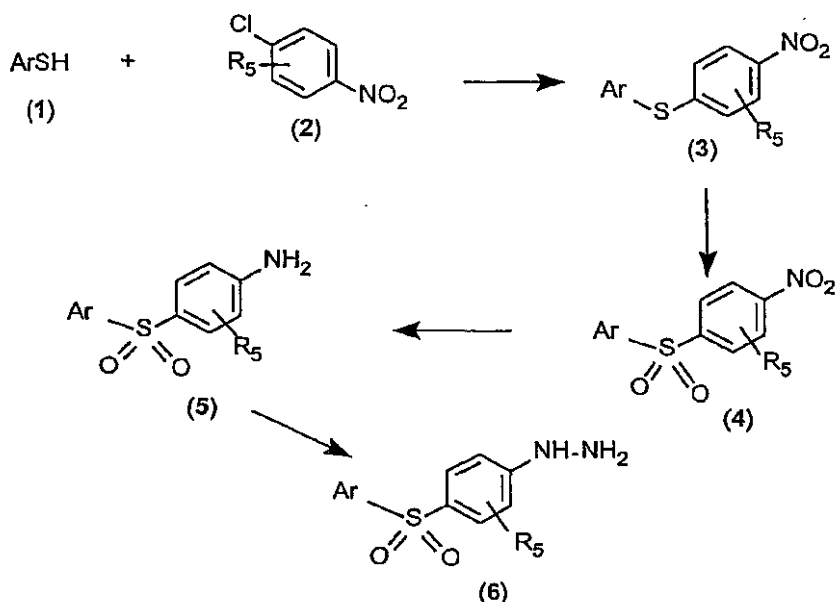
40

#### 【 0 0 4 8 】

50

## 【化 2】

チャート 1



10

## 【 0 0 4 9 】

20

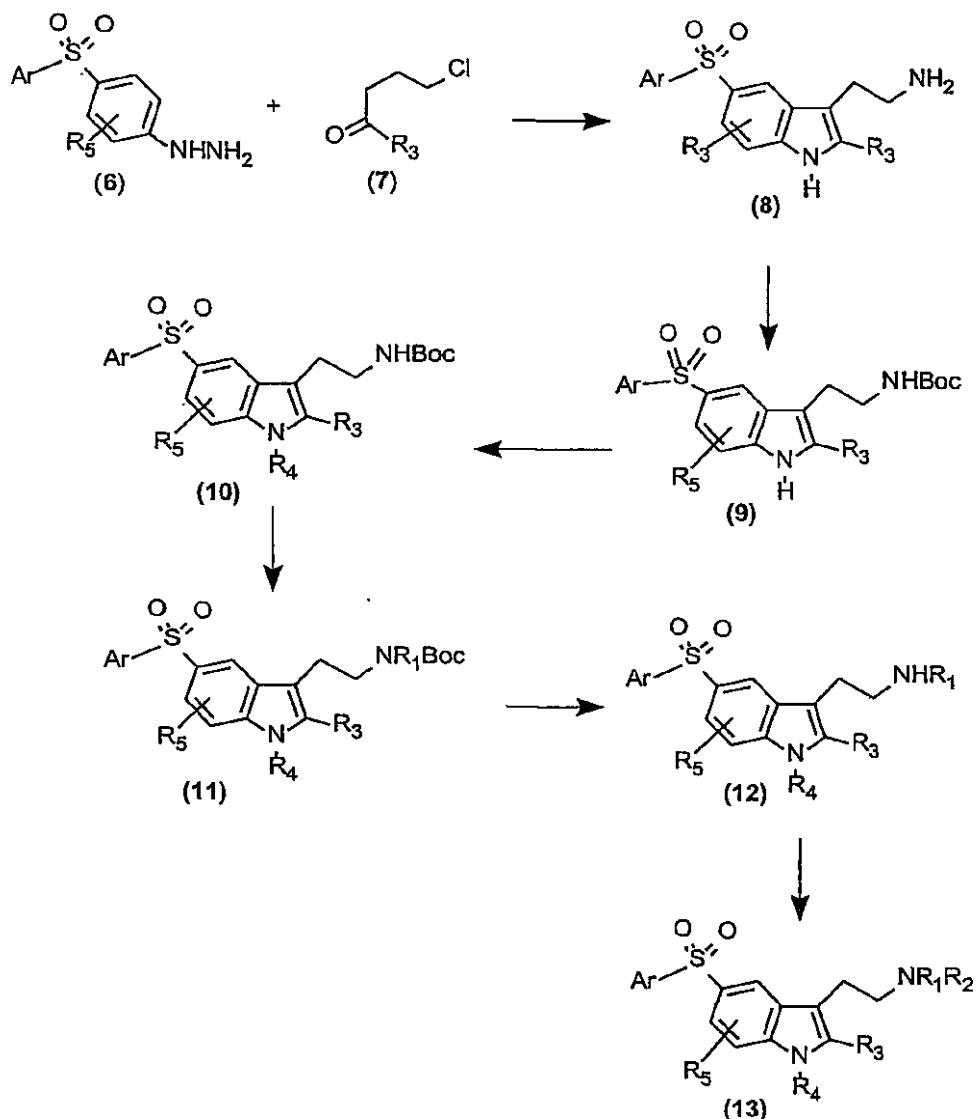
式 I の化合物はチャート 2 に概略を示した反応によって調製することができる。 - クロロケトン (7) と共にヒドラジン (6) を用いる Grandberg 反応により、インドール (8) が形成される。アミノ基を Boc で保護して化合物 (9) が得られ、ここに、インドール窒素はアセトンおよびアルキル化剤 (例えば、 $\text{Me}_2\text{SO}_4$ 、ハロゲン化アルキル) 中で炭酸セシウムでアルキル化される。化合物 (10) をさらに水素化ナトリウムおよびハロゲン化アルキルでアルキル化して、化合物 (11) が得られる。脱保護の後、化合物 (12) が得られる。アルデヒドの存在下でのアセトニトリル中でのシアノホウ水素化ナトリウムでの還元的アミノ化条件下で、化合物 (12) が化合物 (13) に変換される。該 - クロロケトン (7) は商業的に入手可能であるか、あるいは当該分野でよく知られた手法によって製造することができる。チャート 2 の該手法ならびに Grandberg の条件、保護、脱保護、アルキル化および還元的アミノ化工程は当業者によく知られている。

30

## 【 0 0 5 0 】

## 【化 3】

チャート 2



10

20

30

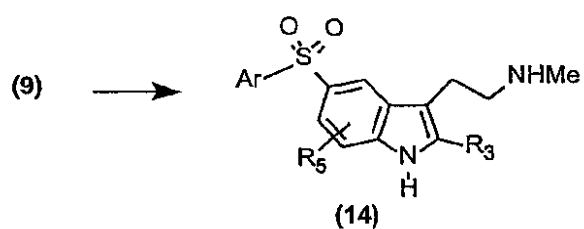
## 【 0 0 5 1 】

式 I の化合物はチャート 3 に概略を説明した反応によって調製することもできる。B o c 保護化合物 ( 9 ) を  $\text{LiAlH}_4$  で還元して、対応するメチル化合物 ( 14 ) の形成に導かれる。

## 【 0 0 5 2 】

## 【 化 4 】

チャート 3



40

## 【 0 0 5 3 】

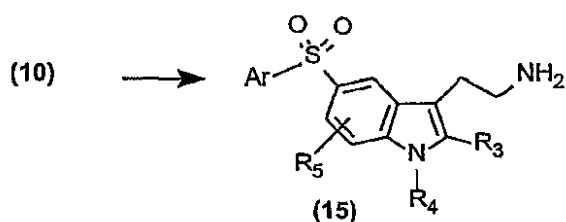
また、式 I の化合物はチャート 4 に概略を説明した反応によって調製することもできる。B o c 保護化合物 ( 10 ) を酸 (例えば、塩酸) で処理して、アミノ化合物 ( 15 ) の形成に導かれる。

## 【 0 0 5 4 】

50

## 【化 5】

チャート 4



## 【 0 0 5 5 】

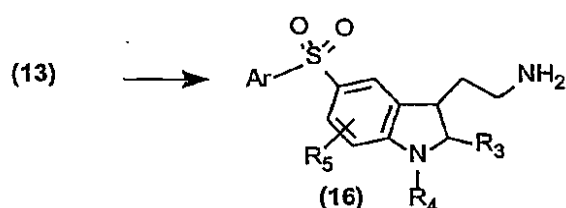
10

また、式 I の化合物はチャート 5 に概略を説明した反応によって調製することもできる。インドール化合物 ( 1 3 ) をトリフルオロ酢酸または酢酸のごとき酸媒体中でシアノホウ水素化ナトリウムのごとき還元剤で処理して、インドリン化合物 ( 1 6 ) の形成に導かれる。

## 【 0 0 5 6 】

## 【化 6】

チャート 5



20

## 【 0 0 5 7 】

## 実施例

さらに工夫を凝らすことなく、これまでの記載を用いて当業者は本発明を最大限に実施することができると思ふ。以下の詳細な実施例は種々の化合物を調製する方法および / または本発明の種々のプロセスを実行する方法を記載し、単に例示的なものと解釈されるべきであって、断じてこれまでの開示を制限するものではない。当業者であれば、反応体に関する、および反応の条件および技術に関する双方の手法から適当な変形を直ちに認識するであろう。

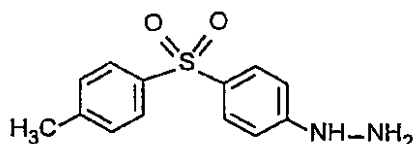
30

## 【 0 0 5 8 】

調製例 1 : 4 - [ ( 4 ' - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 - フェニルヒドラジン

## 【 0 0 5 9 】

## 【化 7】



40

## 【 0 0 6 0 】

工程 1 : 4 - [ ( 4 ' - メチルフェニル ) チオ ] - 1 - ニトロベンゼンの調製。アセトニトリル ( 1 . 3 L ) 中の 4 - メチルベンゼンチオール ( 4 0 . 0 g , 0 . 3 2 2 モル ) 、 1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン ( 5 5 . 5 g , 0 . 3 5 2 モル ) および  $K_2CO_3$  ( 8 9 . 0 g , 0 . 6 4 4 モル ) の混合物を窒素下で室温にて 2 0 時間攪拌した。混合物を水 ( 2 . 0 L ) で希釈し、 $CH_2Cl_2$  ( 3 x 1 . 0 L ) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物を ( 2 . 5 : 7 ) EtOAc / ヘキサン ( 9 5 0 mL ) から再結晶して、 5 2 . 0 g ( 6 6 % ) の標記化合物を無色固体として得た。  $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CDCl_3$  ) 2.41 ( s, 3 H ), 7.14 ( d, J = 9.0 Hz, 2 H ), 7.27

50



(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2 H).

【0061】

工程2: 4-[ (4'-メチルフェニル)スルホニル]-1-ニトロベンゼンの調製。(1:1) THF / CH<sub>3</sub>OH (3.0 L) 中の4-[ (4'-メチルフェニル)チオ]-1-ニトロベンゼン (50.0 g, 0.204 mol) の0 溶液に、水 (1.5 L) 中のオキソン (280.0 g, 0.440 mol) の溶液を30分間にわたって添加した。冷却浴を終了しつつ、反応物を16時間撹拌した。溶液を元の容量の~1/3まで濃縮し、濾過した。固体を水 (300 mL) および Et<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄し、次いで、真空中で乾燥して粗生成物が得られ、これを (1:4) EtOAc / ヘキサン (1.0 L) から再結晶して、43.0 g (77%) の標記化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.43 (s, 3 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 2 H).

【0062】

工程3: 4-[ (4'-メチルフェニル)スルホニル]アニリンの調製。パール瓶において、CH<sub>3</sub>OH (1.2 L) 中の4-[ (4'-メチルフェニル)スルホニル]-1-ニトロベンゼン (30.0 g, 0.1 mol) の溶液にC上の5重量% Rh (2.8 g) を添加し、得られた混合物を交互に真空中に引き、およびH<sub>2</sub>でパージし (x5)、次いで、H<sub>2</sub> (55 psi) 下で48時間震盪した。固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 L) およびCH<sub>3</sub>OH (1.0 L) ですすいだ。合わせた濾液を真空中で濃縮して24.54 g (92%) の無色固体が得られ、これをさらに精製することなく用いた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.37 (s, 3 H), 4.20 (br, 2 H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

【0063】

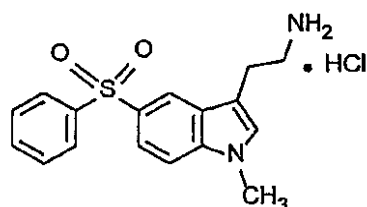
工程4: 4-[ (4'-メチルフェニル)スルホニル]-1-フェニルヒドラジンの調製。濃塩酸 (250 mL) 中の4' [(4'-メチルフェニル)スルホニル]アニリン (23.0 g, 93.0 mmol) の0 溶液に、水 (113 mL) 中のNaNO<sub>2</sub> (7.2 g, 0.104 mol) の溶液を15分間にわたって滴下した。得られた均一な混合物を0 にて30分間撹拌し、次いで、濃塩酸 (114 mL) 中のSnCl<sub>2</sub> (42.9 g, 0.226 mol) の溶液を10分間にわたって滴下した。反応混合物を0 にて1時間撹拌し、次いで、冷却浴を取り除き、撹拌を室温にて1時間継続した。反応混合物を濾過し、固体を水 (150 mL) に懸濁させ、50重量% NaOHの添加によって懸濁液を塩基性 (pH > 12) とした。混合物を濾過し、固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) に溶解させ、ブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物が得られ、これを (1:5) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサン (950 mL) から再結晶することによって精製して、19.2 g (79%) の標記化合物を淡黄色固体として得た: 融点 158 ないし 160 °C、<sup>1</sup>H NMR により ~95% 純度。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.33 (s, 3 H), 4.24 (s, 2 H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 20.89, 110.16, 125.93, 126.47, 128.92, 129.79, 140.52, 142.89, 159.82. IR (ATR) 3335, 3285, 3135, 3090, 3064, 3033, 2979, 1585, 1511, 1347, 1287, 1141, 1101, 1072, 996 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI +); 263.0 [MH]<sup>+</sup>.

【0064】

実施例1: 2-[1-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタンアミン塩酸塩

【0065】

【化8】



## 【 0 0 6 6 】

工程 1 : 2 - [ 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミンの調製

9 : 1 メタノール / 水 ( 1 5 . 0 m L ) 中の 1 - [ 4 - ( フェニルスルホニル ) フェニル ] ヒドラジン ( 3 . 7 3 g , 1 5 . 0 ミリモル ) および 4 - クロロブタノール ( 1 . 7 6 g , 1 6 . 5 ミリモル ) の溶液を 4 日間、加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を MeOH に溶解させ、活性炭で処理し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 % Et<sub>3</sub>N を含む 2 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> ) に付して、2 . 1 8 g ( 4 8 % ) の標記化合物を明るい茶色固体として得た。融点 188-192 ( EtOAc/MeOH ); <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.47 ( s, 1 H ), 8.22 ( s, 1 H ), 7.95-7.93 ( m, 2 H ), 7.64-7.55 ( m, 4 H ), 7.52 ( d, J = 8.6 Hz, 1 H ), 7.38 ( s, 1 H ), 3.17 ( br, 2 H ), 2.84 ( s, 4 H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 142.8, 138.2, 132.8, 130.4, 129.4, 126.7, 125.7, 119.6, 119.2, 114.3, 112.3, 42.3, 28.2; IR ( 拡散反射 ) 3114, 3091, 3052, 3015, 2942, 2919, 2861, 1447, 1293, 1154, 1138, 816, 724, 687, 646 cm<sup>-1</sup>; HRMS ( FAB ) C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H として 計算値 301.1010, 実測値 301.1004; 元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O として: C, 62.12; H, 5.54; N, 9.05. 実測値: C, 62.06; H, 5.54; N, 8.90.

## 【 0 0 6 7 】

工程 2 : 2 - [ 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 . 0 m L ) 中の 2 - [ 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン ( 2 . 0 1 g , 6 . 7 0 ミリモル ) およびトリエチルアミン ( 0 . 8 1 g , 7 . 9 8 ミリモル ) の溶液に二炭酸ジ - tert - ブチル ( 1 . 6 3 g , 7 . 4 8 ミリモル ) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、2 N 塩酸、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して茶色フォームが得られた。該フォームをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、30 % EtOAc / ヘキサン ) に付して、0 . 5 8 g ( 2 2 % ) の標記化合物を茶色固体として得た。融点 174.1-176.3 ( EtOAc/ヘキサン ); <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.43 ( s, 1 H ), 8.22 ( s, 1 H ), 7.93 ( d, J = 7.0 Hz, 2 H ), 7.64-7.55 ( m, 4 H ), 7.52 ( d, J = 8.6 Hz, 1 H ), 7.37 ( s, 1 H ), 6.93 ( br, 1 H ), 3.22-3.18 ( m, 2 H ), 2.87-2.84 ( m, 2 H ), 1.38 ( s, 9 H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 155.5, 142.8, 138.1, 132.8, 130.4, 129.4, 126.7, 125.7, 119.6, 119.1, 113.9, 112.3, 77.4, 40.6, 28.2, 25.0; IR ( 拡散反射 ) 3303, 1690, 1493, 1303, 1294, 1151, 1133, 1109, 812, 744, 715, 704, 691, 658, 639 cm<sup>-1</sup>; HRMS ( FAB ) C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H として 計算値 400.1457, 実測値 400.1457. 元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として 計算値: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99. 実測値: C, 62.64; H, 6.12; N, 6.82.

## 【 0 0 6 8 】

工程 3 : 2 - [ 1 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

アセトン ( 2 5 . 0 m L ) 中の 2 - [ 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 tert - ブチル ( 0 . 5 8 g , 1 . 4 6 ミリモル ) の溶液を Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 8 5 g , 5 . 6 8 ミリモル ) および硫酸ジメチル ( 0 . 8 0 m L , 8 . 4 5 ミリモル ) で処理した。反応物を室温にて 3 . 5 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、30 % EtOAc /

ヘキサン)に付して、0.41 g (68%)の標記化合物を無色固体として得た：融点127.4-130.6； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.22 (s, 1 H), 7.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.65-7.55 (m, 5H), 7.35 (s, 1 H), 6.93 (br, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.20-3.18 (m, 2 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 155.5, 142.7, 138.3, 132.8, 130.5, 130.0, 129.4, 127.0, 126.7, 119.7, 119.3, 113.4, 110.7, 77.4, 41.1, 32.5, 28.1, 24.9; IR (拡散反射) 1676, 1531, 1450, 1366, 1316, 1303, 1286, 1177, 1152, 1144, 1103, 797, 726, 692, 626  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 414.1613, 実測値 414.1619; 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76. 実測値: C, 63.78; H, 6.39; N, 6.80.

## 【0069】

10

工程4: 2-[1-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタンアミン塩酸塩の調製

2-[1-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エチルカルバミン酸tert-ブチル(0.048 g, 0.12ミリモル)をジオキサン(3.0 mL)中の4.0 N塩酸で溶解させて室温にて3.5時間攪拌した。白色沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次いで、MeOH/EtOAcから再結晶して、0.022 g (54%)の標記化合物を白色固体として得た。融点285.3-292； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.29 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 8.02 (br, 3 H), 7.96-7.94 (m, 2 H), 7.69-7.56 (m, 5 H), 7.47 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.06 (br, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 142.6, 138.4, 132.9, 130.9, 129.4, 126.8, 126.6, 119.9, 119.1, 111.0, 110.9, 32.6, 22.4; IR (拡散反射) 3060, 2980, 2962, 2944, 2904, 1488, 1305, 1288, 1162, 1149, 799, 725, 691, 643, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 315.1167, 実測値 315.1168; 元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 56.73; H, 5.60; N, 7.78. 実測値: C, 56.96; H, 5.60; N, 7.70.

20

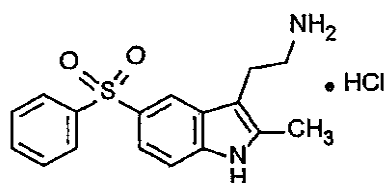
## 【0070】

実施例2: 2-[2-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタンアミン塩酸塩

## 【0071】

## 【化9】

30



## 【0072】

実施例1(工程1)の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物をMeOH/EtOAcから再結晶することによって標記化合物を調製して、明るい茶色固体(93%)を得た。融点>280； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.60 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.01 (br, 3 H), 7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.62-7.52 (m, 4 H), 7.45 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 3.18-3.16 (m, 2 H), 2.99-2.95 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H); IR (拡散反射) 3279, 3206, 3089, 3059, 3007, 2984, 2916, 2884, 2839, 1298, 1284, 1156, 1118, 728, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 315.1167, 実測値 315.1173; 元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 57.45; H, 5.67; N, 7.88. 実測値: C, 57.57; H, 5.62; N, 7.81.

40

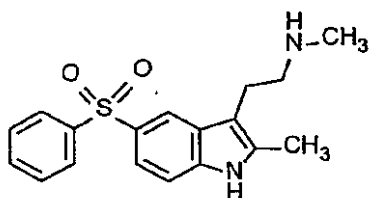
## 【0073】

実施例3: N-メチル-2-[2-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタンアミン

## 【0074】

## 【化10】

50



## 【 0 0 7 5 】

工程 1 : 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

実施例 1 ( 工程 2 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、組生成物を E t O A c から再結晶することによって標記化合物を調整して、無色固体 ( 7 9 % ) を得た。融点 210.2-213.0 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, アセトン- $\text{d}_6$  ) 10.40 (br, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.05 (br, 1 H), 3.31-3.26 (m, 2 H), 2.96-2.92 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, アセトン- $\text{d}_6$  ) 156.7, 145.0, 138.7, 138.6, 136.5, 136.3, 133.3, 132.5, 130.0, 129.5, 128.0, 120.5, 119.4, 111.9, 111.8, 111.0, 78.5, 42.0, 28.7, 25.3, 11.6, 11.5; IR (拡散反射) 3399, 1688, 1479, 1365, 1349, 1311, 1298, 1155, 1144, 1134, 1124, 1074, 729, 691, 611  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 415.1691, 実測値 415.1692; 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76. 実測値: C, 63.43; H, 6.40; N, 6.59.

10

20

## 【 0 0 7 6 】

工程 2 : N - メチル - 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミンの調製

T H F ( 2 . 0 m L ) 中の 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチル ( 0 . 4 6 g , 1 . 1 0 ミリモル ) の溶液を T H F ( 4 . 0 m L ) 中の L i A l H  $_4$  ( 0 . 4 7 g , 1 2 . 3 ミリモル ) スラリーに添加し、混合物を 6 . 5 時間過熱還流した。反応物を室温まで冷却し、水 ( 1 2 . 0 m L ) および 1 5 % N A O H ( 1 2 . 0 m L ) でクエンチした。混合物をケイソウ土を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を C H C l  $_2$  で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、E t O A c / ヘキサンから再結晶して 0 . 1 7 g ( 4 6 % ) の標記化合物を白色固体として得た。融点 164.6-166.0 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, アセトン- $\text{d}_6$  ) 8.20 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.97-7.95 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.42 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 2.93-2.90 (m, 2 H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, アセトン- $\text{d}_6$  ) 145.0, 138.6, 135.9, 133.3, 132.4, 130.0, 129.5, 127.9, 120.3, 119.6, 111.8, 53.5, 36.7, 25.2, 11.6; IR (拡散反射) 3028, 3021, 2939, 2909, 2870, 2843, 1449, 1307, 1301, 1152, 1087, 750, 719, 692, 623  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 329.1324, 実測値 329.1326; 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値: C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53. 実測値: C, 65.47; H, 6.21; N, 8.38.

30

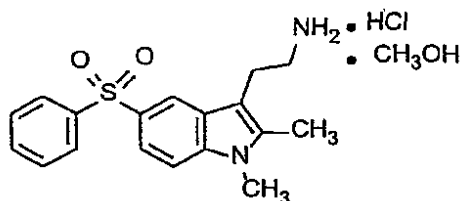
40

## 【 0 0 7 7 】

実施例 4 : 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩

## 【 0 0 7 8 】

## 【 化 1 1 】



50

## 【 0 0 7 9 】

工程 1 : 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

実施例 1 ( 工程 2 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要でない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 8 5 % ) として調製した : 融点 151.4-155.4 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

8.16 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.65 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1 H), 7.50-7.42 (m, 3 H), 7.30 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.59 (br, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.32-3.30 (m, 2 H), 2.95-2.93 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.43 (br, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 155.9, 143.2, 138.6, 136.9, 132.4, 131.3, 129.0, 127.4, 127.2, 120.0, 118.7, 110.0, 109.2, 79.2, 41.2, 29.9, 28.4, 24.8, 10.4; IR (拡散反射) 1696, 1499, 1451, 1300, 1266, 1249, 1185, 1152, 1098, 1093, 796, 727, 693, 655, 606  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$ として 計算値 451.1667, 実測値 451.1651; 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 64.46; H, 6.59; N, 6.54. 実測値: C, 64.36; H, 6.56; N, 6.54. 10

## 【 0 0 8 0 】

工程 2 : 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩の調製

実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要でない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 6 9 % ) として調製した : 融点 155.0-158.3 ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  )

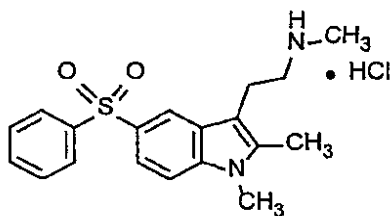
8.22 (s, 1 H), 8.10 (br, 3 H), 7.95-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 4.14 (br, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.09-3.05 (m, 2 H), 3.00-2.92 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.6, 129.4, 126.7, 126.5, 119.2, 117.8, 110.2, 107.3, 48.5, 29.8, 21.7, 10.0; IR (拡散反射) 3027, 3002, 2976, 2943, 2890, 1486, 1450, 1300, 1280, 1154, 1097, 726, 693, 652, 605  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 329.1324, 実測値 329.1321; 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ として 計算値: C, 57.49; H, 6.35; N, 7.06. 実測値: C, 57.03; H, 6.38; N, 7.00. 20

## 【 0 0 8 1 】

実施例 5 : 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン塩酸塩 30

## 【 0 0 8 2 】

## 【 化 1 2 】



## 【 0 0 8 3 】

工程 1 : 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチル ( メチル ) カルバミン酸 t e r t - ブチルの調製 40

DMF ( 2 0 . 0 m L ) 中の 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチル ( 2 . 9 9 g , 6 . 9 8 ミリモル ) の溶液を DMF ( 5 . 0 m L ) 中の 6 0 % 水素化ナトリウム ( 0 . 7 5 g , 1 8 . 8 2 ミリモル ) の 0 懸濁液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル ( 0 . 5 5 m L , 8 . 8 3 ミリモル ) を添加し、反応物を室温にて 2 2 時間攪拌した。反応物を 0 まで冷却し、水 ( 1 0 . 0 m L ) でクエンチし、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、既に濾過した固体とあわせ、酢酸エチルおよび水の間に分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮 E t O A c / ヘキサンか 50

ら再結晶して、2.56 g (83%) の無色結晶を標記化合物として得た。融点 147.1-149.0 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.15-8.10 (m, 1 H), 7.92 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.62-7.53 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 3.32 (m, 2 H), 2.91-2.88 (m, 2 H), 2.79 (br, 3 H), 2.33 (br, 3 H), 1.35-0.99 (2 br, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 154.4, 142.9, 138.0, 137.1, 132.7, 130.4, 129.3, 126.9, 126.7, 119.0, 117.7, 109.9, 109.4, 77.7, 48.8, 33.7, 29.7, 27.9, 27.4, 22.0, 9.8; IR (拡散反射) 1692, 1482, 1446, 1364, 1303, 1219, 1192, 1164, 1152, 1140, 1095, 725, 689, 655, 609  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 443.2004, 実測値 443.2025. 元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 65.13; H, 6.83; N, 6.33. 実測値: C, 65.06; H, 6.86; N, 6.33.

10

## 【0084】

工程 2: 2 - [ 1, 2 - ジメチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン塩酸塩の調製

実施例 1 (工程 4) の一般的手法に従い、かつ非常に重用ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 (85%) として調整した。融点 266.8-268.2 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.99 (br, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.7, 129.4, 126.7, 126.4, 119.2, 117.9, 110.2, 107.1, 48.6, 32.2, 29.8, 20.4, 10.0; IR (拡散反射) 2969, 2954, 2931, 2785, 2739, 2726, 1306, 1292, 1157, 1100, 833, 726, 688, 652, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 343.1480, 実測値 343.1497; 元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値: C, 60.22; H, 6.12; N, 7.39. 実測値: C, 60.26; H, 6.23; N, 7.39.

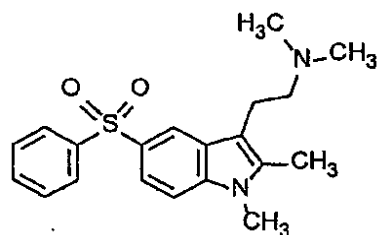
20

## 【0085】

実施例 6: 2 - [ 1, 2 - ジメチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N, N - ジメチルエタンアミン

## 【0086】

## 【化 13】



30

## 【0087】

アセトニトリル中の 2 - [ 1, 2 - ジメチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - N - メチルエタンアミン塩酸塩 (0.34 g, 0.91 ミリモル) およびホルムアルデヒド (37%, 1.4 mL, 18.80 ミリモル) の溶液を何回かにわけてシアノホウ水素化ナトリウム (0.92 g, 14.69 ミリモル) で処理した。反応物を室温で 2.5 日間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を  $\text{CHCl}_3$  および  $\text{NH}_4\text{OH}$  の間で分配した。層を分離し、水性層を  $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 75% EtOAc / ヘキサン) に付して、0.08 g (23%) の標記化合物を白色固体として得た。融点 169.6-171.9 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.07 (s, 1 H), 7.93-7.91 (m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 142.8, 137.9, 136.8, 132.7, 130.3, 129.3, 126.8, 126.7, 118.7, 118.0, 110.2, 110.0, 59.9, 44.9, 29.7, 21.8, 9.9; IR (拡散反射) 2936, 2776, 2760, 1482, 1449, 1377, 1303, 1285, 1153, 1143, 1094, 729 (s), 687, 651

40

50

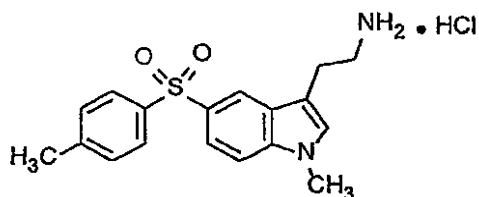
,  $619\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 357.1649; 元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値: C, 65.72; H, 6.88; N, 7.66. 実測値: C, 65.52; H, 6.71; N, 7.73.

【0088】

実施例7: 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩

【0089】

【化14】



10

【0090】

工程1: 2 - { 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミンの調製

実施例1 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を茶色固体 (30%) として調製した。融点  $137.1-140.5$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.45 (br, 1 H), 8.19 (d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2 H), 7.55 (dd,  $J = 8.6, 1.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.52 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.38-7.36 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 143.2, 140.0, 138.1, 130.8, 129.8, 126.8, 126.5, 125.6, 119.5, 118.9, 114.3, 112.3, 42.4, 28.5, 20.8; IR (拡散反射) 3112, 3014, 2950, 2941, 2917, 2889, 2861, 2833, 1307, 1297, 1289, 1156, 1133, 1106,  $674\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 315.1167, 実測値 315.1171; 元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 64.03; H, 6.01; N, 8.78. 実測値: C, 64.02; H, 5.83; N, 8.58.

20

【0091】

工程2: 2 - { 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例1 (工程2) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を茶色フォーム (91%) として調製した:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.40 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2 H), 7.54 (dd,  $J = 8.6, 1.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.51 (d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.38-7.36 (m, 3 H), 6.93 (br, 1 H), 3.21-3.18 (m, 2 H), 2.87-2.83 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 155.5, 143.2, 139.9, 138.0, 130.9, 129.8, 126.8, 126.7, 125.6, 119.5, 118.9, 113.8, 112.3, 77.4, 40.6, 28.2, 25.0, 20.8; IR (拡散反射) 1691, 1517, 1366, 1310, 1300, 1287, 1251, 1169, 1150 (s), 1108, 1080, 814, 707, 692,  $675\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 414.1613, 実測値 414.1607.

30

【0092】

工程3: 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例1 (工程3) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 (61%) として調製した: 融点  $143.9-147.5$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.25 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1 H), 7.82 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2 H), 7.71 (dd,  $J = 8.7, 1.7\text{ Hz}$ , 1 H), 7.34 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 4.60 (br, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 (m, 2 H), 2.97-2.93 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 155.9, 143.3, 140.1, 138.8, 131.9, 129.7, 129.0, 127.5, 127.3, 120.7, 119.9, 113.9, 109.9, 79.3, 40.8, 33.0, 28.4, 25.5, 21.5; IR (拡散反射) 3413, 1713, 1518, 1365, 1313, 1299, 1266, 1250, 1172, 1158, 1145, 1098, 806, 665,  $624\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 429.1848, 実測値

40

50

429.1840; 元素分析  $C_{23}H_{28}N_2O_4S$  として 計算値: C, 64.46; H, 6.59; N, 6.54. 実測値: C, 64.31; H, 6.60; N, 6.46.

【0093】

工程4: 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩の調製

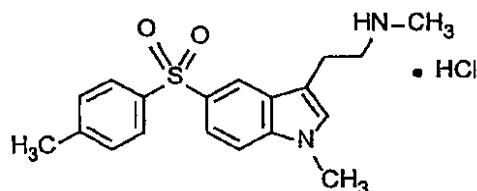
実施例1 (工程4) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 85% ) として調製した: 融点 186.3-190.2 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.05 (br, 3 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 3.78 (m, 3 H), 3.05 (br, 4 H), 2.34 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 143.3, 139.8, 138.3, 131.3, 130.8, 129.8, 126.8, 126.6, 119.8, 118.9, 110.9, 32.6, 22.4, 20.8; IR (拡散反射) 3021, 3008, 3000, 2990, 2978, 2934, 1488, 1313, 1303, 1290, 1144, 1097, 708, 682, 666  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $C_{18}H_{20}N_2O_2S+H$  として 計算値 329.1324, 実測値 329.1318; 元素分析  $C_{18}H_{20}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$  として 計算値: C, 56.46; H, 6.06; N, 7.32. 実測値: C, 56.75; H, 6.01; N, 7.34.

【0094】

実施例8: N - メチル - 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルアミン塩酸塩

【0095】

【化15】



【0096】

工程1: メチル ( 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例5 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を黄色固体 ( 84% ) として調製した: 融点 142.9-144.8 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.18 (br, 1 H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41-3.39 (m, 2 H), 2.93-2.89 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.37-1.03 (br, 9 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 154.5, 143.2, 139.9, 138.3, 131.0, 130.3, 129.8, 127.0, 126.8, 119.6, 118.9, 113.0, 110.7, 77.8, 48.9, 33.4, 32.5, 27.5, 22.6, 20.8; IR (拡散反射) 1686, 1485, 1398, 1365, 1311, 1298, 1221, 1172, 1149, 1099, 821, 800, 679, 642, 613  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $C_{24}H_{30}N_2O_4S+H$  として 計算値 443.2004, 実測値 443.2006; 元素分析  $C_{24}H_{30}N_2O_4S$  として 計算値: C, 65.13; H, 6.83; N, 6.33. 実測値: C, 65.07; H, 6.82; N, 6.28.

【0097】

工程2: N - メチル - 2 - { 1 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩の調製

実施例1 (工程4) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 78% ) として調製した: 融点 275.0-277.6 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.01 (br, 2 H), 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.14 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 143.3, 139.8, 138.3, 131.3, 130.7, 129.8, 126.9, 126.5, 119.9, 119.0, 110.9, 110.7, 48.3, 32.6, 32.2, 20.9, 20.8; IR (拡散反射) 2976, 2940, 2863, 2792, 2761, 2728, 1487,



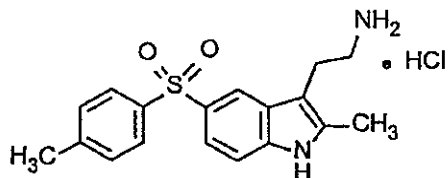
1314, 1305, 1147, 1102, 814, 710, 694, 660  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 343.1480, 実測値 343.1491; 元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値: C, 60.22; H, 6.12; N, 7.39. 実測値: C, 60.12; H, 6.14; N, 7.36.

【0098】

実施例9: 2 - { 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] 1 H - インドール 3 - イル } エタンアミン塩酸塩

【0099】

【化16】



10

【0100】

実施例1 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を MeOH / EtOAc から再結晶することによって標記化合物を調整して、茶色固体 ( 64% ) を得た: 融点  $> 275$  ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.60 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 8.04 (br, 3 H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.50 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 3.04-3.00 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 143.2, 140.0, 137.2, 136.3, 130.9, 129.8, 127.4, 126.7, 119.1, 117.5, 111.3, 107.1, 39.2, 21.5, 20.8, 11.2; IR (拡散反射) 3225, 3217, 3212, 3194, 3182, 3047, 3023, 2998, 2954, 1310, 1299, 1149, 711, 666, 663  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 329.1324, 実測値 329.1317; 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{ClO}_2\text{S}$ として 計算値: C, 59.25; H, 5.80; N, 7.68. 実測値: C, 58.94; H, 5.83; N, 7.56.

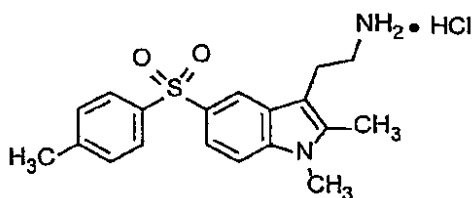
20

【0101】

実施例10: 2 - { 1, 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩の調製

【0102】

【化17】



30

【0103】

工程1: 2 - { 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

40

実施例1 (工程2) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を EtOAc から再結晶することによって標記化合物を調製して、無色固体 ( 94% ) を得た: 融点 133.8-137.8 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 11.35 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.46 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 3 H), 6.87 (br, 1 H), 3.09-3.04 (m, 2 H), 2.80-2.77 (m, 2 H), 2.33 (s, 6 H), 1.36 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 155.4, 143.1, 140.1, 137.1, 135.5, 130.6, 129.7, 127.8, 126.7, 118.8, 117.6, 111.1, 109.4, 77.3, 41.7, 28.1, 24.0, 20.8, 11.1; IR (拡散反射) 1691, 1475, 1365, 1347, 1311, 1307, 1297, 1287, 1173, 1153, 1123, 1075, 714, 666, 657  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 429.1848, 実測値 429.1852; 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 63.79; H, 6.6

50

3; N, 6.47. 実測値: C, 63.85; H, 6.57; N, 6.35.

【0104】

工程2: 2- { 1, 2-ジメチル-5- [ (4-メチルフェニル)スルホニル] - 1H-インドール3-イル } エチルカルバミン酸tert-ブチルの調製

実施例1 (工程3) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色フォーム (67%) として得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.10 (s, 1 H), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.53 (br, 2 H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 6.86 (br, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.07-3.02 (m, 2 H), 2.83-2.80 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 155.5, 143.1, 140.1, 137.9, 137.2, 130.7, 129.7, 126.8, 126.7, 118.8, 117.7, 109.9, 109.5, 77.3, 40.9, 29.7, 28.1, 24.2, 20.8, 9.9; IR (拡散反射) 1710, 1508, 1500, 1487, 1377, 1366, 1311, 1301, 1288, 1250, 1183, 1171, 1150, 1096, 682 ( $\text{s}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  として 計算値 442.1926, 実測値 442.1933.

【0105】

工程3: 2- { 1, 2-ジメチル-5- [ (4-メチルフェニル)スルホニル] - 1H-インドール3-イル } エタンアミン塩酸酸の調製

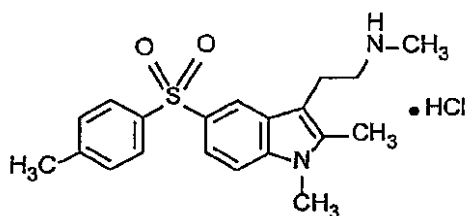
実施例1 (工程4) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 (87%) を得た: 融点 168-172;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.18 (s, 1 H), 8.03 (br, 3 H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.92-2.89 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 143.2, 140.0, 138.0, 137.9, 131.1, 129.8, 126.7, 126.4, 119.1, 117.6, 110.1, 107.2, 29.8, 21.7, 20.8, 10.0; IR (拡散反射) 3563, 3025, 2958, 2925, 1484, 1376, 1310, 1297, 1287, 1149, 1096, 815, 712, 679, 662  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  として 計算値 343.1480, 実測値 343.1472; 元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  として 計算値: C, 58.15; H, 6.04; N, 7.14. 実測値: C, 58.04; H, 6.59; N, 6.82.

【0106】

実施例11: 2- { 1, 2-ジメチル-5- [ (4-メチルフェニル)スルホニル] - 1H-インドール3-イル } - N-メチルエタンアミン塩酸塩

【0107】

【化18】



【0108】

工程1: 2- { 1, 2-ジメチル-5- [ (4-メチルフェニル)スルホニル] - 1H-インドール3-イル } エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

実施例5 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を明るい茶色固体 (50%) として得た: 融点 129.1-132.9;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.07 (s, 1 H), 7.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 2.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.78-2.73 (2 s, 3 H), 2.35 (br, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.35-1.02 (2 s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 154.4, 143.1, 140.0, 137.9, 130.8, 129.7, 126.9, 126.7, 118.9, 117.5, 109.9, 109.3, 77.7, 48.8, 33.7, 29.6, 27.9, 22.0, 20.8, 9.8; IR (拡散反射) 2970, 1692, 1491, 1363, 1312, 1300, 1289, 1183, 1172, 1149, 1139, 1095, 814, 687, 676  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として 計算値 456.2083, 実測値 456.2077; 元素

分析  $C_{25}H_{32}N_2O_4S$  として 計算値: C, 65.76; H, 7.06; N, 6.14. 実測値: C, 65.49; H, 7.08; N, 6.15.

【 0 1 0 9 】

工程 2 : 2 - { 1 , 2 - ジメチル - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - インドール 3 - イル } - N - メチルエタンアミン塩酸塩の調製

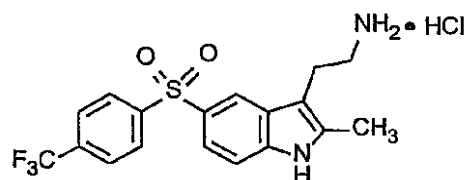
実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 98% ) を得た: 融点 259.7-262.3 ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 8.93 (br, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.13-3.09 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.57 (br, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR ( 100 MHz, DMSO- $d_6$  ) 143.2, 140.0, 138.0, 137.9, 131.1, 129.8, 126.8, 126.3, 119.1, 117.6, 110.1, 107.0, 48.6, 32.2, 29.8, 20.7, 20.4, 10.0; IR ( 拡散反射 ) 2949, 2742, 1489, 1453, 1382, 1310, 1300, 1287, 1152, 1140, 1097, 815, 711, 682, 660  $cm^{-1}$ ; HRMS ( FAB )  $C_{20}H_{24}N_2O_2S+H$  として 計算値 357.1637, 実測値 357.1659; 元素分析  $C_{20}H_{24}N_2O_2S \cdot HCl$  として 計算値: C, 61.13; H, 6.41; N, 7.13. 実測値: C, 61.02; H, 6.50; N, 7.08

【 0 1 1 0 】

実施例 1 2 : 2 - ( 2 - メチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン塩酸塩

【 0 1 1 1 】

【 化 1 9 】



【 0 1 1 2 】

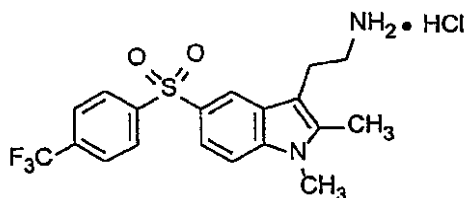
実施例 1 ( 工程 1 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を MeOH / CHCl<sub>3</sub> から再結晶することによって標記化合物を灰色がかった白色固体 ( 60% ) として得た: 融点 > 275 ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 11.70 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.04 (br, 3 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.03-3.02 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR ( 100 MHz, DMSO- $d_6$  ) 146.7, 137.6, 136.7, 132.9, 132.5, 132.2, 129.2, 127.7, 127.6, 127.3, 126.6, 126.6, 124.6, 121.9, 119.3, 118.3, 111.6, 107.3, 79.1, 21.5, 11.2;  $^{19}F$  NMR ( 376 MHz, DMSO- $d_6$  ) - 62.13 (s); IR ( 拡散反射 ) 3052, 1325, 1303, 1295, 1176, 1153, 1140, 1132, 1112, 1086, 1062, 717, 640, 619, 604  $cm^{-1}$ ; HRMS ( FAB )  $C_{18}H_{17}F_3N_2O_2S+H$  として 計算値 383.1041, 実測値 383.1049; 元素分析  $C_{18}H_{17}F_3N_2O_2S \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$  として 計算値: C, 46.60; H, 4.99; N, 6.04. 実測値: C, 46.20; H, 3.91; N, 5.82.

【 0 1 1 3 】

実施例 1 3 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン塩酸塩

【 0 1 1 4 】

【 化 2 0 】



## 【 0 1 1 5 】

工程 1 : 2 - ( 2 - メチル - 5 - { [ 4 - {トリフルオロメチル} フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

実施例 1 ( 工程 2 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を E t O A c / E t <sub>2</sub> O から再結晶することによって標記化合物を無色固体 ( 8 0 % ) として得た : 融点 161.9-163.9 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 11.43 ( s, 1 H ), 8.15-8.13 ( m, 3 H ), 7.95 ( d, J = 8.4 Hz, 2 H ), 7.53 ( dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H ), 7.44 ( d, J = 8.5 Hz, 1 H ), 6.86 ( br, 1 H ), 3.11-3.06 ( m, 2 H ), 2.82-2.79 ( m, 2 H ), 2.35 ( s, 3 H ) 1.34 ( s, 9 H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 155.5, 146.8, 137.5, 135.9, 135.7, 132.5, 132.2, 128.8, 128.1, 127.7, 127.3, 126.6, 124.6, 121.9, 119.2, 119.0, 118.4, 111.4, 109.7, 77.3, 41.2, 28.1, 24.0, 11.1; <sup>19</sup>F NMR ( 376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) -62.17 ( s ); IR ( 拡散反射 ) 3364, 1695, 1525, 1325, 1305, 1292, 1270, 1173, 1155, 1140, 1109, 1096, 1063, 714, 622 cm<sup>-1</sup>; HRMS ( FAB ) C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として 計算値 482.1487, 実測値 482.1488; 元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として 計算値 : C, 57.25; H, 5.22; N, 5.81. 実測値 : C, 57.21; H, 5.31; N, 5.77

10

## 【 0 1 1 6 】

工程 2 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - {トリフルオロメチル} フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

実施例 1 ( 工程 3 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 5 9 % ) として調製した : 融点 124.5-128.5 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.18 ( s, 1 H ), 8.13 ( d, J = 8.2 Hz, 2 H ), 7.95 ( d, J = 8.4 Hz, 2 H ), 7.60 ( m, 2 H ), 6.85 ( br, 1 H ), 3.69 ( s, 3 H ), 3.09-3.04 ( m, 2 H ), 2.85-2.82 ( m, 2 H ), 2.36 ( s, 3 H ), 1.34 ( s, 9 H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 155.5, 146.8, 138.3, 137.6, 132.5, 132.2, 129.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 124.6, 121.9, 119.0, 118.4, 110.2, 109.8, 77.3, 40.8, 29.7, 28.1, 27.5, 24.2, 9.9; <sup>19</sup>F NMR ( 376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) -62.2 ( s ); IR ( 拡散反射 ) 1693, 1513, 1368, 1322, 1304, 1292, 1170, 1152, 1132, 1107, 1098, 1062, 714, 660, 615 cm<sup>-1</sup>; HRMS ( FAB ) C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として 計算値 496.1643, 実測値 496.1637; 元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として 計算値 : C, 58.05; H, 5.48; N, 5.64. 実測値 : C, 57.96; H, 5.56; N, 5.60.

20

## 【 0 1 1 7 】

工程 3 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - {トリフルオロメチル} フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタンアミン塩酸塩の調製

実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 7 9 % ) として調製した : 融点 > 280 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.27 ( s, 1 H ), 8.15 ( d, J = 8.3 Hz, 2 H ), 8.02 ( br, 3 H ), 7.97 ( d, J = 8.5 Hz, 2 H ), 7.64 ( s, 2 H ), 3.70 ( s, 3 H ), 3.08-3.04 ( m, 2 H ), 2.94-2.90 ( m, 2 H ), 2.40 ( s, 3 H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 146.6, 138.4, 132.6, 132.2, 131.9, 129.3, 127.7, 127.3, 126.6, 124.6, 121.9, 119.3, 118.3, 110.4, 107.4, 29.8, 21.7, 10.0; <sup>19</sup>F NMR ( 376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) -62.1 ( s ); IR ( 拡散反射 ) 2828, 1321, 1305, 1189, 1154, 1137, 1099, 1062, 1016, 842, 804, 716, 663, 613, 600 cm<sup>-1</sup>; HRMS ( FAB ) C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H として 計算値 397.1197, 実測値 397.1206; 元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として 計算値 : C, 52.72; H, 4.66; N, 6.47. 実測値 : C, 52.66; H, 4.74; N, 6.43.

30

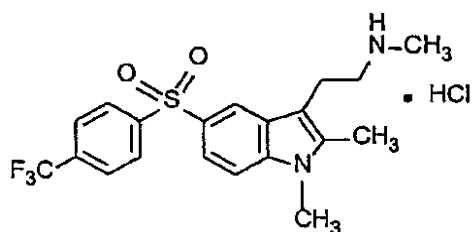
40

## 【 0 1 1 8 】

実施例 1 4 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - {トリフルオロメチル} フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチルエタンアミン塩酸塩

## 【 0 1 1 9 】

## 【 化 2 1 】



工程 1 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - {トリフルオロメチル}フェニル]スルホニル} - 1 H - インドール - 3 - イル)エチル(メチル)カルバミン酸 t e r t - ブチルの調整

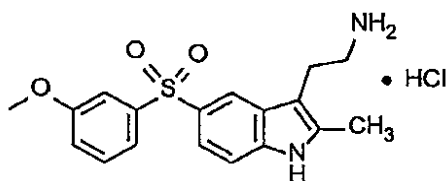
10

工程 2 : 2 - ( 1 , 2 - ジメチル - 5 - { [ 4 - { トリフルオロメチル } フェニル ] スルホニル } - 1 H - インドール - 3 - イル ) - N - メチルエタンアミン塩酸塩の調製

30

実施例 15 : 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H -  
インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩 40

## 【化 2 2】



実施例 1 ( 工程 1 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物 50

を MeOH / EtOAc から再結晶することによって標記化合物を明るい茶色固体 (75%) として調製した: 融点 300-302 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.60 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (br, 2 H), 7.56-7.41 (m, 5 H), 7.19-7.16 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.02-3.00 (m, 2 H), 2.95-2.93 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 144.1, 137.3, 136.4, 130.7, 130.4, 127.5, 119.3, 118.8, 118.5, 117.8, 111.6, 111.4, 107.2, 55.6, 48.5, 21.5, 11.2; IR (拡散反射) 3493, 3072, 3051, 3006, 2977, 2862, 1620, 1595, 1582, 1475, 1299, 1288, 1240, 1154, 1145, 1114, 1035, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}$  として 計算値 345.1273, 実測値 345.1274; 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$  として 計算値: C, 56.76; H, 5.56; N, 7.36. 実測値: C, 56.86; H, 5.61; N, 7.34.

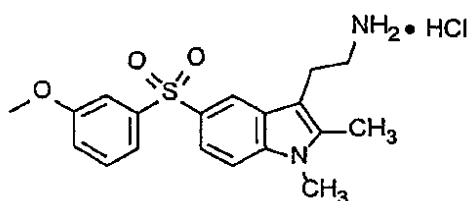
10

## 【0125】

実施例 16: 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩

## 【0126】

## 【化23】



20

## 【0127】

工程 1: 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例 1 (工程 2) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc から再結晶することによって標記化合物を無色固体 (53%) として調製した: 融点 169.8-172.9 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.40 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.50 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1 H), 7.48-7.46 (m, 2 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 7.86 (br, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.09-3.04 (m, 2 H), 2.81-2.78 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 155.4, 144.2, 137.2, 135.6, 130.6, 130.1, 127.9, 118.9, 118.8, 118.4, 117.9, 111.5, 111.1, 109.5, 77.3, 55.5, 28.1, 27.7, 24.0, 11.1; IR (拡散反射) 3380, 3350, 1696, 1524, 1481, 1302, 1292, 1267, 1250, 1174, 1149, 1125, 701, 685, 628  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}$  として 計算値 445.1797, 実測値 445.1794; 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  として 計算値: C, 62.14; H, 6.35; N, 6.30. 実測値: C, 62.21; H, 6.46; N, 6.28.

30

## 【0128】

工程 2: 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例 1 (工程 3) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を EtOAc / ヘキサンから再結晶することによって標記化合物をラベンダー色固体 (66%) として調製した: 融点 114.7-122.4 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.14 (br, 1 H), 7.57-7.53 (m, 2 H), 7.48-7.46 (m, 2 H), 7.41 (br, 1 H), 7.18-7.17 (m, 1 H), 6.86 (br, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.06-3.05 (m, 2 H), 2.84-2.83 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 155.5, 144.2, 138.0, 137.2, 130.6, 130.2, 126.9, 118.9, 118.8, 118.5, 118.0, 111.5, 109.9, 109.6, 77.3, 55.6, 40.9, 29.7, 28.1, 24.2, 9.9; IR (拡散反射) 1715, 1520, 1481, 1311, 1303, 1285, 1242, 1184, 1166, 1145, 1040, 702, 685, 659, 613  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}$  として 計算値 458.1875, 実測値 458.1877; 元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  として 計算値: C, 62.86; H, 6.59; N, 6.11. 実測値: C, 62.69; H, 6.56; N, 6.04.

40

50

08.

## 【 0 1 2 9 】

工程 3 : 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩の調製

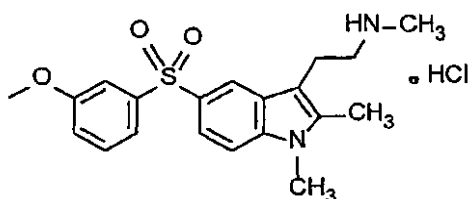
実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 73 % ) として調製した : 融点 269.5-272.4 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.23 (s, 1 H), 8.05 (br, 3 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.48 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.19-7.16 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.08-3.04 (m, 2 H), 2.93-2.89 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 144.1, 138.2, 138.1, 130.7, 130.6, 126.5, 119.3, 118.8, 118.5, 117.9, 111.6, 110.2, 107.3, 55.6, 29.8, 21.7, 10.0; IR (拡散反射) 2943, 2835, 2792, 1484, 1454, 1377, 1307, 1250, 1152, 1095, 792, 697, 681, 654, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}$ として 計算値 359.1429, 実測値 359.1430; 元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値 : C, 57.79; H, 5.87; N, 7.09. 実測値 : C, 57.77; H, 5.94; N, 7.08.

## 【 0 1 3 0 】

実施例 17 : 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン塩酸塩

## 【 0 1 3 1 】

## 【 化 2 4 】



20

## 【 0 1 3 2 】

工程 1 : 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル ( メチル ) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

実施例 5 ( 工程 1 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 84 % ) として調製した : 融点 123.2-127.1 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.10 (m, 1 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.47-7.46 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 2.91-2.88 (m, 2 H), 2.78-2.73 (m, 3 H), 2.33 (m, 3 H), 1.34 (br, 3 H), 0.99 (br, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 154.4, 144.1, 138.1, 137.1, 130.6, 130.3, 126.9, 119.1, 118.9, 118.5, 117.8, 111.5, 109.9, 109.4, 77.7, 55.5, 48.8, 33.7, 29.7, 22.0, 9.8; IR (拡散反射) 1693, 1481, 1306, 1294, 1285, 1239, 1190, 1167, 1137, 1044, 700, 683, 657, 611, 604  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}$ として 計算値 472.2032, 実測値 472.2044; 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として 計算値 : C, 63.54; H, 6.82; N, 5.93. 実測値 : C, 63.56; H, 6.82; N, 5.89.

40

## 【 0 1 3 3 】

工程 2 : 2 - { 5 - [ ( 3 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン塩酸塩の調製

実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 100 % ) として調製した : 融点 192.4-196.0 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.96 (br, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 159.4, 144.1, 138.1, 138.0, 130.6, 130.5, 126.4, 119.3, 118.9, 118.6, 118.0, 111.6, 110.2, 107.1, 55.6, 48.6, 32.2, 29.8, 20.5, 10.0; IR (拡散反射) 2972, 2946, 1482, 1303, 1287, 1250, 1241, 1151, 1036, 710, 698, 685, 657, 617, 608  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

50

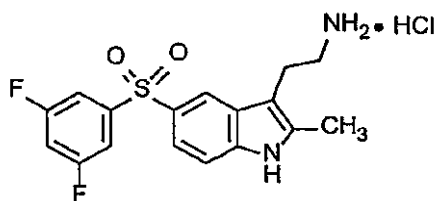
(FAB)  $C_{20}H_{24}N_2O_3S+H$ として 計算値 373.1586, 実測値 373.1594; 元素分析  $C_{20}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ として 計算値: C, 58.74; H, 6.16; N, 6.85. 実測値: C, 58.78; H, 6.22; N, 6.81.

【0134】

実施例18: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩

【0135】

【化25】



10

【0136】

実施例1 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を MeOH / EtOAc から再結晶することによって標記化合物を明るい茶色固体 (62%) として調製した: 融点 > 280 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.65 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (br, 3 H), 7.73-7.68 (m, 2 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 146.4, 146.3, 146.2, 137.7, 136.7, 128.9, 127.7, 119.4, 118.6, 111.5, 110.8, 110.7, 110.6, 110.5, 108.9, 108.7, 108.4, 107.4, 39.3, 21.5, 11.2;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) -106.25 (m); IR (拡散反射) 3192, 3152, 3085, 3046, 1606, 1445, 1303, 1290, 1156, 1140, 987, 699, 666, 644, 606  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $C_{17}H_{16}F_2N_2O_2S+H$ として 計算値 351.0979, 実測値 351.0975; 元素分析  $C_{17}H_{16}F_2N_2O_2S \cdot HCl$ として 計算値: C, 52.78; H, 4.43; N, 7.24. 実測値: C, 52.57; H, 4.56; N, 7.13.

20

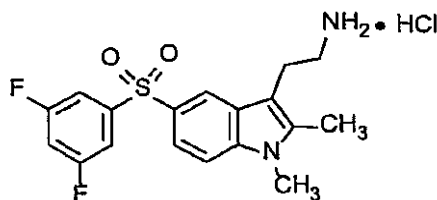
【0137】

実施例19: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩

30

【0138】

【化26】



【0139】

工程1: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 tert - ブチルの調製

40

実施例1 (工程2) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を  $CH_2Cl_2$  / EtOAc から再結晶することによって標記化合物を無色固体 (80%) として調製した: 融点 201.4-203.8 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.43 (s, 1 H), 8.18 (br, 1 H), 7.69-7.68 (m, 2 H), 7.61-7.56 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.85 (br, 1 H), 3.09-3.06 (m, 2 H), 2.83-2.79 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 155.5, 146.4, 146.3, 146.2, 137.7, 135.8, 128.6, 128.1, 119.1, 118.7, 111.3, 110.7, 110.6, 110.5, 110.4, 109.8, 108.9, 108.6, 108.3, 77.3, 59.7, 40.7, 28.1, 23.9, 11.1;  $^{19}F$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) -106.3 (m); IR (拡散反射) 3366, 1693, 1605, 1531, 144

50



0, 1317, 1297, 1175, 1151, 1127, 987, 866, 691, 669, 640  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 451.1503, 実測値 451.1486; 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 58.65; H, 5.37; N, 6.22. 実測値: C, 58.46; H, 5.53; N, 6.09.

#### 【0140】

工程2: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 *tert* - ブチルの調製

実施例1 (工程3) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、粗生成物を EtOAc / ヘキサン から再結晶することによって標記化合物を無色固体 ( 83% ) として調製した: 融点 181.5-185.8 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H), 7.65 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1 H), 7.48-7.45 (m, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 6.94-6.89 (m, 1 H), 4.60 (br, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.32-3.31 (m, 2 H), 2.96-2.94 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.1, 164.0, 161.6, 161.4, 155.9, 146.8, 146.7, 146.6, 138.9, 137.3, 129.6, 127.6, 120.0, 119.1, 110.8, 110.7, 110.6, 110.2, 109.5, 108.2, 108.0, 107.7, 79.3, 41.2, 30.0, 28.4, 24.8, 10.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -106.2 (m); IR (拡散反射) 3368, 1716, 1605, 1525, 1323, 1293, 1269, 1184, 1174, 1152, 1124, 986, 675, 668, 616  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 465.1659, 実測値 465.1653; 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 58.33; H, 5.75; N, 5.92. 実測値: C, 58.18; H, 5.59; N, 5.89.

#### 【0141】

工程3: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エタンアミン塩酸塩の調製

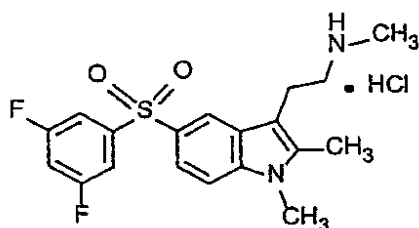
実施例1 (工程4) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 83% ) として調製した。融点 288.6-290.5 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 8.00 (br, 3 H), 7.71-7.58 (m, 5 H), 3.71 (s, 3 H), 3.09-3.05 (m, 2 H), 2.96-2.93 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 146.3, 146.2, 146.1, 138.5, 138.4, 129.1, 126.6, 119.5, 118.6, 110.8, 110.7, 110.6, 110.5, 110.4, 109.0, 108.7, 108.4, 107.5, 29.8, 21.7, 10.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) -106.2 (m); IR (拡散反射) 2845, 2808, 1605, 1442, 1378, 1321, 1311, 1302, 1291, 1152, 1125, 986, 678, 666, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 365.1135, 実測値 365.1138; 元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値: C, 53.93; H, 4.78; N, 6.99. 実測値: C, 53.90; H, 5.01; N, 6.81.

#### 【0142】

実施例20: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン塩酸塩

#### 【0143】

#### 【化27】



#### 【0144】

工程1: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチル (メチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル

実施例5 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 76% ) として調製した。融点 158.5-161.6 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

6) 8.14 (br, 1 H), 7.69-7.56 (m, 5 H), 3.69 (m, 5 H), 3.30 (m, 2 H), 2.92-2.89 (m, 2 H), 2.79-2.74 (m, 3 H), 1.33 (br, 3 H), 0.91 (br, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 154.4, 146.3, 138.4, 137.3, 128.8, 127.2, 119.2, 118.5, 110.7, 110.6, 110.5, 110.1, 109.8, 108.8, 108.5, 108.3, 77.5, 48.8, 33.6, 29.7, 27.9, 27.2, 21.9, 9.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) -106.5 (m); IR (拡散反射) 1691, 1604, 1442, 1323, 1310, 1297, 1219, 1191, 1166, 1150, 1131, 988, 678, 664, 616  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 479.1816, 実測値 479.1816; 元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 60.24; H, 5.90; N, 5.85. 実測値: C, 60.19; H, 5.97; N, 5.80.

## 【0145】

10

工程2: 2 - { 5 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル } - N - メチルエタンアミン塩酸塩の調製

実施例1 (工程4) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 78% ) として調製した。融点 253.5-257.8 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.99 (br, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 3.01-2.97 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.7, 129.4, 126.7, 126.4, 119.2, 117.9, 110.2, 107.1, 48.6, 32.2, 29.8, 20.4, 10.0; IR (拡散反射) 1604, 1455, 1440, 1321, 1307, 1297, 1151, 1128, 1087, 988, 866, 679, 667, 621, 612  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 379.1292, 実測値 379.1302;  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値: C, 55.00; H, 5.10; N, 6.75. 実測値: C, 54.71; H, 5.27; N, 6.62.

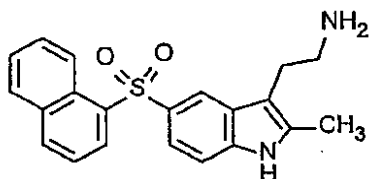
20

## 【0146】

実施例21: 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩

## 【0147】

## 【化28】



30

## 【0148】

実施例1 (工程1) の一般的手法に従い、かつ非常に重要ではない変形を施し、標記化合物を無色固体 ( 16% ) として調製した。融点 > 280 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.60 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.03 (br, 3 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.69-7.65 (m, 1 H), 7.62-7.58 (m, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.06-3.02 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 137.2, 137.0, 136.4, 134.6, 133.7, 130.4, 129.1, 128.7, 128.1, 127.2, 127.2, 126.8, 124.8, 124.0, 119.2, 117.8, 111.3, 107.2, 21.6, 11.1; IR (拡散反射) 3189, 3077, 3051, 3028, 2958, 2926, 1300, 1155, 1136, 1131, 805, 767, 702, 638, 615  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 365.1324, 実測値 365.1347; 元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として 計算値: C, 62.91; H, 5.28; N, 6.99. 実測値: C, 62.84; H, 5.32; N, 6.70.

40

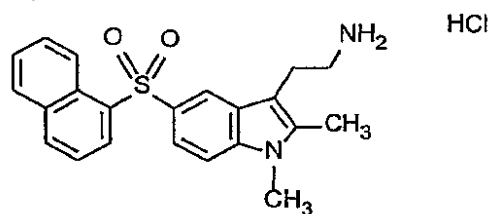
## 【0149】

実施例22: 2 - [ 1 , 2 - ジメチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩

## 【0150】

50

## 【化 2 9】



## 【 0 1 5 1】

工程 1：2 - { 5 - [ 1 - ナフチルスルホニル ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル } エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

ジオキサン ( 2 0 . 0 m L ) 中の 2 - [ 2 - メチル - 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩 ( 2 . 4 2 g , 6 . 0 3 ミリモル ) および 4 N の N a O H ( 3 . 7 7 m L ) の混合物に、0 にて二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 1 . 4 5 g , 6 . 6 3 ミリモル ) を添加した。室温で 1 6 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。水性残渣を水および E t O A c にとり、分離した。水性層を E t O A c で抽出した ( 2 x ) 。合わせた E t O A c 溶液を乾燥し ( M g S O 4 ) 、ろ過した。濾液を真空中で濃縮乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル , 5 0 % E t O A c / ヘプタン ) に付して、2 . 6 5 g ( 9 5 % ) の標記化合物を無色固体として得た：融点 202-204 ( C H 2 C l 2 / ヘプタン ) ; I R ( 拡散反射 ) 3079, 2954, 2925, 2869, 2854, 1689, 1507, 1458, 1393, 1300, 1167, 1155, 1146, 1120 c m <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , C D C l 3 ) 8.80 ( d , J = 8.5 H z , 1 H ) , 8.50-8.47 ( m , 2 H ) , 8.28 ( d , J = 1.4 H z , 1 H ) , 8.06 ( d , J = 8.2 H z , 1 H ) , 7.88 ( d , J = 7.7 H z , 1 H ) , 7.62-7.50 ( m , 4 H ) , 7.25 ( d , J = 8.6 H z , 1 H ) , 4.64 ( b r , 1 H ) , 3.37-3.33 ( m , 2 H ) , 2.93-2.90 ( m , 2 H ) , 2.37 ( s , 3 H ) , 1.47 ( s , 9 H ) ; <sup>13</sup> C N M R ( 100 M H z , C D C l 3 ) 156.3, 137.7, 135.3, 134.9, 134.6, 132.4, 129.6, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 127.1, 125.1, 124.8, 120.8, 119.0, 111.1, 110.9, 79.7, 41.3, 28.8, 25.0, 12.1; H R M S ( F A B ) C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S + N a とし て 計算値 487.1667, 実測値 487.1667; 元素分析 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S とし て 計算値: C, 67.2 2; H, 6.07; N, 6.03. 実測値: C, 66.96; H, 6.26; N, 5.95.

## 【 0 1 5 2】

工程 2：2 - [ 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ] エチルカルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

実施例 1 ( 工程 3 ) の一般的手法に従い、非常に重要でない変形を施し、標記化合物が無色固体 ( 9 9 % ) として得られた。融点 164-166 ( C H 2 C l 2 / ヘプタン ) ; I R ( 拡散反射 ) 3386, 3059, 1707, 1610, 1593, 1565, 1506, 1391, 1367, 1305, 1183, 1168, 1154, 843, 826, 805 c m <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , C D C l 3 ) 8.80 ( d , J = 8.5 H z , 1 H ) , 8.49 ( d d , J = 7.4, 1.1 H z , 1 H ) , 8.30 ( d , J = 1.6 H z , 1 H ) , 8.05 ( d , J = 8.2 H z , 1 H ) , 7.88 ( d , J = 7.8 H z , 1 H ) , 7.68-7.50 ( m , 4 H ) , 7.26 ( d , J = 8.7 H z , 1 H ) , 4.64 ( b r , 1 H ) , 3.65 ( s , 3 H ) , 3.36-3.33 ( m , 2 H ) , 2.99-2.94 ( m , 2 H ) , 2.39 ( s , 3 H ) , 1.48 ( s , 9 H ) ; <sup>13</sup> C N M R ( 100 M H z , C D C l 3 ) 156.3, 138.9, 137.9, 137.3, 134.8, 134.6, 131.9, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 127.5, 127.1, 125.1, 124.8, 120.4, 119.1, 110.3, 109.5, 79.7, 41.6, 30.3, 28.8, 25.2, 10.8; H R M S ( F A B ) C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S + N a とし て 計算値 501.1830, 実測値 501.1824; 元素分析 C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S ・ 0.5 H <sub>2</sub> O とし て 計算値: C, 66.51; H, 6.41; N, 5.75. 実測値: C, 66.24; H, 6.22; N, 5.61.

## 【 0 1 5 3】

工程 3：2 - [ 5 - ( 1 - ナフチルスルホニル ) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル ] エタンアミン塩酸塩の調製

実施例 1 ( 工程 4 ) の一般的手法に従い、非常に重要でない変形を施し、標記化合物が無色固体 ( 1 0 0 % ) として得られた。融点 > 175 ( d e c . ) ; I R ( 拡散反射 ) 3200-2500, 1608, 1568, 1566, 1505, 1484, 1456, 1297, 1154, 1135, 1121, 1075, 842, 807, 805, 771 c m <sup>-1</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , M e O H - d <sub>4</sub> ) 8.72 ( d , J = 8.5 H z , 1 H ) , 8.46 ( d d , J =

7.4, 1.1 Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.00-7.96 (m, 1 H), 7.71-7.55 (m, 4 H), 7.47 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.14-3.12 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOH- $d_4$ ) 140.7, 139.9, 138.9, 136.4, 136.2, 133.2, 130.6, 130.5, 129.8, 129.3, 128.4, 128.3, 126.0, 125.9, 121.5, 119.4, 111.3, 108.4, 41.7, 30.6, 23.7, 10.7; HRMS (FAB)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 379.1480, 実測値 379.1471; 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 61.03; H, 5.82; N, 6.47. 実測値: C, 60.79; H, 6.00; N, 6.40.

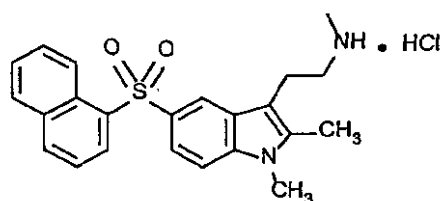
【0154】

実施例23: 2-[1, 2-ジメチル-5-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-N-メチルエタンアミン塩酸塩

10

【0155】

【化30】



【0156】

工程1: 2-[1, 2-ジメチル-5-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

実施例5(工程1)の一般的手法に従い、非常に重要でない変形を施し、標記化合物が黄色固体(45%)として得られた。融点176-178;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 8.26-8.21 (m, 2 H), 8.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.74-7.70 (m, 2 H), 7.64-7.58 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.31-3.29 (m, 2 H), 2.92-2.90 (m, 2 H), 2.76 (br, 3 H), 2.31 (br s, 3 H), 1.37 (br, 3 H), 0.95 (br, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 154.3, 137.9, 137.2, 137.0, 134.5, 133.7, 130.4, 129.0, 128.7, 128.0, 127.3, 126.8, 126.7, 124.7, 124.0, 119.0, 117.7, 109.8, 109.4, 77.7, 48.8, 33.7, 29.6, 27.4, 22.0, 9.8; IR (拡散反射) 2414, 2285, 1958, 1907, 1687, 1364, 1301, 1168, 1152, 1129, 804, 770, 687, 652, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$ として 計算値 492.2083, 実測値 492.2089; 元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値: C, 68.27; H, 6.55; N, 5.69. 実測値: C, 67.89; H, 6.53; N, 5.65.

30

【0157】

工程2: 2-[1, 2-ジメチル-5-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]-N-メチルエタンアミン塩酸塩の調製

実施例1(工程4)の一般的手法に従い、非常に重要でない変形を施し、標記化合物が黄色固体(69%)として得られた。融点 > 141 (dec);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.86 (br, 2 H), 8.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 8.42-8.39 (m, 2 H), 8.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 7.61-7.58 (m, 1 H), 7.54-7.49 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.17-3.10 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.60-2.58 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 138.0, 137.9, 136.9, 134.6, 133.7, 130.6, 129.1, 128.7, 128.1, 127.2, 126.8, 126.1, 124.8, 124.0, 119.2, 117.9, 110.1, 107.0, 48.7, 32.3, 29.7, 20.5, 10.0; IR (拡散反射) 3030, 2950, 2785, 2414, 1954, 1485, 1454, 1298, 1151, 1126, 807, 773, 688, 652, 606  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ として 計算値 393.1637, 実測値 393.1640; 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.9 \text{H}_2\text{O}$ として 計算値: C, 62.05; H, 6.07; N, 6.29. 実測値: C, 62.07; H, 6.14; N, 6.15.

40

【0158】

5-HT<sub>6</sub>受容体結合アッセイ

50

細胞の増殖および膜の調製：

クローン化されたヒト 5 - H T<sub>6</sub> 受容体を含む H e l a 細胞は、National Institute of Healthにおける David R. Sibley 博士の研究室から獲得した (Sibley, D.R., J.Neurochemistry, 66, 47-56, 1996 参照)。細胞を、L - グルタミン、0.5%ピルリン酸ナトリウム、0.3%ペニシリン - ストレプトマイシン、0.025%G - 418 および 5%G i b c o 胎児ウシ血清を補足した高グルコースダルベッコウの修飾イーグル培地で増殖させ、次いで、密集すれば、冷リン酸緩衝生理食塩水に収穫した。

#### 【0159】

収穫された無傷細胞を冷リン酸緩衝生理食塩水で 1 回洗浄した。細胞をペレット化し、100ml の冷 50mM トリス、5mM の E D T A および 5mM の E G T A、pH 7.4 に再懸濁させた。ホモゲナイゼーションは V i r T i s h e a r、各々 50 に設定した 30 秒間の 4 サイクルで行った。ホモゲナイズした細胞を 700RPM (1000×g) において 10 分間遠心し、上澄みを除去した。ペレットを 100ml の前記緩衝液に再懸濁し、2 サイクルの間再ホモゲナイズした。再ホモゲナイズした細胞を、次いで、700RPM (1000×g) にて 10 分間遠心し、上澄みを除去した。合わせた上澄み (200ml) を B e c k m a n R o t o r (42.1 T i) 中で 23,000RPM (80,000×g) において 1 時間遠心した。H E P E S 20mM、M g C l<sub>2</sub> 10mM、N a C l 150mM、E D T A 1mM、pH 7.4 を含有する 50 - 8 - ml のアッセイ緩衝液に膜ペレットを再懸濁させ、アリコットを - 70 にて凍結保存した。

10

#### 【0160】

20

5 - H T<sub>6</sub> 受容体結合アッセイ

放射性リガンド結合アッセイは [3H] - リセルグ酸ジエチルアミド (L S D) を用いた。アッセイは、結合緩衝液中の適当な希釈 (該アッセイは二連での試料の系列濃度を使用した 11) の 11μl のテスト試料、11μl の放射性リガンド、および 178μl の W G A - 被覆 S P A ビーズおよび膜の混合物の添加によって、W a l l a c の 96 - ウエル試料プレートで行った。プレートを約 5 分間震盪し、次いで、室温で 1 時間インキュベートした。次いで、プレートを計数カセットに負荷し、W a l l a c M i c r o B e t a T r i l u x シンチレーションカウンターでカウントした。

#### 【0161】

結合常数 (K<sub>i</sub>) の決定

30

テスト化合物の 11 の系列希釈を分配して、P E / C e t u s P r o / P e t t e ピペッターを用いてプレートをアッセイした。これらの希釈を、放射性リガンドおよび前記したごとく調製したビーズ - 膜混合物に付した。具体的には、G r a p h P a d P r i s m バージョン 3.0 を使い、得られた結合 c p m を 1 部位結合モデルに適合させた。Chen g - P r u s o f f 方程式 (Cheng, Y. C.ら, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-108, 1973) を使い、見積もった I C<sub>50</sub> 値を K<sub>i</sub> 値に変換した。アッセイからの平均値として得られた K<sub>i</sub> 値を表 1 に示す。

#### 【0162】

#### 【表 1】

表 1

実施例 #	Ki (nM)
1	1.5 nM
2	38 nM
3	37 nM
4	4 nM
5	9 nM
6	1.8 nM
7	3.3 nM
8	7.6 nM
9	308 nM
10	22 nM
11	15 nM
12	146 nM
13	36 nM
14	18 nM
15	209 nM
16	3.4 nM
17	10 nM
18	66 nM
19	5.6 nM
20	4.6 nM
21	0.9 nM
22	3.1 nM

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

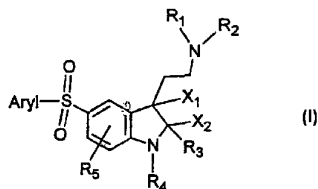
(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/011284 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/4045, C07D 209/16, A61P 25/18, 25/22
- (21) International Application Number: PCT/US02/24759
- (22) International Filing Date: 1 August 2002 (01.08.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/309,832 3 August 2001 (03.08.2001) US  
60/326,885 3 October 2001 (03.10.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): FU, Jian-Min [CA/US]; 5123 Heathrow, Kalamazoo, MI 49009 (US).
- (74) Agents: WILLIAMS, Sidney, B., Jr. et al.; Flynn, Thiel, Boutell & Tanis, P.C., 2026 Rambling Road, Kalamazoo, MI 49008-1699 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, 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, GI, 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, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report  
— with amended claims
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 5-ARYLSULFONYL INDOLES HAVING 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR AFFINITY

(57) Abstract: The invention provides derivatives of 5-arylsulfonyl indole and 5-arylsulfonyl indoline compounds which may be in the form of pharmaceutical acceptable salts or compositions that are useful in treating central nervous system diseases such as anxiety and depression. The invention also includes intermediates and processes to make the compounds, isotopically-labeled forms of the compounds and the use of the isotopically labeled forms of the compounds to perform nuclear magnetic resonance imaging and positron emission tomography.

WO 03/011284 A1

WO 03/011284

PCT/US02/24759

5-ARYLSULFONYL INDOLES HAVING 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR AFFINITY

## CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of US provisional application Serial No. 60/309,832 filed on 03 August 2001, under 35 USC 119(e)(i) and US provisional application Serial No. 60/326,885 filed on 03 October, 2001, under 35 USC 119(e)(i), which are incorporated herein by reference in their entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION1. Field of the Invention

The present invention relates to substituted 5-arylsulfonyl indoles and indolines which interact with serotonin receptors, such as 5-HT<sub>6</sub> receptors, and are useful for treating anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals.

The major classes of serotonin receptors (5-HT<sub>1-7</sub>) contain fourteen to eighteen separate receptors that have been formally classified. See Glennon, et al., Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; and D. Hoyer, et al. Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203. There is currently a need for pharmaceutical agents that are useful to treat diseases and conditions that are associated with 5-HT receptors. In particular, there is a need for agents that can selectively bind to individual receptor sub-types (e.g. receptor-specific agonists or antagonists); such agents would be useful as pharmaceutical agents, or would be useful to facilitate the study of the 5-HT receptor family, or to aid in the identification of other compounds that selectively bind to the specific 5-HT receptors.



WO 03/011284

PCT/US02/24759

For example, the 5-HT<sub>6</sub> receptor was identified in 1993 (Monsma et al. Mol. Pharmacol. 1993, 43, 320-327 and Ruat, M. et al. Biochem. Biophys. Res. Com. 1993, 193, 269-276). Several antidepressants and atypical antipsychotics bind to the 5-HT<sub>6</sub> receptor with high affinity and this binding may be a factor in their profile of activities (Roth et al. J. Pharm. Exp. Therapeut. 1994, 268, 1403-1410; Sleight et al. Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 1217-1224; Bourson et al. Brit. J. Pharm. 1998, 125, 1562-1566; Boess et al. Mol. Pharmacol. 1998, 54, 577-583; Sleight et al. Brit. J. Pharmacol. 1998, 124, 556-562). In addition, the 5-HT<sub>6</sub> receptor has been linked to generalized stress and anxiety states (Yoshioka et al. Life Sciences 1998, 17/18, 1473-1477). Together these studies and observations suggest that compounds that antagonize the 5-HT<sub>6</sub> receptor will be useful in treating disorders of the central nervous system, such as anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, and epilepsy. In general, compounds of formula I exhibit selective inhibition of 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors relative to the inhibition of other 5-HT serotonin receptors.

General anxiety disorder (GAD) occurs when a person worries about things such as family, health, or work when there is no reason to worry and is unable not to worry. About 3 to 4% of the U.S. population has GAD during the course of a year. GAD most often strikes people in childhood or adolescence, but can begin in adulthood, too. It affects women more often than men. Currently, treatment involves cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and biofeedback to control muscle tension and medications such as benzodiazepines, imipramine, and buspirone. These drugs are effective but all have side-effect liabilities. Therefore, there is a

WO 03/011284

PCT/US02/24759

need of a pharmaceutical agent to address the symptoms with fewer side effects.

Depression is a mood disorder of varying lengths of normally several months to more than two years and of varying degrees of feelings involving sadness, despair, and discouragement. The heterocyclic antidepressants (HCA's) are currently the largest class of antidepressants, but monoamine oxidase inhibitors (MAOI's) are used in particular types of depression. Common side effects from HCA's are sedation and weight gain. In elderly patients with organic brain disease, the side effects from HCA's can also include seizures and behavioral symptoms. The main side effects from using MAOI's occur from dietary and drug interactions. Therefore, agents with fewer side effects would be useful.

Schizophrenia is a disease having multiple aspects. Currently available drugs are generally aimed at controlling the positive aspects of schizophrenia, such as delusions. One drug, Clozapine, is aimed at a broader spectrum of symptoms associated with schizophrenia. This drug has many side effects and is thus not suitable for many patients. Thus, there is a need for a drug to treat the cognitive and attention deficits associated with schizophrenia. Similarly, there is a need for a drug to treat the cognitive and attention deficits associated with schizoaffective disorders, or similar symptoms found in the relatives of schizophrenic patients.

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a form of anxiety triggered by memories of a traumatic event that directly affected the patient or that the patient may have witnessed. The disorder commonly affects survivors of traumatic events including sexual assault, physical assault, war, torture, natural disasters, an automobile accident, an airplane crash, a hostage situation, or a death camp. The affliction also can affect rescue workers at an airplane crash or a mass shooting, someone

WO 03/011284

PCT/US02/24759

who witnessed a tragic accident or someone who has unexpectedly lost a loved one. Treatment for PTSD includes cognitive-behavioral therapy, group psychotherapy, and medications such as Clonazepam, Lorazepam and selective serotonin-reuptake inhibitors such as Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram and Fluvoxamine. These medications help control anxiety as well as depression. Various forms of exposure therapy (such as systemic desensitization and imaginal flooding) have all been used with PTSD patients. Exposure treatment for PTSD involves repeated reliving of the trauma, under controlled conditions, with the aim of facilitating the processing of the trauma. Therefore, there is a need for better pharmaceutical agents to treat post-traumatic stress disorder.

Stress may increase the release of epinephrine from the adrenal medulla and norepinephrine from adrenergic neurons activated by central nervous system (CNS) stimulation. High levels of circulating epinephrine mediate alpha-adrenergic effects including increases in heart rate and cardiac output. Epinephrine may also be taken up by beta<sub>2</sub> receptors on the presynaptic neuronal membrane and may enhance release of norepinephrine from storage granules. Transient epinephrine surges resulting from stress may produce considerably more prolonged vasoconstriction. Stress-induced activation of the sympathetic nervous system may lead to hypertension. Stress also can cause stress gastritis and affect the efficacy of medical treatment in some ulcer patients. There is a need for pharmaceutical agents to treat stress-related diseases.

Panic disorders, phobias, and obsessive compulsive behavior are forms of neurosis. They are all related to excessive anxiety. All humans experience fear and anxiety in response to an external threat, or a difficult situation. However, the neuroses noted above, are

WO 03/011284

PCT/US02/24759

abnormal responses to ordinary situations. The causes of such neurotic disorders are not fully known.

Anxiety can arise suddenly, as in panic, or gradually over many minutes, hours, or even days. Anxiety may last for variable periods of time ranging from less than a minute to years. Brief panic attacks are common. However, most persons recover without treatment, and panic disorder is much less common.

Phobias are similar to panic attacks in that they involve anxiety. However, in the various phobias the anxiety is not the free-floating anxiety of panic disorder, but instead focuses on specific situations or stimuli. Persons who have a phobia often realize that their anxiety is excessive, but nonetheless, they tend to avoid the situations or stimuli that disturb them. If they must be exposed to such situations or stimuli they endure them with great distress. Some relatively commonly observed phobias include agoraphobia, that is, the fear of being trapped in closed places, fear of snakes, fear of heights, fear of the dark, fear of strangers, fear of storms, fear of water, heights, and fear of flying.

Persons suffering from an obsessive-compulsive disorder feel compelled to perform repetitive, purposeful, rituals to control their obsessions. For example, a person with an obsessive fear of contamination might compensate with excessive hand washing.

These panic and anxiety disorders may be treated with behavior therapy and antidepressants and benzodiazepines. Obsessive compulsive disorders may be treated with behavior therapy and various drugs such as serotonin reuptake inhibitors (SRIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs—e.g., fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline), and clomipramine (a tricyclic antidepressant). Augmentation with haloperidol, or atypical antipsychotics may be effective. However, these drugs, especially the benzodiazepines and the

WO 03/011284

PCT/US02/24759

antipsychotics, have potentially serious side effects. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat these conditions.

Epilepsy is a recurrent, paroxysmal disorder of cerebral function characterized by sudden, brief attacks of altered consciousness, motor activity, sensory phenomena, or inappropriate behavior caused by excessive discharge of cerebral neurons. Treatment aims primarily to control seizures. A causative disorder may need to be treated as well. No single drug controls all types of seizures, and different drugs are required for different patients. Patients rarely require several drugs. Commonly used drugs include phenytoin, carbamazepine, or valproate gabapentin, lamotrigine, and topiramate. Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat epilepsy.

Traditionally, obesity has been defined as a body weight of > 30% above ideal or desirable weight on standard height-weight tables. Currently, obesity is usually defined in terms of the body mass index (BMI)--weight (in kilograms) divided by the square of the height (in meters). The general cause of obesity is simple--expending less energy than is consumed. However, how people regulate body weight, primarily body fat, is still elusive and not fully understood. Typically, the determinants of obesity are divided into three categories: genetic, environmental, and regulatory. Recent genetic discoveries have helped explain how genes may determine obesity and how they may influence the regulation of body weight. Scientific studies estimate that genetics may account for about 33% of the variation in body weight. The remaining variation may be caused by environmental and regulatory factors. Environmental factors include socioeconomic status, large food intake, and sedentary lifestyle. Regulatory factors include pregnancy, endocrine, and psychological influences. Despite the analysis of obesity in terms of these three

WO 03/011284

PCT/US02/24759

factors, the final common pathway to caloric balance lies in behavior mediated by the CNS. Recent attempts at pharmacotherapy of obesity has lead to widespread valvular heart disease in patients who received fenfluramine alone or in combination with phentermine (often referred to as fen-phen). Therefore, there is a need for a pharmaceutical agent to treat obesity.

General CNS diseases to be treated by the compounds of the present invention include cognitive disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and attention deficit disorder with or without hyperactivity. Alzheimer's disease (AD) is a complex disease related with age that slowly progresses to loss of memory and language skills, with the related problems of having difficulties in learning and making decisions and judgments. Approximately 4 million Americans are reported to be suffering from AD. Currently available drugs, tacrine, donepezil and rivostigmine, are used to only retard the progression of the disease. The above-mentioned drugs are to enhance the cholinergic transmission. However, these drugs have serious side effects. There is a need for a drug to treat AD more effectively and have fewer side effects. Meneses, A., Drug News Perspect., 2001, 14, 396-400.

#### 2. Description of the Related Art

US patent 5,637,593 and its foreign counterpart WO 94/14770 discloses tryptamine analogues that act as 5-HT<sub>1</sub>-like agonists. The compounds are expected to have utility in the treatment and/or prophylaxis of migraine, and other conditions associated with cephalic pain, such as cluster headache, headache associated with vascular disorders, and other neuralgia. They are also expected to have utility in the treatment or prophylaxis of portal hypertension.

WO 01/05793 discloses 9-arylsulfone-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-]indoles which are useful in

WO 03/011284

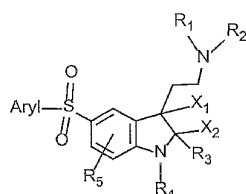
PCT/US02/24759

treating anxiety, depression, schizophrenia, stress related disease, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, and post-traumatic stress syndrome, in humans and animals.

WO 99/43654 discloses substituted indoles, and substituted indolines that act as are useful as inhibitors of phospholipase enzymes and are useful in treating or preventing inflammatory conditions in mammals.

#### SUMMARY OF INVENTION

In general, the present invention provides compounds of Formula I



Formula I

wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are both H or together form a bond between the C2 and the C3 carbon of the indole-ring of Formula I;

R<sub>1</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl;

R<sub>2</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl, provided that only one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is -C(O)O-t-butyl;

R<sub>3</sub> is H, halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>4</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Provided that R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may not both be H;

R<sub>5</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl, substituted alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof. They are useful for treating anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals, including cognitive disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and attention deficit disorder with or without hyperactivity.

The invention also provides a method for treating a disease or condition in a mammal, wherein the 5-HT<sub>6</sub> receptor is implicated, comprising administering to a mammal a therapeutically effective amount of the compound of Formula 1. The invention further provides intermediates and processes to make the final compounds.

The invention still further provides isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature and means for using the isotopically labeled compounds in the performance of positron emission tomography and nuclear magnetic resonance imaging.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

##### Formula I

wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are both H or together form a bond between the C2 and the C3 carbon of the indole-ring of Formula I;



WO 03/011284

PCT/US02/24759

R<sub>1</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl provided that only one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is -C(O)O-t-butyl;

R<sub>2</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl, provided that only one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is -C(O)O-t-butyl;

Substituted alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms, 0-3 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I, and 0-1 substituent selected from -OR<sub>1-0</sub>, -SR<sub>1-0</sub>, -NR<sub>1-0</sub>R<sub>1-0</sub>, -C(O)R<sub>1-0</sub>, -C(O)NR<sub>1-0</sub>R<sub>1-0</sub>, -CN, -NR<sub>1-0</sub>C(O)R<sub>1-0</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1-0</sub>R<sub>1-0</sub>, -NR<sub>1-0</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>1-0</sub>, -NO<sub>2</sub>, and aryl;

Each R<sub>1-0</sub> is independently selected from -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, halogenated alkyl, halogenated cycloalkyl, halogenated heterocycloalkyl, or aryl;

Cycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 3-6 carbon atoms;

Heterocycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring selected from N, O, and S;

Halogenated alkyl is an alkyl moiety having from 1-6 carbon atoms and 1 to (2n+1) substituent(s) independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I, where n is the maximum number of carbon atoms in the moiety;

Halogenated cycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 3-6 carbon atoms and 1-4 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I;

Halogenated heterocycloalkyl is a cyclic ring moiety having from 4-7 atoms with 1-2 atoms within the ring selected from N, O, and S, and 1-4 substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, and -I;

R<sub>3</sub> is H, halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>4</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;  
Provided that R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may not both be H;

WO 03/011284

PCT/US02/24759

R<sub>3</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl, substituted alkyl, -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl;

Substituted -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl is an -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl moiety in which the alkyl is a substituted alkyl;

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

Heteroaromatic is a 5, 6, or 10 member heteroaromatic ring containing 1 to 3 hetero atoms selected from N, O, and S;

Substituted phenyl is a phenyl group having 1 to 3 substituents selected from halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl, substituted C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, substituted -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, and -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

Substituted naphthyl is a naphthyl group having 1 to 3 substituents selected from halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl, substituted C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, and -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

Substituted heteroaromatic is a heteroaromatic ring 1 to 3 substituents selected from halogen, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkyl, substituted C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, -OC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, and -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, tetrazoyl, triazoyl, amidinyl, guanidinyl, thioguanidinyl, cyanoguanidinyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for treating anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals, including cognitive disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and attention deficit disorder with or without hyperactivity.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Embodiments of the invention may include one or more of the following.  $R_1$  is H,  $C_1 - C_6$  alkyl, or aryl.  $R_2$  is H,  $C_1 - C_6$  alkyl, or aryl.  $R_3$  is H, halogen,  $C_1 - C_6$  alkyl, or aryl.  $R_4$  is H,  $C_1 - C_6$  alkyl, or aryl.  $R_5$  is H.  $R_3$  is H or  $C_1 - C_6$  alkyl.  $R_4$  is H or  $C_1 - C_6$  alkyl. Aryl is phenyl or substituted phenyl. Substituted phenyl where the phenyl moiety is substituted with 1-3 substituents selected from H, halogen,  $C_1 - C_4$  alkyl,  $-O - C_1 - C_4$  alkyl, and  $CF_3$ .  $R_1$  and  $R_2$  are independently H or  $C_1 - C_6$  alkyl. Aryl is naphthyl or substituted naphthyl. Aryl is heteroaromatic or substituted heteroaromatic.  $X_1$  and  $X_2$  together form a bond between the C2 carbon and the C3 carbon of the indole-ring.

In another aspect, the invention features a compound or pharmaceutically acceptable salts thereof selected from the group consisting of:

- 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- N-methyl-2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine;
- 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N,N-dimethylethanamine;
- 2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- N-methyl-2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[2-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine;
- 2-[1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine;

WO 03/011284

PCT/US02/24759

2-(2-methyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine;  
 2-(5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine;  
 2-(5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)ethanamine;  
 2-(5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine;  
 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine, and  
 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine.

In yet another aspect, the invention features a compound or pharmaceutically acceptable salts thereof, selected from the group consisting of:

2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine, 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine, 2-(5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)ethanamine, 2-(5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine, 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine, 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine, and 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine.

The compounds of formula I also can include isotopic labels. For example the compounds 2-[1-methyl-5-

WO 03/011284

PCT/US02/24759

(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine; 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; and pharmaceutically acceptable salts thereof may contain an isotopic label such as at least one atom selected from Carbon-11, Nitrogen-13, Oxygen-15, and Fluorine-18. Isotopically labeled compounds may be used in positron emission tomography.

In other embodiments, compounds 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine, and pharmaceutically acceptable salts thereof, each containing at least one <sup>19</sup>F atom may be used in nuclear magnetic resonance imaging.

The compounds of the present invention are useful in the treatment of 5-HT<sub>6</sub> implicated diseases or conditions, such as anxiety, depression, schizophrenia, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other central nervous system (CNS) disorders in humans and animals. Methods for treating a disease or condition in a mammal, in which 5-HT<sub>6</sub> receptor is implicated, includes administering to a mammal, rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally, from about 0.001 to about 100 mg/kg, e.g., from about 0.1 to about 50 mg/kg, of body weight of said mammal per day of compound(s) of Formula I.

The 5-arylsulfonyl indoles (I) of the present invention interact with serotonin receptors, such as 5-HT<sub>6</sub> receptors, and are useful in the treatment of anxiety,

WO 03/011284

PCT/US02/24759

depression, schizophrenia, Alzheimer's disease, stress-related disorders such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, epilepsy, and other CNS disorders. It is preferred that the 5-arylsulfonyl indole (I) be used to treat anxiety or depression.

To treat anxiety, depression, or other CNS diseases, the 5-arylsulfonyl indoles (I) are administered orally, sublingually, transdermally or parenterally to provide a dosage of about 0.1 to about 50 mg/kg/day. It is preferred that the dosage range be from about 0.1 to about 10 mg/kg/day. The 5-arylsulfonyl indoles (I) can be administered in divided doses either two, three or four times daily. For parenteral administration, a saline solution, dextrose solution, or water may be used as a suitable carrier. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art. It is preferred that the 5-arylsulfonyl indoles (I) be administered orally.

The exact dosage and frequency of administration depends on the particular 5-arylsulfonyl indole(s) used, the particular disease being treated, the severity of the disease being treated, the age, weight, general physical condition of the particular patient, other medication the individual may be taking as is well known to those skilled in the art and can be more accurately determined by measuring the blood level or concentration of the 5-

WO 03/011284

PCT/US02/24759

arylsulfonyl indole (I) in the patient's blood and/or the patient's response to the particular condition being treated.

The 5-arylsulfonyl indole (I) compounds of the present invention may be incorporated into pharmaceutical compositions for treating different CNS diseases, such as anxiety or depression. The pharmaceutical compositions may include one or more 5-arylsulfonyl indole (I) compounds. The compositions also may contain well known carriers and excipients in addition to a therapeutically effective amount of compounds of Formula I. The term "carrier" material or "excipient" herein means any substance, not itself a therapeutic agent, used as a carrier and/or diluent and/or adjuvant, or vehicle for delivery of a therapeutic agent to a subject or added to a pharmaceutical composition to improve its handling or storage properties or to permit or facilitate formation of a dose unit of the composition into a discrete article such as a capsule or tablet suitable for oral administration. Excipients can include, by way of illustration and not limitation, diluents, disintegrants, binding agents, adhesives, wetting agents, polymers, lubricants, glidants, substances added to mask or counteract a disagreeable taste or odor, flavors, dyes, fragrances, and substances added to improve appearance of the composition. Acceptable excipients include lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropyl-methyl cellulose, or other methods known to those skilled in the art. For oral administration, the

WO 03/011284

PCT/US02/24759

pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension or liquid. If desired, other active ingredients may be included in the composition.

In addition to the oral dosing, noted above, the compositions of the present invention may be administered by any suitable route, in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. The compositions may, for example, be administered parenterally, e.g., intravascularly, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly. For parenteral administration, saline solution, dextrose solution, or water may be used as a suitable carrier. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

The invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , and  $^{125}\text{I}$ . Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable



WO 03/011284

PCT/US02/24759

salts and prodrugs of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the invention.

Isotopically-labeled compounds of the present invention are useful in drug and/or substrate tissue distribution and target occupancy assays. For example, isotopically labeled compounds are particularly useful in SPECT (single photon emission computed tomography) and in PET (positron emission tomography).

Single-photon emission computed tomography (SPECT), acquires information on the concentration of isotopically labeled compounds introduced to a mammal's body. SPECT dates from the early 1960's, when the idea of emission traverse section tomography was introduced by D.E. Kuhl and R.Q. Edwards prior to either PET, x-ray CT, or MRI. In general, SPECT requires isotopes that decay by electron capture and/or gamma emission. Example of viable SPECT isotopes include, but are not limited to, 123-iodine ( $^{123}\text{I}$ ) and 99m-technetium ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Subjects are injected with a radioactively labeled agent, typically at tracer doses. The nuclear decay resulting in the emission of a single gamma ray which passes through the tissue and is measured externally with a SPECT camera. The uptake of radioactivity reconstructed by computers as a tomogram shows tissue distribution in cross-sectional images.

Positron emission tomography (PET) is a technique for measuring the concentrations of positron-emitting isotopes within the tissues. Like SPECT, these measurements are, typically, made using PET cameras outside of the living subjects. PET can be broken down into several steps including, but not limited to, synthesizing a compound to include a positron-emitting isotope; administering the isotopically labeled compound to a mammal; and imaging the distribution of the positron activity as a function of time by emission tomography. PET is described, for example, by Alavi, et al. in

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Positron Emission Tomography, published by Alan R. Liss, Inc. in 1985.

Positron-emitting isotopes used in PET include, but are not limited to, Carbon-11, Nitrogen-13, Oxygen-15, and Fluorine-18. In general, positron-emitting isotopes should have short half-lives to help minimize the long-term radiation exposure that a patient receives from high dosages required during PET imaging.

In certain instances, PET imaging can be used to measure the binding kinetics of compounds of this invention with 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors. For example, administering an isotopically labeled compound of the invention that penetrates into the body and binds to a 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor creates a baseline PET signal which can be monitored while administering a second, different, non-isotopically labeled compound. The baseline PET signal will decrease as the non-isotopically labeled compound competes for the binding to the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor.

In general, compounds of formula I that are useful in performing PET or SPECT are those which penetrate the blood-brain barrier, exhibit high selectivity and modest affinity to 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors, and are eventually metabolized. Compounds that are non-selective or those that exhibit excessive or small affinity for 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors are, generally, not useful in studying brain receptor binding kinetics with respect to 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptors. Compounds that are not metabolized may harm the patient. Preferred compounds for isotopic labeling and use in performing PET or SPECT include 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine; 2-[2-methyl-

WO 03/011284

PCT/US02/24759

5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In other embodiments, nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS) imaging can be used to detect the overall concentration of a compound or fragment thereof containing nuclei with a specific spin. In general, the isotopes useful in NMR imaging include, but are not limited to, hydrogen-1, carbon-13, phosphorus-31, and fluorine-19. For instance, compounds 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine; and pharmaceutically acceptable salts thereof, when containing  $^{19}\text{F}$  are useful in conducting NMR imaging.

Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e.,  $^2\text{H}$ , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, maybe preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula I of this invention can generally be prepared by carrying out the synthetic procedures described above by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

#### DEFINITIONS AND CONVENTIONS

The definitions and explanations below are for the terms as used throughout this entire document including both the specification and the claims.

#### I. CONVENTIONS FOR FORMULAS AND DEFINITIONS OF VARIABLES

The chemical formulas representing various compounds or molecular fragments in the specification and claims may contain variable substituents in addition to expressly defined structural features. These variable substituents are identified by a letter or a letter followed by a numerical subscript, for example, "Z<sub>1</sub>" or

WO 03/011284

PCT/US02/24759

"R<sub>i</sub>" where "i" is an integer. These variable substituents are either monovalent or bivalent, that is, they represent a group attached to the formula by one or two chemical bonds. For example, a group Z<sub>1</sub> would represent a bivalent variable if attached to the formula CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>1</sub>)H. Groups R<sub>1</sub> and R<sub>3</sub> would represent monovalent variable substituents if attached to the formula CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>1</sub>)(R<sub>3</sub>)-H. When chemical formulas are drawn in a linear fashion, such as those above, variable substituents contained in parentheses are bonded to the atom immediately to the left of the variable substituent enclosed in parenthesis. When two or more consecutive variable substituents are enclosed in parentheses, each of the consecutive variable substituents is bonded to the immediately preceding atom to the left, which is not enclosed in parentheses. Thus, in the formula above, both R<sub>1</sub> and R<sub>3</sub> are bonded to the preceding carbon atom. Also, for any molecule with an established system of carbon atom numbering, such as steroids, these carbon atoms are designated as C<sub>i</sub>, where "i" is the integer corresponding to the carbon atom number. For example, C<sub>6</sub> represents the 6 position or carbon atom number in the steroid nucleus as traditionally designated by those skilled in the art of steroid chemistry. Likewise the term "R<sub>6</sub>" represents a variable substituent (either monovalent or bivalent) at the C<sub>6</sub> position.

Chemical formulas or portions thereof drawn in a linear fashion represent atoms in a linear chain. The symbol "-" in general represents a bond between two atoms in the chain. Thus CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>1</sub>)-CH<sub>3</sub> represents a 2-substituted-1-methoxypropane compound. In a similar fashion, the symbol "=" represents a double bond, e.g., CH<sub>2</sub>=C(R<sub>1</sub>)-O-CH<sub>3</sub>.

The carbon atom content of variable substituents is indicated in one of two ways. The first method uses a prefix to the entire name of the variable such as

WO 03/011284

PCT/US02/24759

"C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", where both "1" and "4" are integers representing the minimum and maximum number of carbon atoms in the variable. The prefix is separated from the variable by a space. For example, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl" represents alkyl of 1 through 4 carbon atoms, (including isomeric forms thereof unless an express indication to the contrary is given). Whenever this single prefix is given, the prefix indicates the entire carbon atom content of the variable being defined. Thus C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonyl describes a group CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CO- where n is zero, one or two. By the second method the carbon atom content of only each portion of the definition is indicated separately by enclosing the "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" designation in parentheses and placing it immediately (no intervening space) before the portion of the definition being defined. By this optional convention (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy carbonyl has the same meaning as C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonyl because the "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" refers only to the carbon atom content of the alkoxy group. Similarly while both C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy alkyl and (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl define alkoxy alkyl groups containing from 2 to 6 carbon atoms, the two definitions differ since the former definition allows either the alkoxy or alkyl portion alone to contain 4 or 5 carbon atoms while the latter definition limits either of these groups to 3 carbon atoms.

## II. DEFINITIONS

Alkyl is both straight- and branched-chain moieties having from 1-6 carbon atoms. For example, C<sub>1-6</sub> alkyl includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, 3-pentyl, hexyl, and isomeric forms thereof.

Ar refers to Aryl.

BOC refers to -C(O)O-t-butyl.

All temperatures are in degrees Centigrade.

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

DMSO refers to dimethylsulfoxide.

DMF refers to *N,N*-dimethylformamide.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Saline refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Chromatography (column and flash chromatography) refers to purification/separation of compounds expressed as (support, eluent). It is understood that the appropriate fractions are pooled and concentrated to give the desired compound(s).

IR refers to infrared spectroscopy.

NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (d) downfield from tetramethylsilane.

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e, m/z or mass/charge unit.

[M + H]<sup>+</sup> refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. EI refers to electron impact. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

HRMS refers to high resolution mass spectrometry.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances which are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

When solvent pairs are used, the ratios of solvents used are volume/volume (v/v).

When the solubility of a solid in a solvent is used the ratio of the solid to the solvent is weight/volume (wt/v).

Compounds of the present invention may be in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases, and salts prepared from inorganic acids, and organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium,

WO 03/011284

PCT/US02/24759

calcium, ferric, ferrous, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc, and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N, N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, and the like. Salts derived from inorganic acids include salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, phosphorous acid and the like. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic acids include salts of C<sub>1-6</sub> alkyl carboxylic acids, di-carboxylic acids, and tri-carboxylic acids such as acetic acid, propionic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, maleic acid, adipic acid, and citric acid, and aryl and alkyl sulfonic acids such as toluene sulfonic acids and the like.

By the term "effective amount" of a compound as provided herein is meant a nontoxic but sufficient amount of the compound(s) to provide the desired effect. As pointed out below, the exact amount required will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the disease that is being treated, the particular compound(s) used, the mode of administration, and the like. Thus, it is not possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate effective amount may be determined by one of ordinary skill in the art using only routine experimentation.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

## PREPARATION OF 5-ARYLSULFONYL INDOLES

The 5-arylsulfonyl indoles of the present invention may be prepared using the following reaction schemes:

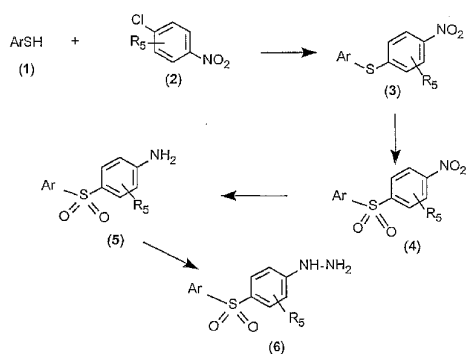
Arylsulphonylphenylhydrazines can be prepared by the reactions outlined in Chart 1. The appropriately substituted thiols (1) are either known to those skilled in the art or can be readily prepared from known starting materials by means well known to those skilled in the art. Thiol (1) is coupled with the appropriately substituted 4-chloro-1-nitrobenzene (2) by known means to produce the thioether (3). There can be either one or two R<sup>5</sup> groups. If R<sup>5</sup> is other than -H, it should be part of the 4-chloro-1-nitrobenzene (2) so that it will become part of the unsubstituted arylsulfone (8) when it is formed. It is most difficult to add the R<sup>5</sup> substituent (other than -H) to the unsubstituted arylsulfone (8) once it is formed. Therefore, the R<sup>5</sup> group should be part of the appropriately substituted 4-chloro-1-nitrobenzene (2) when it is reacted with the thiol (1). R<sup>5</sup> includes -H, -F and -Cl; it is preferred that R<sup>5</sup> is -H. The thioether (3) is then oxidized with oxone followed by hydrogenation with rhodium on carbon (5%), all of which is known to those skilled in the art, to produce the amine (5). The amine (5) is then diazotized by (sodium) nitrite and (hydrochloric) acid followed by reduction with tin chloride to give the corresponding hydrazine (6).



WO 03/011284

PCT/US02/24759

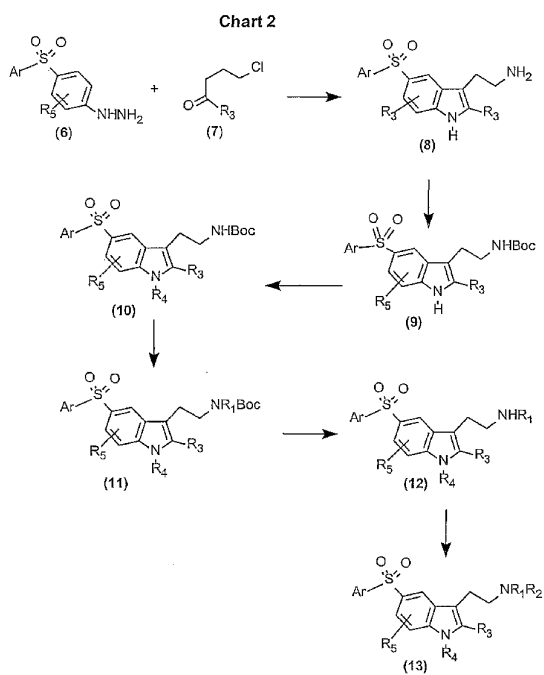
Chart 1



Compounds of formula I can be prepared by the reactions outlined in Chart 2. Grandberg reaction using hydrazine (6) with  $\gamma$ -chloroketones (7) gives the formation of the indole (8). The amino group is protected with Boc to give compound (9), in which the indole nitrogen is alkylated with cesium carbonate in acetone and alkylating reagents (e.g. Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, alkyl halides). Compound (10) is further alkylated with sodium hydride and alkyl halides to generate compound (11). After deprotection, compound (12) is produced. Under reductive amination conditions with sodium cyanoborohydride in acetonitrile in the presence of aldehydes, compound (12) is converted to compound (13). The  $\gamma$ -chloroketones (7) are commercially available or can be made by procedures well known in the art. The procedures and conditions for the Grandberg, protection, deprotection, alkylation and reductive amination steps of Chart 2 are well known to those skilled in the art.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

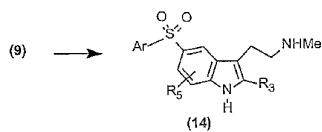


Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 3. The Boc protected compound (9) is reduced with  $\text{LiAlH}_4$  to lead to the formation of the corresponding methyl compound (14).

WO 03/011284

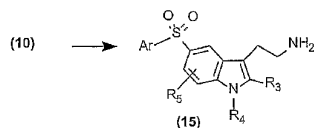
PCT/US02/24759

Chart 3



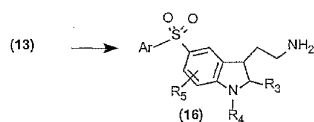
Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 4. The Boc protected compound (10) is treated with acids (e.g. HCl) to lead to the formation of the amino compound (15).

Chart 4



Compounds of formula I can also be prepared by the reactions outlined in Chart 5. The indole compound (13) is treated with a reducing reagent such as sodium cyanoborohydride in an acid media such as trifluoroacetic acid or acetic acid to lead to the formation of the indoline compound (16).

Chart 5



## EXAMPLES

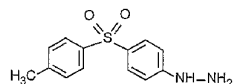
Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, practice the present invention to its fullest extent. The following detailed examples describe how to prepare

WO 03/011284

PCT/US02/24759

the various compounds and/or perform the various processes of the invention and are to be construed as merely illustrative, and not limitations of the preceding disclosure in any way whatsoever. Those skilled in the art will promptly recognize appropriate variations from the procedures both as to reactants and as to reaction conditions and techniques.

PREPARATION 1: Preparation of 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylhydrazine



Step 1: Preparation of 4-[(4'-methylphenyl)thio]-1-nitrobenzene. A mixture of 4-methylbenzenethiol (40.0 g, 0.322 mol), 1-chloro-4-nitrobenzene (55.5 g, 0.352 mol) and  $K_2CO_3$  (89.0 g, 0.644 mol) in acetonitrile (1.3 L) was stirred at room temperature under nitrogen for 20 h. The mixture was diluted with  $H_2O$  (2.0 L) and extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 1.0 L). The combined extracts were dried over  $Na_2SO_4$ , concentrated in vacuo, and the crude product was recrystallized from (2.5:7) EtOAc/hexane (950 mL) to give 52.0 g (66%) of the title compound as a colorless solid.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.41 (s, 3 H), 7.14 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H).

Step 2: Preparation 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]-1-nitrobenzene. To a 0 °C solution of 4-[(4'-methylphenyl)thio]-1-nitrobenzene (50.0 g, 0.204 mol) in (1:1) THF/ $CH_3OH$  (3.0 L) was added a solution of oxone (280.0 g, 0.440 mol) in  $H_2O$  (1.5 L) over 30 min. The reaction was stirred for 16 h while allowing the cooling bath to expire. The solution was concentrated to ~ 1/3

WO 03/011284

PCT/US02/24759

the original volume and filtered. The solids were washed with H<sub>2</sub>O (300 mL) and Et<sub>2</sub>O (100 mL) then dried under vacuum to give the crude product, which was recrystallized from (1:4) EtOAc/hexane (1.0 L) to afford 43.0 g (77%) of the title compound as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (s, 3 H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H).

Step 3: Preparation of 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]-aniline. To a solution of 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]-1-nitrobenzene, (30.0 g, 0.1 mol) in CH<sub>3</sub>OH (1.2 L) in a Paar bottle was added with 5%<sub>w</sub>t Rh on C (2.8 g) and the resulting mixture was alternatively evacuated and purged with H<sub>2</sub> (x5), then shaken under H<sub>2</sub> (55 psi) for 48 h. The reaction mixture was filtered through a bed of celite and the solids were rinsed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 L) and CH<sub>3</sub>OH (1.0 L). The combined filtrates were concentrated *in vacuo* to afford 24.54 g (92%) of colorless solid, which was used without further purification. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.37 (s, 3 H), 4.20 (br, 2 H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H).

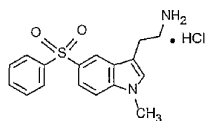
Step 4: Preparation of 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylhydrazine. To a 0 °C solution of 4-[(4'-methylphenyl)sulfonyl]aniline (23.0 g, 93.0 mmol) in concentrated HCl (250 mL) was added a solution of NaNO<sub>2</sub> (7.2 g, 0.104 mol) in H<sub>2</sub>O (113 mL) dropwise over 15 min. The resulting heterogeneous mixture was stirred for 30 min at 0 °C then a solution of SnCl<sub>2</sub> (42.9 g, 0.226 mol) in concentrated HCl (114 mL) was dropwise added over 10 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hr, then the cooling bath was removed and stirring was continued at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered and the solids were suspended in H<sub>2</sub>O

WO 03/011284

PCT/US02/24759

(150 mL) and the suspension was made basic (pH>12) by addition of 50%<sub>w/v</sub> NaOH. The mixture was filtered and the solid was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) and washed with brine (200 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the crude product, which was purified by recrystallizing from (1:5) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane (950 mL) to afford 19.2 g (79 %) of the title compound as a pale yellow solid: mp 158-160 °C, in ~95% purity by <sup>1</sup>H NMR. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33 (s, 3 H), 4.24 (s, 2 H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H); <sup>13</sup>C (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 20.89, 110.16, 125.93, 126.47, 128.92, 129.79, 140.52, 142.89, 159.82. IR (ATR) 3335, 3285, 3135, 3090, 3064, 3033, 2979, 1585, 1511, 1347, 1287, 1141, 1101, 1072, 996 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI +): 263.0 [MH]<sup>+</sup>.

EXAMPLE 1: 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of 2-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine

A solution of 1-[4-(phenylsulfonyl)phenyl]hydrazine (3.73 g, 15.0 mmol) and 4-chlorobutanal (1.76 g, 16.5 mmol) in 9:1 methanol/water (15.0 mL) was heated to reflux for 4 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in MeOH and treated with activated carbon and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was subjected to

WO 03/011284

PCT/US02/24759

column chromatography (silica gel, 2% MeOH/CHCl<sub>3</sub> with 1% Et<sub>3</sub>N) to give 2.18 g (48%) of a light brown solid as the title compound: mp 188-192 °C (EtOAc/MeOH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 4 H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 3.17 (br, 2 H), 2.84 (s, 4 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 142.8, 138.2, 132.8, 130.4, 129.4, 126.7, 125.7, 119.6, 119.2, 114.3, 112.3, 42.3, 28.2; IR (diffuse reflectance) 3114, 3091, 3052, 3015, 2942, 2919, 2861, 1447, 1293, 1154, 1138, 816, 724, 687, 646 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 301.1010, found 301.1004; Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•0.5H<sub>2</sub>O: C, 62.12; H, 5.54; N, 9.05. Found: C, 62.06; H, 5.54; N, 8.90.

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate

Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.63 g, 7.48 mmol) was added to a solution of 2-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine (2.01 g, 6.70 mmol) and triethylamine (0.81 g, 7.98 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL). The reaction was stirred at room temperature for 5 hours then washed with 2N HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub>, brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo to give a brown foam. The foam was subjected to column chromatography (silica gel, 30% EtOAc/hexane) to give 0.58 g (22%) of a brown solid as the title compound: mp 174.1-176.3 °C (EtOAc/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.64-7.55 (m, 4 H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.93 (br, 1 H), 3.22-3.18 (m, 2 H), 2.87-2.84 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 142.8, 138.1, 132.8, 130.4, 129.4, 126.7, 125.7, 119.6, 119.1, 113.9, 112.3, 77.4, 40.6, 28.2, 25.0; IR (diffuse reflectance) 3303, 1690, 1493, 1303, 1294, 1151, 1133, 1109, 812, 744, 715, 704, 691, 658, 639 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 400.1457,

WO 03/011284

PCT/US02/24759

found 400.1457. Anal. Calcd for  $C_{21}H_{24}N_2O_4S$ : C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99. Found: C, 62.64; H, 6.12; N, 6.82.

Step 3: Preparation of *tert*-butyl 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate

A solution of *tert*-butyl 2-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate (0.58 g, 1.46 mmol) in acetone (25.0 mL) was treated with  $Cs_2CO_3$  (1.85 g, 5.68 mmol) and dimethyl sulfate (0.80 mL, 8.45 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3.5 hours then filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and subjected to column chromatography (silica gel, 30% EtOAc/hexane) to give 0.41 g (68%) of a colorless solid as the title compound: mp 127.4-130.6 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.22 (s, 1 H), 7.93 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 7.65-7.55 (m, 5 H), 7.35 (s, 1 H), 6.93 (br, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.20-3.18 (m, 2 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  155.5, 142.7, 138.3, 132.8, 130.5, 130.0, 129.4, 127.0, 126.7, 119.7, 119.3, 113.4, 110.7, 77.4, 41.1, 32.5, 28.1, 24.9; IR (diffuse reflectance) 1676, 1531, 1450, 1366, 1316, 1303, 1286, 1177, 1152, 1144, 1103, 797, 726, 692, 626  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $C_{22}H_{26}N_2O_4S+H$  414.1613, found 414.1619; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ : C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76. Found: C, 63.78; H, 6.39; N, 6.80.

Step 4: Preparation of 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

*tert*-Butyl 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate (0.048 g, 0.12 mmol) was dissolved in a 4.0 N HCl in dioxane (3.0 mL) and stirred at room temperature for 3.5 hours. The white precipitate was filtered and washed with ethyl acetate then recrystallized from MeOH/EtOAc to give 0.022 g (54%) of a white solid as the title compound: mp 285.3-292 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 8.02

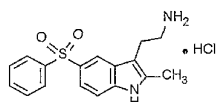


WO 03/011284

PCT/US02/24759

(br, 3 H), 7.96-7.94 (m, 2 H), 7.69-7.56 (m, 5 H), 7.47 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.06 (br, 4 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  142.6, 138.4, 132.9, 130.9, 129.4, 126.8, 126.6, 119.9, 119.1, 111.0, 110.9, 32.6, 22.4; IR (diffuse reflectance) 3060, 2980, 2962, 2944, 2904, 1488, 1305, 1288, 1162, 1149, 799, 725, 691, 643, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  315.1167, found 315.1168; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.73; H, 5.60; N, 7.78. Found: C, 56.96; H, 5.60; N, 7.70.

EXAMPLE 2: 2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

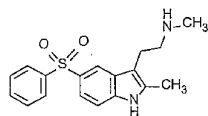


Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from MeOH/EtOAc to give a light brown solid (93%): mp >280 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.60 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.01 (br, 3 H), 7.91 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.62-7.52 (m, 4 H), 7.45 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 3.18-3.16 (m, 2 H), 2.99-2.95 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H); IR (diffuse reflectance) 3279, 3206, 3089, 3059, 3007, 2984, 2916, 2884, 2839, 1298, 1284, 1156, 1118, 728, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  315.1167, found 315.1173; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.45; H, 5.67; N, 7.88. Found: C, 57.57; H, 5.62; N, 7.81.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

EXAMPLE 3: N-methyl-2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from EtOAc as a colorless solid (79%): mp 210.2-213.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 10.40 (br, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.05 (br, 1 H), 3.31-3.26 (m, 2 H), 2.96-2.92 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 156.7, 145.0, 138.7, 138.6, 136.5, 136.3, 133.3, 132.5, 130.0, 129.5, 128.0, 120.5, 119.4, 111.9, 111.8, 111.0, 78.5, 42.0, 28.7, 25.3, 11.6, 11.5; IR (diffuse reflectance) 3399, 1688, 1479, 1365, 1349, 1311, 1298, 1155, 1144, 1134, 1124, 1074, 729, 691, 611 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 415.1691, found 415.1692; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76. Found: C, 63.43; H, 6.40; N, 6.59.

Step 2: Preparation of N-methyl-2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine

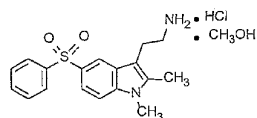
A solution of *tert*-butyl 2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate (0.46 g, 1.10 mmol) in THF (2.0 mL) was added to a slurry of LiAlH<sub>4</sub> (0.47 g, 12.3 mmol) in THF (4.0 mL) and the mixture was heated to reflux for 6.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and quenched with water (12.0 mL) and 15% NaOH (12.0 mL). The mixture was filtered through

WO 03/011284

PCT/US02/24759

diatomaceous earth and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo* and recrystallized from EtOAc/hexane to give 0.17 g (46%) of a white solid as the title compound: mp 164.6-166.0 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.95 (m, 2 H), 7.59-7.52 (m, 4 H), 7.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 2.93-2.90 (m, 2 H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  145.0, 138.6, 135.9, 133.3, 132.4, 130.0, 129.5, 127.9, 120.3, 119.6, 111.8, 53.5, 36.7, 25.2, 11.6; IR (diffuse reflectance) 3028, 3021, 2939, 2909, 2870, 2843, 1449, 1307, 1301, 1152, 1087, 750, 719, 692, 623  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  329.1324, found 329.1326; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53. Found: C, 65.47; H, 6.21; N, 8.38.

EXAMPLE 4: 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of tert-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared a colorless solid (85%): mp 151.4-155.4 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.65 (dd,  $J$  = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.50-7.42 (m, 3 H), 7.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 4.59 (br, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.32-3.30 (m, 2 H), 2.95-2.93 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.43 (br, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

WO 03/011284

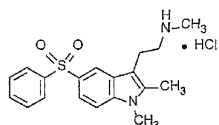
PCT/US02/24759

155.9, 143.2, 138.6, 136.9, 132.4, 131.3, 129.0, 127.4, 127.2, 120.0, 118.7, 110.0, 109.2, 79.2, 41.2, 29.9, 28.4, 24.8, 10.4; IR (diffuse reflectance) 1696, 1499, 1451, 1300, 1266, 1249, 1185, 1152, 1098, 1093, 796, 727, 693, 655, 606  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}$  451.1667, found 451.1651; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 64.46; H, 6.59; N, 6.54. Found: C, 64.36; H, 6.56; N, 6.54.

Step 2: Preparation of 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (69%): mp 155.0-158.3  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.22 (s, 1 H), 8.10 (br, 3 H), 7.95-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 4.14 (br, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.09-3.05 (m, 2 H), 3.00-2.92 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.6, 129.4, 126.7, 126.5, 119.2, 117.8, 110.2, 107.3, 48.5, 29.8, 21.7, 10.0; IR (diffuse reflectance) 3027, 3002, 2976, 2943, 2890, 1486, 1450, 1300, 1280, 1154, 1097, 726, 693, 652, 605  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  329.1324, found 329.1321; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ : C, 57.49; H, 6.35; N, 7.06. Found: C, 57.03; H, 6.38; N, 7.00.

EXAMPLE 5: 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl(methyl)carbamate

A solution of *tert*-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate (2.99 g, 6.98 mmol) in DMF (20.0 mL) was added to a 0 °C suspension of 60% sodium hydride (0.75 g, 18.82 mmol) in DMF (5.0 mL) and stirred at room temperature for one hour. Methyl iodide (0.55 mL, 8.83 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 22 hours. The reaction was cooled to 0 °C, quenched with water (10.0 mL) and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*, combined with the previously filtered solid and partitioned between ethyl acetate and water. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo* and recrystallized from EtOAc/hexane to give 2.56 g (83%) of colorless crystals as the title compound: mp 147.1-149.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15-8.10 (m, 1 H), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.62-7.53 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 3.32 (m, 2 H), 2.91-2.88 (m, 2 H), 2.79 (br, 3 H), 2.33 (br, 3 H), 1.35-0.99 (2 br, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.4, 142.9, 138.0, 137.1, 132.7, 130.4, 129.3, 126.9, 126.7, 119.0, 117.7, 109.9, 109.4, 77.7, 48.8, 33.7, 29.7, 27.9, 27.4, 22.0, 9.8; IR (diffuse reflectance) 1692, 1482, 1446, 1364, 1303, 1219, 1192, 1164, 1152, 1140, 1095, 725, 689, 655, 609 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 443.2004, found 443.2025. Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 65.13; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.06; H, 6.86; N, 6.33.

Step 2: Preparation of 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride

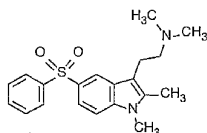
Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (85%): mp 266.8-268.2

WO 03/011284

PCT/US02/24759

°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.99 (br, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 3.01-2.97 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.7, 129.4, 126.7, 126.4, 119.2, 117.9, 110.2, 107.1, 48.6, 32.2, 29.8, 20.4, 10.0; IR (diffuse reflectance) 2969, 2954, 2931, 2785, 2739, 2726, 1306, 1292, 1157, 1100, 833, 726, 688, 652, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  343.1480, found 343.1497; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 60.22; H, 6.12; N, 7.39. Found: C, 60.26; H, 6.23; N, 7.39.

EXAMPLE 6: 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N,N-dimethylethanamine



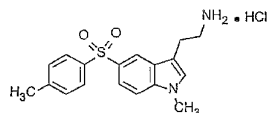
A solution of 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride (0.34 g, 0.91 mmol) and formaldehyde (37%, 1.4 mL, 18.80 mmol) in acetonitrile was treated with sodium cyanoborohydride (0.92 g, 14.69 mmol) in portions. The reaction was stirred at room temperature for 2.5 days. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue partitioned between  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{NH}_4\text{OH}$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layers were combined, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and subjected to column chromatography (silica gel, 75% EtOAc/hexane) to give 0.08 g (23%) of white solid as the title compound: mp 169.6-171.9 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 (s, 1

WO 03/011284

PCT/US02/24759

H), 7.93-7.91 (m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  142.8, 137.9, 136.8, 132.7, 130.3, 129.3, 126.8, 126.7, 118.7, 118.0, 110.2, 110.0, 59.9, 44.9, 29.7, 21.8, 9.9; IR (diffuse reflectance) 2936, 2776, 2760, 1482, 1449, 1377, 1303, 1285, 1153, 1143, 1094, 729 (s), 687, 651, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  357.1637, found 357.1649; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 65.72; H, 6.88; N, 7.66. Found: C, 65.52; H, 6.71; N, 7.73.

EXAMPLE 7: 2-[(1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of 2-[(5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a brown solid (30%): mp 137.1-140.5  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.45 (br, 1 H), 8.19 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  143.2, 140.0, 138.1, 130.8, 129.8, 126.8, 126.5, 125.6, 119.5, 118.9, 114.3, 112.3, 42.4, 28.5, 20.8; IR (diffuse reflectance) 3112, 3014, 2950, 2941, 2917, 2889, 2861, 2833, 1307, 1297, 1289, 1156, 1133, 1106, 674  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  315.1167, found 315.1171; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.03; H, 6.01; N, 8.78. Found: C, 64.02; H, 5.83; N, 8.58.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a brown foam (91%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 3 H), 6.93 (br, 1 H), 3.21-3.18 (m, 2 H), 2.87-2.83 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 143.2, 139.9, 138.0, 130.9, 129.8, 126.8, 126.7, 125.6, 119.5, 118.9, 113.8, 112.3, 77.4, 40.6, 28.2, 25.0, 20.8; IR (diffuse reflectance) 1691, 1517, 1366, 1310, 1300, 1287, 1251, 1169, 1150 (s), 1108, 1080, 814, 707, 692, 675 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 414.1613, found 414.1607.

Step 3: Preparation of *tert*-butyl 2-{1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (61%): mp 143.9-147.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 4.60 (br, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 (m, 2 H), 2.97-2.93 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9, 143.3, 140.1, 138.8, 131.9, 129.7, 129.0, 127.5, 127.3, 120.7, 119.9, 113.9, 109.9, 79.3, 40.8, 33.0, 28.4, 25.5, 21.5; IR (diffuse reflectance) 3413, 1713, 1518, 1365, 1313, 1299, 1266, 1250, 1172, 1158, 1145, 1098, 806, 665, 624 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 429.1848, found 429.1840; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 64.46; H, 6.59; N, 6.54. Found: C, 64.31; H, 6.60; N, 6.46.



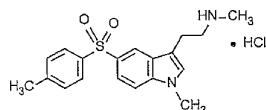
WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 4: Preparation of 2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (85%): mp 186.3-190.2 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.05 (br, 3 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 3.78 (m, 3 H), 3.05 (br, 4 H), 2.34 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 143.3, 139.8, 138.3, 131.3, 130.8, 129.8, 126.8, 126.6, 119.8, 118.9, 110.9, 32.6, 22.4, 20.8; IR (diffuse reflectance) 3021, 3008, 3000, 2990, 2978, 2934, 1488, 1313, 1303, 1290, 1144, 1097, 708, 682, 666 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 329.1324, found 329.1318; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•HCl•H<sub>2</sub>O: C, 56.46; H, 6.06; N, 7.32. Found: C, 56.75; H, 6.01; N, 7.34.

EXAMPLE 8: N-methyl-2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of *tert*-butyl methyl(2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethyl)carbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a yellow solid (84%): mp 142.9-144.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (br, 1 H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2

WO 03/011284

PCT/US02/24759

H), 7.31 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41-3.39 (m, 2 H), 2.93-2.89 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.37-1.03 (br, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.5, 143.2, 139.9, 138.3, 131.0, 130.3, 129.8, 127.0, 126.8, 119.6, 118.9, 113.0, 110.7, 77.8, 48.9, 33.4, 32.5, 27.5, 22.6, 20.8; IR (diffuse reflectance) 1686, 1485, 1398, 1365, 1311, 1298, 1221, 1172, 1149, 1099, 821, 800, 679, 642, 613  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$  443.2004, found 443.2006; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 65.13; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.07; H, 6.82; N, 6.28.

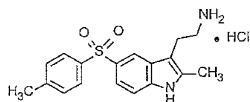
Step 2: Preparation of *N*-methyl-2-[(1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (78%): mp 275.0-277.6  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (br, 2 H), 8.29 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.60 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.14 (s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  143.3, 139.8, 138.3, 131.3, 130.7, 129.8, 126.9, 126.5, 119.9, 119.0, 110.9, 110.7, 48.3, 32.6, 32.2, 20.9, 20.8; IR (diffuse reflectance) 2976, 2940, 2863, 2792, 2761, 2728, 1487, 1314, 1305, 1147, 1102, 814, 710, 694, 660  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  343.1480, found 343.1491; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 60.22; H, 6.12; N, 7.39. Found: C, 60.12; H, 6.14; N, 7.36.

EXAMPLE 9: 2-[(2-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride

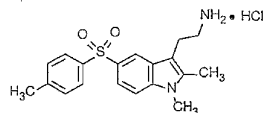
WO 03/011284

PCT/US02/24759



Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from MeOH/EtOAc to as a brown solid (64%): mp >275 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.60 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.04 (br, 3 H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.04-3.00 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 143.2, 140.0, 137.2, 136.3, 130.9, 129.8, 127.4, 126.7, 119.1, 117.5, 111.3, 107.1, 39.2, 21.5, 20.8, 11.2; IR (diffuse reflectance) 3225, 3217, 3212, 3194, 3182, 3047, 3023, 2998, 2954, 1310, 1299, 1149, 711, 666, 663 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 329.1324, found 329.1317; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>2</sub>S: C, 59.25; H, 5.80; N, 7.68. Found: C, 58.94; H, 5.83; N, 7.56.

EXAMPLE 10: 2-([1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-(2-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from

WO 03/011284

PCT/US02/24759

EtOAc as a colorless solid (94%): mp 133.8–137.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.35 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.39–7.35 (m, 3 H), 6.87 (br, 1 H), 3.09–3.04 (m, 2 H), 2.80–2.77 (m, 2 H), 2.33 (s, 6 H), 1.36 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.4, 143.1, 140.1, 137.1, 135.5, 130.6, 129.7, 127.8, 126.7, 118.8, 117.6, 111.1, 109.4, 77.3, 41.7, 28.1, 24.0, 20.8, 11.1; IR (diffuse reflectance) 1691, 1475, 1365, 1347, 1311, 1307, 1297, 1287, 1173, 1153, 1123, 1075, 714, 666, 657 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 429.1848, found 429.1852; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O: C, 63.79; H, 6.63; N, 6.47. Found: C, 63.85; H, 6.57; N, 6.35.

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-(1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless foam (67%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.53 (br, 2 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.86 (br, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.07–3.02 (m, 2 H), 2.83–2.80 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 143.1, 140.1, 137.9, 137.2, 130.7, 129.7, 126.8, 126.7, 118.8, 117.7, 109.9, 109.5, 77.3, 40.9, 29.7, 28.1, 24.2, 20.8, 9.9; IR (diffuse reflectance) 1710, 1508, 1500, 1487, 1377, 1366, 1311, 1301, 1288, 1250, 1183, 1171, 1150, 1096, 682 (s) cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 442.1926, found 442.1933.

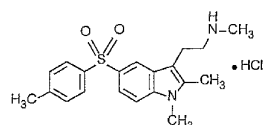
Step 3: Preparation of 2-(1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (87%): mp 168-172 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (s, 1 H), 8.03 (br, 3 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.92-2.89 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 143.2, 140.0, 138.0, 137.9, 131.1, 129.8, 126.7, 126.4, 119.1, 117.6, 110.1, 107.2, 29.8, 21.7, 20.8, 10.0; IR (diffuse reflectance) 3563, 3025, 2958, 2925, 1484, 1376, 1310, 1297, 1287, 1149, 1096, 815, 712, 679, 662 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 343.1480, found 343.1472; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·HCl·0.75H<sub>2</sub>O: C, 58.15; H, 6.04; N, 7.14. Found: C, 58.04; H, 6.59; N, 6.82.

EXAMPLE 11: 2-{1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl-N-methylethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-{1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl(methyl)carbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a light brown solid (50%): mp 129.1-132.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 2.89 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.78-2.73 (2 s, 3 H), 2.35 (br, 3 H), 2.33 (s, 3 H),

WO 03/011284

PCT/US02/24759

1.35-1.02 (2 s, 9 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.4, 143.1, 140.0, 137.9, 130.8, 129.7, 126.9, 126.7, 118.9, 117.5, 109.9, 109.3, 77.7, 48.8, 33.7, 29.6, 27.9, 22.0, 20.8, 9.8; IR (diffuse reflectance) 2970, 1692, 1491, 1363, 1312, 1300, 1289, 1183, 1172, 1149, 1139, 1095, 814, 687, 676  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  456.2083, found 456.2077; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 65.76; H, 7.06; N, 6.14. Found: C, 65.49; H, 7.08; N, 6.15.

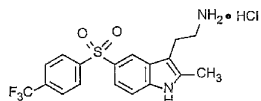
Step 2: Preparation of 2-([1,2-dimethyl-5-([4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (98%): mp 259.7-262.3  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (br, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.13-3.09 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.57 (br, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  143.2, 140.0, 138.0, 137.9, 131.1, 129.8, 126.8, 126.3, 119.1, 117.6, 110.1, 107.0, 48.6, 32.2, 29.8, 20.7, 20.4, 10.0; IR (diffuse reflectance) 2949, 2742, 1489, 1453, 1382, 1310, 1300, 1287, 1152, 1140, 1097, 815, 711, 682, 660  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  357.1637, found 357.1659; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 61.13; H, 6.41; N, 7.13. Found: C, 61.02; H, 6.50; N, 7.08

EXAMPLE 12: 2-(2-methyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride

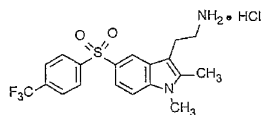
WO 03/011284

PCT/US02/24759



Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from MeOH/CHCl<sub>3</sub> as an off white solid (60%): mp >275 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.70 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.04 (br, 3 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.56 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.03-3.02 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 146.7, 137.6, 136.7, 132.9, 132.5, 132.2, 129.2, 127.7, 127.6, 127.3, 126.6, 126.6, 124.6, 121.9, 119.3, 118.3, 111.6, 107.3, 79.1, 21.5, 11.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) - 62.13 (s); IR (diffuse reflectance) 3052, 1325, 1303, 1295, 1176, 1153, 1140, 1132, 1112, 1086, 1062, 717, 640, 619, 604 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 383.1041, found 383.1049; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·HCl·2.5H<sub>2</sub>O: C, 46.60; H, 4.99; N, 6.04. Found: C, 46.20; H, 3.91; N, 5.82.

EXAMPLE 13: 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-(2-methyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from EtOAc/Et<sub>2</sub>O as a colorless solid (80%): mp 161.9-163.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1 H), 8.15-8.13 (m, 3 H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.86 (br, 1 H), 3.11-3.06 (m, 2 H), 2.82-2.79 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 146.8, 137.5, 135.9, 135.7, 132.5, 132.2, 128.8, 128.1, 127.7, 127.3, 126.6, 124.6, 121.9, 119.2, 119.0, 118.4, 111.4, 109.7, 77.3, 41.2, 28.1, 24.0, 11.1; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -62.17 (s); IR (diffuse reflectance) 3364, 1695, 1525, 1325, 1305, 1292, 1270, 1173, 1155, 1140, 1109, 1096, 1063, 714, 622 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C-<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 482.1487, found 482.1488; Anal. Calcd for C-<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.25; H, 5.22; N, 5.81. Found: C, 57.21; H, 5.31; N, 5.77

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (59%): mp 124.5-128.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 6.85 (br, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.09-3.04 (m, 2 H), 2.85-2.82 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 146.8, 138.3, 137.6, 132.5, 132.2, 129.0, 127.7, 127.3, 127.1, 126.6, 124.6, 121.9, 119.0, 118.4, 110.2, 109.8, 77.3, 40.8, 29.7, 28.1, 27.5, 24.2, 9.9; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -62.2 (s); IR (diffuse



WO 03/011284

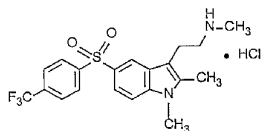
PCT/US02/24759

reflectance) 1693, 1513, 1368, 1322, 1304, 1292, 1170, 1152, 1132, 1107, 1098, 1062, 714, 660, 615  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  496.1643, found 496.1637; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 58.05; H, 5.48; N, 5.64. Found: C, 57.96; H, 5.56; N, 5.60.

Step 3: Preparation of 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (79%): mp  $>280^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 8.02 (br, 3 H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.08-3.04 (m, 2 H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  146.6, 138.4, 132.6, 132.2, 131.9, 129.3, 127.7, 127.3, 126.6, 124.6, 121.9, 119.3, 118.3, 110.4, 107.4, 29.8, 21.7, 10.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -62.1 (s); IR (diffuse reflectance) 2828, 1321, 1305, 1189, 1154, 1137, 1099, 1062, 1016, 842, 804, 716, 663, 613, 600  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  397.1197, found 397.1206; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 52.72; H, 4.66; N, 6.47. Found: C, 52.66; H, 4.74; N, 6.43.

EXAMPLE 14: 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)ethyl(methyl)carbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a yellow solid (95%): mp 140.6-144.3 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 (br, 1 H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.40-3.37 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.83 (br, 3 H), 2.37 (br, 3 H), 1.58-1.16 (m, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.5, 146.9, 138.8, 134.2, 133.9, 130.1, 127.7, 126.2, 126.1, 124.6, 121.9, 120.0, 119.0, 110.5, 109.4, 79.1, 49.6, 34.6, 31.9, 29.9, 29.7, 22.9, 22.7, 10.3; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -63.6 (s); IR (diffuse reflectance) 1693, 1326, 1322, 1309, 1221, 1192, 1170, 1154, 1135, 1098, 1064, 725, 712, 659, 613 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 511.1878, found 511.1873; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58.81; H, 5.72; N, 5.49. Found: C, 58.79; H, 5.82; N, 5.50.

Step 2: Preparation of 2-(1,2-dimethyl-5-([4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine hydrochloride

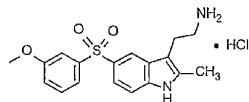
Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (71%): mp 189.1-193.7 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (br, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.58 (br, 3 H), 2.41 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 147.0, 138.7, 132.9, 132.6, 132.2, 129.7, 128.1, 127.7, 127.0, 126.9, 124.9, 122.2, 119.7, 118.7, 110.8, 107.6, 48.9, 48.8, 32.5, 30.2, 20.8, 10.4; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -62.1 (s); IR (diffuse reflectance) 2952, 1322, 1304, 1291, 1189, 1177, 1157,

WO 03/01284

PCT/US02/24759

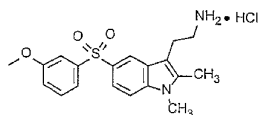
1140, 1122, 1109, 1098, 1060, 717, 657, 623  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  411.1354, found 411.1350; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 53.75; H, 4.96; N, 6.27. Found: C, 53.27; H, 5.06; N, 6.17.

EXAMPLE 15: 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride



Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from MeOH/EtOAc as a light brown solid (75%): mp 300-302 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.60 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (br, 2 H), 7.56-7.41 (m, 5 H), 7.19-7.16 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.02-3.00 (m, 2 H), 2.95-2.93 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  159.4, 144.1, 137.3, 136.4, 130.7, 130.4, 127.5, 119.3, 118.8, 118.5, 117.8, 111.6, 111.4, 107.2, 55.6, 48.5, 21.5, 11.2; IR (diffuse reflectance) 3493, 3072, 3051, 3006, 2977, 2862, 1620, 1595, 1582, 1475, 1299, 1288, 1240, 1154, 1145, 1114, 1035, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}$  345.1273, found 345.1274; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 56.76; H, 5.56; N, 7.36. Found: C, 56.86; H, 5.61; N, 7.34.

EXAMPLE 16: 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc as a colorless solid (53%): mp 169.8-172.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.48-7.46 (m, 2 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 7.86 (br, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.09-3.04 (m, 2 H), 2.81-2.78 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.4, 155.4, 144.2, 137.2, 135.6, 130.6, 130.1, 127.9, 118.9, 118.8, 118.4, 117.9, 111.5, 111.1, 109.5, 77.3, 55.5, 28.1, 27.7, 24.0, 11.1; IR (diffuse reflectance) 3380, 3350, 1696, 1524, 1481, 1302, 1292, 1267, 1250, 1174, 1149, 1125, 701, 685, 628 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H 445.1797, found 445.1794; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 62.14; H, 6.35; N, 6.30. Found: C, 62.21; H, 6.46; N, 6.28.

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from EtOAc/hexanes as a lavender solid (66%): mp 114.7-122.4 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (br, 1 H), 7.57-7.53 (m, 2 H), 7.48-7.46 (m, 2 H), 7.41 (br, 1 H), 7.18-7.17 (m, 1 H), 6.86 (br, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.06-3.05 (m, 2 H), 2.84-2.83 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.4, 155.5, 144.2, 138.0, 137.2, 130.6, 130.2, 126.9, 118.9, 118.8, 118.5, 118.0, 111.5, 109.9, 109.6, 77.3, 55.6, 40.9,

WO 03/011284

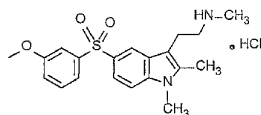
PCT/US02/24759

29.7, 28.1, 24.2, 9.9; IR (diffuse reflectance) 1715, 1520, 1481, 1311, 1303, 1285, 1242, 1184, 1166, 1145, 1040, 702, 685, 659, 613  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}$  458.1875, found 458.1877; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 62.86; H, 6.59; N, 6.11. Found: C, 62.69; H, 6.56; N, 6.08.

Step 3: Preparation of 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (73%): mp 269.5-272.4  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 8.05 (br, 3 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.48 (m, 2 H), 7.42 (m, 1 H), 7.19-7.16 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.08-3.04 (m, 2 H), 2.93-2.89 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  159.4, 144.1, 138.2, 138.1, 130.7, 130.6, 126.5, 119.3, 118.8, 118.5, 117.9, 111.6, 110.2, 107.3, 55.6, 29.8, 21.7, 10.0; IR (diffuse reflectance) 2943, 2835, 2792, 1484, 1454, 1377, 1307, 1250, 1152, 1095, 792, 697, 681, 654, 610  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}$  359.1429, found 359.1430; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 57.79; H, 5.87; N, 7.09. Found: C, 57.77; H, 5.94; N, 7.08.

EXAMPLE 17: 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl(methyl)carbamate

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (84%): mp 123.2-127.1 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (m, 1 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.47-7.46 (m, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.30 (m, 2 H), 2.91-2.88 (m, 2 H), 2.78-2.73 (m, 3 H), 2.33 (m, 3 H) 1.34 (br, 3 H), 0.99 (br, 6 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.4, 154.4, 144.1, 138.1, 137.1, 130.6, 130.3, 126.9, 119.1, 118.9, 118.5, 117.8, 111.5, 109.9, 109.4, 77.7, 55.5, 48.8, 33.7, 29.7, 22.0, 9.8; IR (diffuse reflectance) 1693, 1481, 1306, 1294, 1285, 1239, 1190, 1167, 1137, 1044, 700, 683, 657, 611, 604 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H 472.2032, found 472.2044; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 63.54; H, 6.82; N, 5.93. Found: C, 63.56; H, 6.82; N, 5.89.

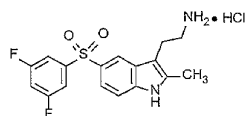
Step 2: Preparation of 2-[5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (100%): mp 192.4-196.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96 (br, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.4, 144.1, 138.1, 138.0, 130.6, 130.5, 126.4, 119.3, 118.9, 118.6, 118.0, 111.6, 110.2, 107.1, 55.6, 48.6, 32.2, 29.8, 20.5, 10.0; IR (diffuse reflectance) 2972, 2946, 1482, 1303, 1287, 1250, 1241, 1151, 1036, 710, 698, 685, 657, 617, 608 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S+H 373.1586, found 373.1594; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl: C, 58.74; H, 6.16; N, 6.85. Found: C, 58.78; H, 6.22; N, 6.81.

WO 03/011284

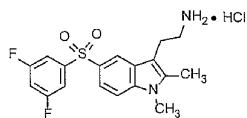
PCT/US02/24759

EXAMPLE 18: 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride



Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from MeOH/EtOAc as a light brown solid (62%): mp >280 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1 H), 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.08 (br, 3 H), 7.73-7.68 (m, 2 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.07-3.03 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 146.4, 146.3, 146.2, 137.7, 136.7, 128.9, 127.7, 119.4, 118.6, 111.5, 110.8, 110.7, 110.6, 110.5, 108.9, 108.7, 108.4, 107.4, 39.3, 21.5, 11.2; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -106.25 (m); IR (diffuse reflectance) 3192, 3152, 3085, 3046, 1606, 1445, 1303, 1290, 1156, 1140, 987, 699, 666, 644, 606 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 351.0979, found 351.0975; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S•HCl: C, 52.78; H, 4.43; N, 7.24. Found: C, 52.57; H, 4.56; N, 7.13.

EXAMPLE 19: 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 2) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc as a colorless solid (80%): mp 201.4-203.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1 H), 8.18 (br, 1 H), 7.69-7.68 (m, 2 H), 7.61-7.56 (m, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.85 (br, 1 H), 3.09-3.06 (m, 2 H), 2.83-2.79 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 155.5, 146.4, 146.3, 146.2, 137.7, 135.8, 128.6, 128.1, 119.1, 118.7, 111.3, 110.7, 110.6, 110.5, 110.4, 109.8, 108.9, 108.6, 108.3, 77.3, 59.7, 40.7, 28.1, 23.9, 11.1; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -106.3 (m); IR (diffuse reflectance) 3366, 1693, 1605, 1531, 1440, 1317, 1297, 1175, 1151, 1127, 987, 866, 691, 669, 640 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 451.1503, found 451.1486; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58.65; H, 5.37; N, 6.22. Found: C, 58.46; H, 5.53; N, 6.09.

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was prepared by recrystallizing the crude product from EtOAc/hexane as a colorless solid (83%): mp 181.5-185.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.48-7.45 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.94-6.89 (m, 1 H), 4.60 (br, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.32-3.31 (m, 2 H), 2.96-2.94 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 164.0, 161.6, 161.4, 155.9, 146.8, 146.7, 146.6, 138.9, 137.3, 129.6, 127.6, 120.0, 119.1, 110.8, 110.7,



WO 03/011284

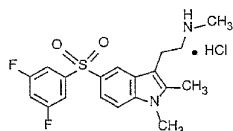
PCT/US02/24759

110.6, 110.2, 109.5, 108.2, 108.0, 107.7, 79.3, 41.2, 30.0, 28.4, 24.8, 10.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -106.2 (m); IR (diffuse reflectance) 3368, 1716, 1605, 1525, 1323, 1293, 1269, 1184, 1174, 1152, 1124, 986, 675, 668, 616  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}$  465.1659, found 465.1653; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.33; H, 5.75; N, 5.92. Found: C, 58.18; H, 5.59; N, 5.89.

Step 3: Preparation of 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (83%): mp 288.6-290.5  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (br, 3 H), 7.71-7.58 (m, 5 H), 3.71 (s, 3 H), 3.09-3.05 (m, 2 H), 2.96-2.93 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 146.3, 146.2, 146.1, 138.5, 138.4, 129.1, 126.6, 119.5, 118.6, 110.8, 110.7, 110.6, 110.5, 110.4, 109.0, 108.7, 108.4, 107.5, 29.8, 21.7, 10.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -106.2 (m); IR (diffuse reflectance) 2845, 2808, 1605, 1442, 1378, 1321, 1311, 1302, 1291, 1152, 1125, 986, 678, 666, 619  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$  365.1135, found 365.1138; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ : C, 53.93; H, 4.78; N, 6.99. Found: C, 53.90; H, 5.01; N, 6.81.

EXAMPLE 20: 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine hydrochloride



WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)ethyl(methyl)carbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (76%): mp 158.5-161.6 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (br, 1 H), 7.69-7.56 (m, 5 H), 3.69 (m, 5 H), 3.30 (m, 2 H), 2.92-2.89 (m, 2 H), 2.79-2.74 (m, 3 H), 1.33 (br, 3 H), 0.91 (br, 6 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.5, 163.4, 161.0, 160.9, 154.4, 146.3, 138.4, 137.3, 128.8, 127.2, 119.2, 118.5, 110.7, 110.6, 110.5, 110.1, 109.8, 108.8, 108.5, 108.3, 77.5, 48.8, 33.6, 29.7, 27.9, 27.2, 21.9, 9.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -106.5 (m); IR (diffuse reflectance) 1691, 1604, 1442, 1323, 1310, 1297, 1219, 1191, 1166, 1150, 1131, 988, 678, 664, 616 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H 479.1816, found 479.1816; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 60.24; H, 5.90; N, 5.85. Found: C, 60.19; H, 5.97; N, 5.80.

Step 2: Preparation of 2-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl)-N-methylethanamine hydrochloride

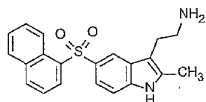
Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (78%): mp 253.5-257.8 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (br, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.96-7.93 (m, 2 H), 7.64-7.55 (m, 5 H), 3.69 (s, 3 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 3.01-2.97 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 142.8, 138.1, 138.1, 132.8, 130.7, 129.4, 126.7, 126.4, 119.2, 117.9, 110.2, 107.1, 48.6, 32.2, 29.8, 20.4, 10.0; IR (diffuse reflectance) 1604, 1455, 1440, 1321, 1307, 1297, 1151, 1128, 1087, 988, 866, 679, 667, 621, 612 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 379.1292, found 379.1302;

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{20}F_2N_2O_2S \cdot HCl$ : C, 55.00; H, 5.10; N, 6.75. Found: C, 54.71; H, 5.27; N, 6.62.

EXAMPLE 21: 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

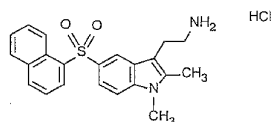


Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (16%): mp >280 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.60 (s, 1 H), 8.71 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.40 (dd,  $J$  = 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 8.35 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 8.25 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 8.03 (br, 3 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.69-7.65 (m, 1 H), 7.62-7.58 (m, 1 H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 3.06-3.02 (m, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  137.2, 137.0, 136.4, 134.6, 133.7, 130.4, 129.1, 128.7, 128.1, 127.2, 127.2, 126.8, 124.8, 124.0, 119.2, 117.8, 111.3, 107.2, 21.6, 11.1; IR (diffuse reflectance) 3189, 3077, 3051, 3028, 2958, 2926, 1300, 1155, 1136, 1131, 805, 767, 702, 638, 615  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $C_{21}H_{20}N_2O_2S + H$  365.1324, found 365.1347; Anal. Calcd for  $C_{21}H_{20}N_2O_2S \cdot HCl$ : C, 62.91; H, 5.28; N, 6.99. Found: C, 62.84; H, 5.32; N, 6.70.

EXAMPLE 22: 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

WO 03/011284

PCT/US02/24759



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-{5-[1-(naphthylsulfonyl)-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]ethyl}carbamate

To a mixture of 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride (2.42 g, 6.03 mmol) and 4 *N* NaOH (3.77 mL) in dioxane (20.0 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (1.45 g, 6.63 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 16 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The aqueous residue was taken up to H<sub>2</sub>O and EtOAc and separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2X). The combined EtOAc solutions was dried (MgSO<sub>4</sub>) and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to dryness and the residue was subjected to column chromatography (silica gel, 50% EtOAc/heptane) to give 2.65 g (95%) of colorless solid as the title compound: mp 202-204 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane); IR (diffuse reflectance) 3079, 2954, 2925, 2869, 2854, 1689, 1507, 1458, 1393, 1300, 1167, 1155, 1146, 1120 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.50-8.47 (m, 2 H), 8.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.62-7.50 (m, 4 H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.64 (br, 1 H), 3.37-3.33 (m, 2 H), 2.93-2.90 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3, 137.7, 135.3, 134.9, 134.6, 132.4, 129.6, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 127.1, 125.1, 124.8, 120.8, 119.0, 111.1, 110.9, 79.7, 41.3, 28.8, 25.0, 12.1; HRMS (FAB) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+Na 487.1667, found 487.1667; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 67.22; H, 6.07; N, 6.03. Found: C, 66.96; H, 6.26; N, 5.95.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 2: Preparation of *tert*-butyl 2-[5-(1-naphthylsulfonyl)-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]ethylcarbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 3) and making non-critical variations, the title compound was obtained as a colorless solid (99%): mp 164-166 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptane); IR (diffuse reflectance) 3386, 3059, 1707, 1610, 1593, 1565, 1506, 1391, 1367, 1305, 1183, 1168, 1154, 843, 826, 805 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.68-7.50 (m, 4 H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.64 (br, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.36-3.33 (m, 2 H), 2.99-2.94 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3, 138.9, 137.9, 137.3, 134.8, 134.6, 131.9, 129.5, 129.3, 128.8, 128.4, 127.5, 127.1, 125.1, 124.8, 120.4, 119.1, 110.3, 109.5, 79.7, 41.6, 30.3, 28.8, 25.2, 10.8; HRMS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+Na 501.1830, found 501.1824; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S•0.5H<sub>2</sub>O: C, 66.51; H, 6.41; N, 5.75. Found: C, 66.24; H, 6.22; N, 5.61.

Step 3: Preparation of 2-[5-(1-naphthylsulfonyl)-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine hydrochloride

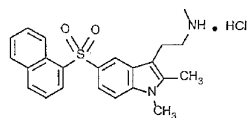
Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a colorless solid (100%): mp >175 °C (dec.); IR (diffuse reflectance) 3200-2500, 1608, 1568, 1566, 1505, 1484, 1456, 1297, 1154, 1135, 1121, 1075, 842, 807, 805, 771 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.46 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.00-7.96 (m, 1 H), 7.71-7.55 (m, 4 H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.14-3.12 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 140.7, 139.9, 138.9,

WO 03/011284

PCT/US02/24759

136.4, 136.2, 133.2, 130.6, 130.5, 129.8, 129.3, 128.4, 128.3, 126.0, 125.9, 121.5, 119.4, 111.3, 108.4, 41.7, 30.6, 23.7, 10.7; HRMS (FAB) calcd for  $C_{22}H_{22}N_2O_2S+H$  379.1480, found 379.1471; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ : C, 61.03; H, 5.82; N, 6.47. Found: C, 60.79; H, 6.00; N, 6.40.

EXAMPLE 23: 2-[1,2-Dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride



Step 1: Preparation of *tert*-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl(methyl)carbamate

Following the general procedure of EXAMPLE 5 (Step 1) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a yellow solid (45%): mp 176-178 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 8.41 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 8.26-8.21 (m, 2 H), 8.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.74-7.70 (m, 2 H), 7.64-7.58 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.31-3.29 (m, 2 H), 2.92-2.90 (m, 2 H), 2.76 (br s, 3 H), 2.31 (br s, 3 H), 1.37 (br s, 3 H), 0.95 (br s, 6 H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.3, 137.9, 137.2, 137.0, 134.5, 133.7, 130.4, 129.0, 128.7, 128.0, 127.3, 126.8, 126.7, 124.7, 124.0, 119.0, 117.7, 109.8, 109.4, 77.7, 48.8, 33.7, 29.6, 27.4, 22.0, 9.8; IR (diffuse reflectance) 2414, 2285, 1958, 1907, 1687, 1364, 1301, 1168, 1152, 1129, 804, 770, 687, 652, 610  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $C_{28}H_{32}N_2O_4S+H$  492.2083, found 492.2089; Anal. Calcd for  $C_{28}H_{32}N_2O_4S$ : C, 68.27; H, 6.55; N, 5.69. Found: C, 67.89; H, 6.53; N, 5.65.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

Step 2: Preparation of 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine hydrochloride

Following the general procedure of EXAMPLE 1 (Step 4) and making non-critical variations, the title compound was prepared as a yellow solid (69%): mp >141 °C (dec); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (br, 2 H), 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.42-8.39 (m, 2 H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 7.61-7.58 (m, 1 H), 7.54-7.49 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.17-3.10 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 2.60-2.58 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 138.0, 137.9, 136.9, 134.6, 133.7, 130.6, 129.1, 128.7, 128.1, 127.2, 126.8, 126.1, 124.8, 124.0, 119.2, 117.9, 110.1, 107.0, 48.7, 32.3, 29.7, 20.5, 10.0; IR (diffuse reflectance) 3030, 2950, 2785, 2414, 1954, 1485, 1454, 1298, 1151, 1126, 807, 773, 688, 652, 606 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+H 393.1637, found 393.1640; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·HCl·0.9 H<sub>2</sub>O: C, 62.05; H, 6.07; N, 6.29. Found: C, 62.07; H, 6.14; N, 6.15.

#### 5-HT<sub>2</sub> RECEPTOR BINDING ASSAY

##### Growth of Cells and Membrane Preparation:

Hela cells containing the cloned human 5-HT<sub>2</sub> receptor were acquired from Dr. David R. Sibley's laboratory in National Institute of Health (see Sibley, D.R., J. Neurochemistry, **66**, 47-56, 1996). Cells were grown in high glucose Dulbecco's modified Eagle's medium, supplemented with L-glutamine, 0.5% sodium pyruvate, 0.3% penicillin-streptomycin, 0.025% G-418 and 5% Gibco fetal bovine serum and then were harvested, when confluent, in cold phosphate buffered saline.

Harvested intact cells were washed once in cold phosphate-buffered saline. The cells were pelleted and resuspended in 100 ml of cold 50 mM Tris, 5 mM EDTA and 5 mM EGTA, pH 7.4. Homogenization was with a Vir Tishear

WO 03/011284

PCT/US02/24759

generator, 4 cycles for 30 seconds each at setting 50. The homogenized cells were centrifuged at 700 RPM (1000 X g) for 10 minutes and the supernatant was removed. The pellet was resuspended in 100 ml of the above buffer and rehomogenized for 2 cycles. The rehomogenized cells were then centrifuged at 700 RPM (1000 X g) for 10 minutes and the supernatant was removed. The combined supernatant (200ml) was centrifuged at 23,000 RPM (80,000 X g) for 1 hour in a Beckman Rotor (42.1 Ti). The membrane pellet was resuspended in 50-80 ml of assay buffer containing HEPES 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1mM, pH 7.4 and stored frozen in aliquots at -70°C.

#### 5-HT<sub>6</sub> Receptor Binding Assay

The radioligand binding assay used [<sup>3</sup>H]-lysergic acid diethylamide (LSD). The assay was carried out in Wallac 96-well sample plates by the addition of 11 µl of the test sample at the appropriate dilution (the assay employed 11 serial concentrations of samples run in duplicate), 11 µl of radioligand, and 178 µl of a washed mixture of WGA-coated SPA beads and membranes in binding buffer. The plates were shaken for about 5 minutes and then incubated at room temperature for 1 hour. The plates were then loaded into counting cassettes and counted in a Wallac MicroBeta Trilux scintillation counter.

#### Binding Constant (K<sub>i</sub>) Determination

Eleven serial dilutions of test compounds were distributed to assay plates using the PE/Cetus Pro/Pette pipetter. These dilutions were, followed by radioligand and the bead-membrane mixture prepared as described above. The specifically bound cpm obtained were fit to a one-site binding model using GraphPad Prism ver. 3.0. Estimated IC<sub>50</sub> values were converted to K<sub>i</sub> values using the Cheng-Prusoff equation (Cheng, Y. C. et al., Biochem. Pharmacol., 22, 3099-108, 1973). The K<sub>i</sub> values obtained as an average from the assay are shown in Table 1.



WO 03/011284

PCT/US02/24759

TABLE 1

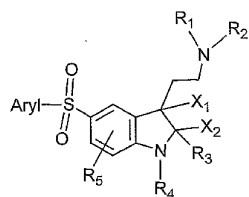
Example #	Ki (nM)
1	1.5 nM
2	38 nM
3	37 nM
4	4 nM
5	9 nM
6	1.8 nM
7	3.3 nM
8	7.6 nM
9	308 nM
10	22 nM
11	15 nM
12	146 nM
13	36 nM
14	18 nM
15	209 nM
16	3.4 nM
17	10 nM
18	66 nM
19	5.6 nM
20	4.6 nM
21	0.9 nM
22	3.1 nM

WO 03/011284

PCT/US02/24759

What is claimed:

1. A compound of the Formula I:



Formula I

wherein

X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are both H or together form a bond between the C2 and the C3 carbon of the indole-ring of Formula I;

R<sub>1</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, aryl, or -C(O)O-t-butyl C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound of Claim 1, wherein R<sub>5</sub> is H.
3. The compound of Claim 1, wherein R<sub>3</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.
4. The compound of Claim 1, wherein R<sub>4</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.
5. The compound of Claim 1, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl.
6. The compound of Claim 5, wherein aryl is a substituted phenyl.
7. The compound of Claim 6, wherein the phenyl is substituted with 1-3 substituents selected from H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, and CF<sub>3</sub>.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

8. The compound of Claim 7, wherein  $R_5$  is H.
9. The compound of Claim 8, wherein  $R_3$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
10. The compound of Claim 8, wherein  $R_4$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
11. The compound of Claim 9, wherein  $R_4$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
12. The compound of Claim 8, wherein  $R_1$  and  $R_2$  are independently H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
13. The compound of Claim 1, wherein  $R_1$  or  $R_2$  is -C(O)O-t-butyl.
14. The compound of Claim 1, wherein aryl is naphthyl or substituted naphthyl.
15. The compound of Claim 14, wherein  $R_5$  is H.
16. The compound of Claim 15, wherein  $R_3$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
17. The compound of Claim 15, wherein  $R_4$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
18. The compound of Claim 16, wherein  $R_4$  is H or  $C_1$ - $C_6$  alkyl.
19. The compound of Claim 1, wherein aryl is heteroaromatic or substituted heteroaromatic.
20. The compound of Claim 19, wherein  $R_5$  is H.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

21. The compound of Claim 20, wherein R<sub>3</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

22. The compound of Claim 20, wherein R<sub>4</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

23. The compound of Claim 21, wherein R<sub>4</sub> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

24. The compound of Claim 1, wherein X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> together form a bond between the C2 carbon and the C3 carbon of the indole-ring.

25. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of  
2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
*N*-methyl-2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-*N,N*-dimethylethanamine;  
2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
*N*-methyl-2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[2-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;

WO 03/011284

PCT/US02/24759

2-[1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine;  
2-(2-methyl-5-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl)ethanamine;  
2-(1,2-dimethyl-5-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl)ethanamine;  
2-(1,2-dimethyl-5-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl]-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamine;  
2-[5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine  
2-[5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine;  
2-[5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-methylethanamine;  
2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A compound selected from the group consisting of

2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine;

WO 03/01284

PCT/US02/24759

2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine;  
2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethanamine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. A pharmaceutical composition comprising a compound according to Claim 1.

28. The use of a compound according to Claim 1, in the manufacture of a medicine for the treatment of a disease or condition in a mammal wherein the 5-HT<sub>2</sub> receptor is implicated.

29. The use according to Claim 28, wherein the disease or condition is anxiety, depression, schizophrenia, Alzheimer's disease, stress-related disorder such as irritable bowel syndrome, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, or epilepsy.

30. The use according to Claim 28, wherein said medicine is manufactured for oral, rectal, topical, sublingual or parenteral administration.

31. The use according to Claim 28, wherein the medicine is manufactured for administration of the compound(s) in doses of about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight of said mammal per day.

32. The use according to Claim 28, wherein the medicine is manufactured for administration of the compound(s) in doses of about 0.1 to 50 mg/kg body weight of said mammal per day.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

33. The use of a compound according to Claim 26, in the manufacture of medicine for treating a disease or condition in an animal wherein the 5-HT<sub>6</sub> receptor is implicated.

34. The use according to Claim 33, wherein the disease or condition is anxiety, depression, schizophrenia, Alzheimer's disease, stress related disease, panic, a phobia, obsessive compulsive disorder, obesity, post-traumatic stress syndrome, or epilepsy.

35. The use according to Claim 33, wherein said compound(s) is(are) administered rectally, topically, orally, sublingually, or parenterally.

36. The use according to Claim 33, wherein said medicine is manufactured for administration of the compound(s) in doses of from about 0.001 to about 100 mg/kg of body weight of said mammal per day.

37. The use according to Claim 33, wherein said medicine is manufactured for administration of the compound(s) in doses of from about 0.1 to about 50 mg/kg of body weight of said mammal per day.

38. A compound according to Claim 1, selected from the group consisting of 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine; 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine; 2-[2-methyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine; and pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound includes an isotopic label.

WO 03/011284

PCT/US02/24759

39. The compound of Claim 38, wherein the compound includes at least one atom selected from Carbon-11, Nitrogen-13, Oxygen-15, and Fluorine-18.

40. The use of a compound according to Claim 38, in the manufacture of a medicine for performing positron emission tomography.

41. The use of a compound in the manufacture of a medicine for use in the performance of nuclear magnetic resonance imaging, wherein the compound is selected from 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-ethanamine; 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}-N-methylethanamine and pharmaceutically acceptable salts thereof; and wherein each of the compounds contains at least one <sup>19</sup>F atom.

42. A compound to Claim 13 selected from the group consisting of  
tert-butyl 2-[5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;  
tert-butyl 2-[1-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;  
tert-butyl 2-[2-methyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;  
tert-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;  
tert-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl (methyl)carbamate;  
tert-butyl 2-[5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;  
tert-butyl 2-[1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]ethylcarbamate;



WO 03/011284

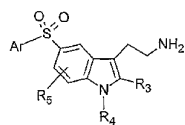
PCT/US02/24759

tert-butyl methyl (2-{1-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl) carbamate;  
tert-butyl 2-{2-methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{1,2-dimethyl-5-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}ethyl (methyl) carbamate;  
tert-butyl 2-(2-methyl-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-3-yl)ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{1,2-dimethyl-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{1,2-dimethyl-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-3-yl}ethyl (methyl) carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl (methyl) carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl (methyl) carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[1-naphthylsulfonyl]-2-methyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate;  
tert-butyl 2-{5-[1-naphthylsulfonyl]-1,2-dimethyl-1H-indol-3-yl}ethyl carbamate and  
tert-butyl 2-[1,2-dimethyl-5-(1-naphthylsulfonyl)-1H-indol-3-yl]ethyl (methyl) carbamate.

WO 03/011284

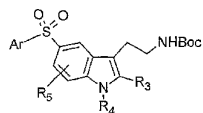
PCT/US02/24759

43. A process for preparing a compound of Claim 1 having the Formula 15



Formula 15

and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises deprotecting a compound having the formula 10



Formula 10

wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

R<sub>3</sub> is H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>4</sub> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

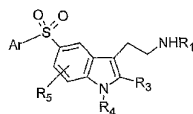
Provided that R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may not both be H;

R<sub>5</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, substituted alkyl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 03/011284

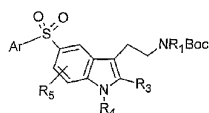
PCT/US02/24759

44. A process for preparing a compound of Claim 1 having the Formula 12



Formula 12

and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises deprotecting a compound having the formula 11



Formula 11

wherein

Ar is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

R1 is H, C1-C6 alkyl, substituted alkyl or aryl;

R3 is H, halogen, C1-C6 alkyl, substituted alkyl or aryl;

R4 is H, C1-C6 alkyl, substituted alkyl or aryl;

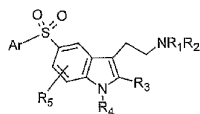
Provided that R3 and R4 may not both be H;

R5 is hydrogen, halogen, C1-C4 alkyl, substituted alkyl, -OC1-C6 alkyl, substituted -OC1-C6 alkyl, CN, NO2, OH, -N3, NR1R2, -C(O)NR1R2, -C(S)NR1R2, -O-aryl or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 03/011284

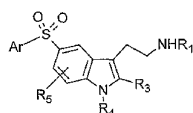
PCT/US02/24759

45. A process for preparing a compound of Claim 1 having the Formula 13



Formula 13

and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises subjecting a compound having the Formula 12r



Formula 12

to reductive amination, wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

R<sub>2</sub> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>3</sub> is H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>4</sub> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

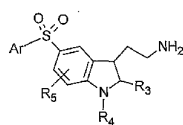
Provided that R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may not both be H;

R<sub>5</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, substituted alkyl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>2</sub>, -C(S)NR<sub>3</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 03/011284

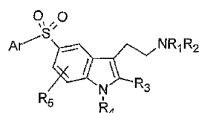
PCT/US02/24759

46. A process for preparing a compound of Claim 1 having the Formula 16



Formula 16

which comprises reducing a compound having the Formula 13



Formula 13

thereto, wherein

Aryl is phenyl, naphthyl, heteroaromatic, substituted phenyl, substituted naphthyl, or substituted heteroaromatic;

R<sub>1</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl or aryl;

R<sub>2</sub> is H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl or aryl;

R<sub>3</sub> is H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

R<sub>4</sub> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted alkyl, or aryl;

Provided that R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> may not both be H;

R<sub>5</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, substituted alkyl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CN, NO<sub>2</sub>, OH, -N<sub>3</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -O-aryl, or aryl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal/ Application No PCT/US 02/24759
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4045 C07D209/16 A61P25/18 A61P25/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
CHEM ABS Data, EP0-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GLENNON, RICHARD A. ET AL: "5-HT6 serotonin receptor binding of indolealkylamines: a preliminary structure-affinity investigation" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH (1999), 9(2), 108-117, XP001106724 page 114 -page 115	1-46
A	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) the whole document -/-	1-46
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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
9 October 2002		21/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Schmid, J-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internatl Application No PCT/US 02/24759
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GLENNON R A ET AL: "2-Substituted Tryptamines: AGENTS WITH SELECTIVITY FOR 5-HT <sub>6</sub> SEROTONIN RECEPTORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 5, 2000, pages 1011-1018, XP002201555 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-46
A	WO 01 05793 A (UPJOHN CO ;HENDGES SUSAN K (US); JACOBSEN E JON (US)) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application the whole document	1-46

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/US 02/24759
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input checked="" 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02 24759

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

In view of the wording of the claims presently on file wherein the meanings of Ary1, R2-R5 are (partly) missing, which render it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, the present application fails to comply with the clarity requirements of Article 6 PCT (see also Rule 6.1(a) PCT) to such an extent that a meaningful search is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, namely for the compounds of formula (I) as specified on page 8, line 10 to page 9, line 5 of the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internet Application No  
PCT/US 02/24759

10/03/02/24705

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6187805	B1	13-02-2001	GB 2341549 A	22-03-2000
WO 0105793	A	25-01-2001	AU 6049700 A	05-02-2001
			EP 1196417 A1	17-04-2002
			WO 0105793 A1	25-01-2001
			US 2002111483 A1	15-08-2002
			US 2002128475 A1	12-09-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 K 43/00	

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

(72)発明者 ジャン - ミン・フ

カナダ、ブイ 5 ジー・4 ダブリュー 8、プリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ギルモア・ウ  
エイ 3 6 5 0 番

F ターム(参考) 4C084 AA12 BA32

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 MA01 MA04 MA05 MA17 MA23  
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA60 MA63 MA66  
NA14 ZA02 ZA06 ZA11 ZA12 ZA16 ZA18 ZA70 ZC42  
4C204 AB04 BB01 CB03 DB03 DB13 DB14 EB02 EB03 FB03 GB30