

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-526699

(P2004-526699A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 401/04**  
**A61K 31/4439**  
**A61K 31/454**  
**A61K 31/4545**  
**A61P 9/00**

F I

C O 7 D 401/04  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 P 9/00

テーマコード (参考)

4 C O 5 O  
 4 C O 6 3  
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-561022 (P2002-561022)  
 (86) (22) 出願日 平成14年1月17日 (2002.1.17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年7月30日 (2003.7.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/000502  
 (87) 国際公開番号 W02002/060871  
 (87) 国際公開日 平成14年8月8日 (2002.8.8)  
 (31) 優先権主張番号 60/264,996  
 (32) 優先日 平成13年1月30日 (2001.1.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922  
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
 E L I L L Y A N D C O M P A N Y  
 アメリカ合衆国46285インディアナ州  
 インディアナポリス市、リリー・コーポ  
 レイト・センター  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100103230  
 弁理士 高山 裕貢  
 (74) 代理人 100087114  
 弁理士 齋藤 みの里

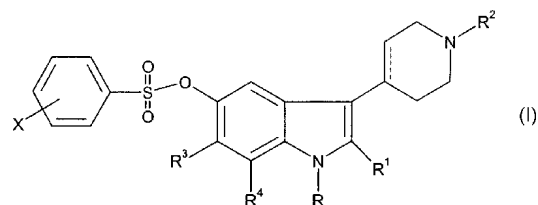
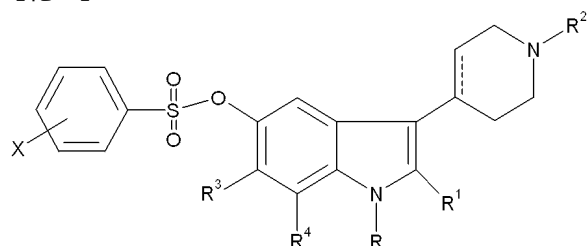
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬としてのベンゼンスルホン酸インドール-5-イルエステル類

## (57) 【要約】

本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬である式 I :

【化1】



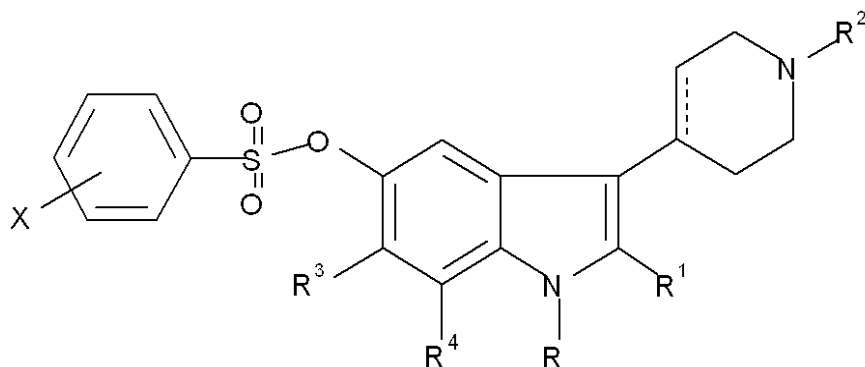
の化合物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1】



10

〔式中、

Rは、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、置換フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、ベンジルスルホニル、または置換ベンジルスルホニルであり、

R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであるか、R<sup>4</sup>が水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはハ口である場合には、R<sup>1</sup>およびRが全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく、

20

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>3</sup>は、水素またはハ口であり、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ビニル、アリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、またはハ口であるか、

R<sup>1</sup>が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである場合には、R<sup>4</sup>およびRが全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく、

Xは、水素、ハ口、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される1~3個の置換基であるか、またはXは5個のハ口置換基であり、

## 【化 2】

30

||  
||  
||

は、単結合または二重結合を表す〕

の化合物および薬学的に許容できるその付加塩。

## 【請求項 2】

Rが水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、または置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

Rが水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである請求項 2 に記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

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

## 【請求項 5】

RおよびR<sup>1</sup>が全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成する請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

RおよびR<sup>4</sup>が全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成する請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

50

R<sup>2</sup>がメチルである請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

Xがハロである請求項2～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

Xがフルオロである請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

Xが2,6-ジフルオロである請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

ベンゼンスルホン酸1-プロピル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-プロピル-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-プロピル-3-(1-メチルピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-フェネチル-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(3-フェニルプロピル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(プロピルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(イソプロピルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-エチルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-メチルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-ベンジルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-ブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

ベンゼンスルホン酸1-(3-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

10

20

30

40

50

- ベンゼンスルホン酸1-イソブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-シクロヘキシルメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-(4-フェニルブチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-イソプロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-シクロペンチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-ブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,4-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 4-ヨードベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 4-クロロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 4-メトキシベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 4-メチルフェニルスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2-フルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 4-ニトロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-ベンゼンスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、
- ベンゼンスルホン酸1-(ベンゼンスルホニル)酸3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、

10

20

30

40

50

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-(2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
4-フルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
4-アミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
4-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-プロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
ベンゼンスルホン酸1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
ベンゼンスルホン酸7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジクロロベンゼンスルホン酸7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
ベンゼンスルホン酸9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-イルエステル、  
ベンゼンスルホン酸2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-イソプロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
ベンゼンスルホン酸1-シクロヘキシル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、および  
ベンゼンスルホン酸7-ブromo-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル、  
からなる群より選択される請求項1の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項13】

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容できる希釈剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

5-HT<sub>6</sub>拮抗作用と関係する障害を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 1 5】

認知障害を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 1 6】

アルツハイマー病を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 1 7】

統合失調症を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 1 8】

医薬としての請求項 1 の化合物の使用。

## 【請求項 1 9】

5-HT<sub>6</sub>拮抗作用と関係する障害を処置するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 0】

認知障害処置用医薬を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 1】

アルツハイマー病処置用医薬を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 2】

統合失調症処置用医薬を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は製薬および有機化学の分野に関係し、5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬である化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

5-HT<sub>6</sub>受容体は、セロトニン受容体のGタンパク質共役受容体スーパーファミリーのメンバーであり、5-HT<sub>4</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体と同様に、アデニル酸シクラーゼと正に共役している<sup>1</sup>。ラット5-HT<sub>6</sub>受容体は1993年に初めてクローニングされ<sup>2,3</sup>、89%の配列一致度を持つヒトホモログのクローニングは、1996年に報告された<sup>4</sup>。ラット脳における5-HT<sub>6</sub>受容体の局在は、ノーザン解析およびRT-PCRによるmRNA定量、免疫組織化学ならびにオートラジオグラフィーを使って研究されている<sup>2,3,5,6,7,8</sup>。これらの方法では一貫して、嗅結節、海馬、線条体、側坐核、および皮質領に、高レベルの受容体が見いだされている。5-HT<sub>6</sub>受容体は末梢組織には存在しないか、極めて低レベルにしか存在しない<sup>2,3</sup>。

## 【0003】

5-HT<sub>6</sub>受容体への高親和性選択的作用薬は現在のところ知られていない。セロトニン自体は5-HT<sub>6</sub>受容体に対して中等度の親和性しかなく ( $K_i = 65\text{nM}$ )、今までに報告された中で最も選択的な作用薬N,N-ジメチル-2-エチル-5-メトキシトリプタミンでも $K_i = 81\text{nM}$ であり、5-HT<sub>2A</sub>受容体と対比した選択性は3.5倍しかない<sup>9</sup>。

## 【0004】

最近5-HT<sub>6</sub>受容体に寄せられている関心の多くは、いくつかの向精神薬がヒト5-HT<sub>6</sub>受容体の高親和性拮抗薬であるという知見に起因している<sup>4,10</sup>。これらの化合物には、アミトリプチリン ( $K_i = 65\text{nM}$ ) および非定型抗精神病薬クロザピン ( $K_i = 9.5\text{nM}$ )、オランザピン

10

20

30

40

50

( $K_i = 10\text{nM}$ ) およびクエチアピン ( $33\text{nM}$ ) が含まれる。しかしこれらの化合物はいずれも選択的ではない。初めて報告された選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬はRo 04-6790およびRo 63-0563である。これらは、親和性が中等度であり(それぞれ $K_i = 50\text{nM}$ および $12\text{nM}$ )、薬物動態が良くないことから、その有用性には限界がある<sup>11</sup>。SB-271,046に至る一連の5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬が報告されている<sup>12</sup>。この化合物は高い親和性( $K_i = 1.2\text{nM}$ )と選択性(55種類を超える受容体、酵素およびイオンチャネルとの対比で>200倍)を持ち、その生物学的利用率は80%である。選択的放射性リガンド [<sup>125</sup>I]-SB-258,585が放射性リガンド結合研究およびオートラジオグラフィー研究に使用されている<sup>13,14</sup>。これらの化合物は5-HT<sub>6</sub>受容体に関する前臨床試験にとって有用なツールである。選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬を使った臨床試験はまだ報告されていない。

10

#### 【0005】

認知機能障害の処置に選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬を使用することの理論的根拠は、3つの理由、すなわちコリン作動性およびグルタミン酸作動性ニューロン機能を調整するという選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬の能力、認知機能に対する非定型抗精神病薬クロザピンおよびオランザピンの臨床試験、ならびに認知機能の動物モデルにおける選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬の活性、に基づいている。

#### 【0006】

選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬はコリン作動性およびグルタミン酸作動性ニューロン機能を調整する。コリン作動性およびグルタミン酸作動性ニューロン系は認知機能に重要な役割を果たしている。コリン作動性ニューロン経路は、記憶の形成と固定にとって重要であることがわかっている。動物試験および臨床試験で中枢性抗コリン剤は認知機能を損ない、コリン作動性ニューロンの減少はアルツハイマー病の特徴の一つである。逆に、コリン作動性機能の刺激は認知能力を向上させることが知られており、アルツハイマー病における認知欠損の処置に承認されている薬剤は、現在のところタクリンとドネペジルの2つだけであるが、これらはどちらもアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。前前頭皮質のグルタミン酸作動系も認知機能に関与することがわかっている<sup>26,27</sup>。

20

#### 【0007】

5-HT<sub>6</sub>受容体機能の遮断はインピボでコリン作用促進効果を発揮することが示されている。5-HT<sub>6</sub>受容体配列を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドをラットに投与(icv)すると、欠伸および伸張(ストレッチング)行動が誘発され、それは抗コリン薬アトロピンによって遮断される<sup>15</sup>。選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬Ro 04-6790は伸張行動を用量依存的に誘発した。この行動は、中枢性抗コリン薬スコポラミンおよびアトロピンによって遮断されたが、末梢選択的であることがわかっている用量のメチルスコポラミンでは遮断されなかった<sup>16</sup>。Ro 04-6790は、片側性黒質線条体6-OH-DA損傷を持つラットへのスコポラミン投与によって誘発される回転行動を遮断することも示された。L-DOPAまたはアンフェタミンによって誘発される回転行動は遮断されなかった<sup>17</sup>。Ro 04-6790は、スコポラミンが誘発する物体認識試験(認知機能のモデル)での成績低下を逆転させた。もう一つの選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬SB-271046は、コリンエステラーゼ阻害剤フィゾスチグミンによって誘発される欠伸行動を助長した<sup>18</sup>。これらの研究は、5-HT<sub>6</sub>受容体遮断がコリン作動性伝達を促進することを示唆している。インピボ微小透析研究では、SB-271,046(10mg/kg, s.c.)はニューロン機構による前前頭皮質でのグルタミン酸放出を増加させる<sup>25</sup>。

30

40

#### 【0008】

認知機能に対する非定型抗精神病薬クロザピンおよびオランザピンの臨床試験。非定型抗精神病薬クロザピンおよびオランザピンはどちらも非選択的ではあるものの高親和性の5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬である<sup>4</sup>。一方、リスペリドンおよび定型抗精神病薬ハロペリドールは、5-HT<sub>6</sub>受容体に対して有意な親和性を持たない。これらの薬物間に見られる臨床的差異は5-HT<sub>6</sub>受容体遮断に起因すると考えることができるだろう。Goldbergらは、治療抵抗性統合失調症患者における小規模な治験(N=15)で、クロザピン処置には有益な認知効果が認められないと報告した<sup>19</sup>。これに対して、Meltzerら<sup>20</sup>は、規模を拡大した治療抵抗性統合失調症患者での治験(N=36)で、クロザピン処置を開始してから6週間後および6ヶ月

50

後に、神経心理学的機能のいくつかの領域に改善を認めた。非治療抵抗性統合失調症患者では、いくつかの尺度による認知機能の改善に、クロザピンは偽薬より有効であった<sup>21</sup>。この効果は6ヶ月の時点で観察され、12ヶ月間の試験中ずっと持続した。認知機能に対するオランザピン、リスペリドン、およびハロペリドールの効果は、統合失調症患者での多施設二重盲試験で比較されている<sup>22</sup>。オランザピン群は、ハロペリドール処置群またはリスペリドン処置群との対比で統計的に有意な認知機能の改善を示した。この効果は6週間の処置後に現れ、54週間にわたる試験中ずっと継続した。動物研究により、これらの効果は前頭皮質におけるアセチルコリンの放出によって媒介されるらしいことが示唆されている<sup>23</sup>。

#### 【0009】

認知機能の動物モデルにおける5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬の活性。最近になって選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬Ro-04,6790およびSB-271,046が開発されたことに伴い、認知機能のモデルにおけるこれらの化合物の活性に関する報告がいくつかなされている。選択的5-HT<sub>6</sub>受容体拮抗薬SB-271,046は、モリス水迷路での成績を改善した<sup>24</sup>。これらの結果は、5-HT<sub>6</sub>受容体配列に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの長期icv投与が、モリス水迷路における成績のいくつかの尺度に改善をもたらしたという知見<sup>16</sup>と合致している。SB-271,046処置は、老齢ラットでの空間交替オペラント行動試験における改善ももたらした<sup>24</sup>。

#### 【0010】

本発明の化合物は5-HT<sub>6</sub>の選択的高親和性拮抗薬であり、したがって5-HT<sub>6</sub>受容体が媒介する障害の有用な処置薬になる。

#### 【0011】

#### (参考文献)

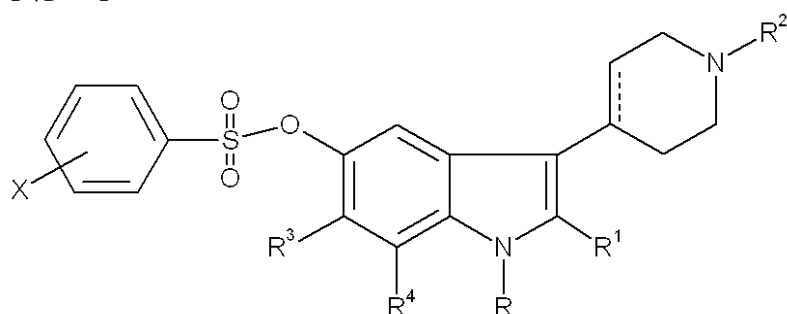
1. Branchek, T.A.ら (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40:319-34
2. Monsma, F.J., Jr.ら (1993). *Mol Pharmacol* 43(3):320-7
3. Ruat, M.ら (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1):268-76
4. Kohen, R.ら (1996). *J Neurochem* 66(1):47-56
5. Ward, R.P.ら (1996). *J Comp Neurol* 370(3):405-14
6. Ward, R.P.ら (1995). *Neuroscience* 64(4):1105-11
7. Gerard, C.ら (1997). *Brain Res* 746(1-2):207-19
8. Gerard, C.ら (1996). *Synapse* 23(3):164-73
9. Glennon, R.A.ら (2000). *J Med Chem* 43(5):1011-8
10. Roth, B.L.ら (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3):1403-10
11. Sleight, A.J.ら (1998). *Br J Pharmacol* 124(3):556-62
12. Routledge, C.ら (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7):1606
13. Hirst, W.D.ら (1999). *Br. J. Pharmacol. Suppl.*(印刷中)
14. Hirst, W.D.ら (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130:1597
15. Bourson, A.ら (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1):173-80
16. Bentley, J.C.ら (1999). *Br J Pharmacol* 126(7):1537-42
17. Bourson, A.ら (1998). *Br J Pharmacol* 125(7):1562-6
18. Routledge, C.ら (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.):21P
19. Goldberg, T.E.ら (1993). *Br J Psychiatry* 162:43-8
20. Hagger, C.ら (1993). *Biol Psychiatry* 34(10):702-12
21. Lee, M.A.ら (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B:82-7
22. Purdon, S.E.ら (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3):249-58
23. Parada, M.A.ら (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281(1):582-8
24. Rogers, D.C.ら (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.):22P
25. Dawson, L.A.ら (2000). *Br J Pharmacol* 130(1):23-6
26. Dudkin, K.N.ら (1996). *Neurosci Behav Physiol* 26(6):545-51
27. Koechlin, E.ら (1999). *Nature* 399(6732):148-51

#### 【0012】



本発明は、式 I の化合物および薬学的に許容できるその付加塩を提供する：

【化 1】



10

式 I

[ 式中、

Rは、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、置換フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、ベンジルスルホニル、または置換ベンジルスルホニルであり、

R<sup>1</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであるか、R<sup>4</sup>が水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはハ口である場合には、R<sup>1</sup>およびRが全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく、

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

20

R<sup>3</sup>は、水素またはハ口であり、

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ビニル、アリル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、またはハ口であるか、R<sup>1</sup>が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである場合には、R<sup>4</sup>およびRが全体として-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく、

Xは、水素、ハ口、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、およびシアノからなる群より独立して選択される1~3個の置換基であるか、またはXは5個のハ口置換基であり、

【化 2】



30

は、単結合または二重結合を表す]。

【0013】

本発明は、式 I の化合物と薬学的に許容できる希釈剤とを含む新規医薬組成物も提供する。

【0014】

式 I の化合物は5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬であるので、式 I の化合物は、例えば認知障害、加齢性認知障害、軽度認知障害、気分障害（うつ病、躁病、双極性障害を含む）、精神病（特に統合失調症）、不安（特に全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を含む）、特発性および薬物誘発性パーキンソン病、てんかん、痙攣、片頭痛（片側頭痛を含む）、物質離脱（オピエート、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、催眠薬などの物質を含む）、睡眠障害（ナルコレプシーを含む）、注意欠陥/多動障害、行為障害、学習障害、痴呆（アルツハイマー病およびAIDS誘発性痴呆を含む）、ハンチントン舞蹈病、心臓バイパス手術、心臓移植術、脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、および低血糖性ニューロン損傷に続発する認知欠損、血管性痴呆、多発梗塞性痴呆、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症などの様々な障害の処置であって、その必要がある患者に有効量の式 I の化合物を投与することを含む処置に有用である。

40

【0015】

もう一つの態様として、本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体に関係する障害を処置する方法であって

50

、その必要がある患者に、有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。  
すなわち本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体に関係する障害を処置するための、式 I の化合物または  
その医薬組成物の使用をもたらす。

【 0 0 1 6 】

( 詳細な説明 )

本明細書で使用する用語は以下に示す意味を持つ。

【 0 0 1 7 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル」という用語は、炭素原子数1~3個の直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖を表し、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルを包含する。

【 0 0 1 8 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」という用語は、炭素原子数1~6個の直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖を表し、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、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを包含する。

【 0 0 1 9 】

「置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」という用語は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル、置換フェニル、ピリジル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個または2個の置換基を持つ炭素原子数1~6個の直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖を表す。

【 0 0 2 0 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して結合した炭素原子数1~6個の直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖を表し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどを包含する。

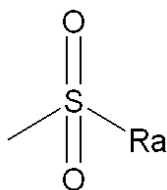
【 0 0 2 1 】

「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル」という用語は、炭素原子数3~6個の飽和環式アルキル基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを包含する。

【 0 0 2 2 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル」という用語は、式：

【 化 3 】

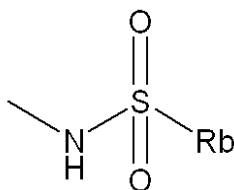


[ 式中、R<sub>a</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである ]  
の基を表す。

【 0 0 2 3 】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式：

【 化 4 】



[ 式中、R<sub>b</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである ]  
の基を表す。

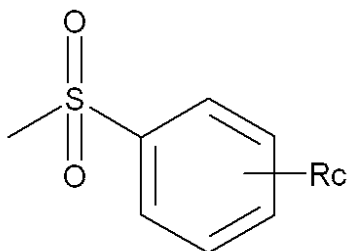
【 0 0 2 4 】

「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル」という用語は、炭素原子数3~6個の飽和環式アルキル基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを包含する。

## 【 0 0 2 5 】

「置換フェニルスルホニル」という用語は、式：

## 【 化 5 】



10

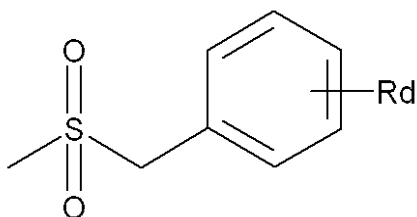
[ 式中、 $R_c$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、およびフェニルからなる群より独立して選択される1~3個の基である ]

の基を表す。

## 【 0 0 2 6 】

「置換ベンジルスルホニル」という用語は、式：

## 【 化 6 】



20

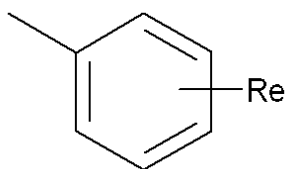
[ 式中、 $R_d$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、およびニトロからなる群より独立して選択される1~3個の基である ]

の基を表す。

## 【 0 0 2 7 】

「置換フェニル」という用語は、式：

## 【 化 7 】



30

[ 式中、 $R_e$ は、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、およびフェニルからなる群より独立して選択される1~3個の基である ]

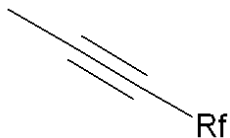
40

の基を表す。

## 【 0 0 2 8 】

「 $C_2$ - $C_6$ アルキニル」という用語は、式：

## 【 化 8 】



[ 式中、 $R_f$ は、水素および $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群より選択される ]

50

の基を表す。

【0029】

「 $C_1$ - $C_4$ アルキル」という用語は、炭素原子数1~4個の直鎖状または分枝鎖状アルキル鎖を表し、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、およびt-ブチルを包含する。

【0030】

「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨード原子を表す。

【0031】

「薬学的に許容できる付加塩」という用語は酸付加塩を表す。

10

【0032】

式Iの化合物および本明細書に記載する中間体は、多種多様な有機酸および無機酸と薬学的に許容できる酸付加塩を形成し、薬化学でよく使用される生理学的に許容できる塩を包含する。そのような塩も本発明の一部である。薬学的に許容できる付加塩は、当技術分野ではよく知られているとおり、薬学的に許容できる酸から形成される。そのような塩には、当業者に知られている *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) に記載の薬学的に許容できる塩が包含される。そのような塩を形成させるために使用される典型的な無機酸には、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸、メタリン酸、ピロリン酸などがある。脂肪族モノカルボン酸および脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される塩も使用することができる。したがって、そのような薬学的に許容できる塩には、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1,4-ジカルボン酸塩、ヘキシン-1,4-ジカルボン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-プロモベンゼンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エチルスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ナフタレン-1,5-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などが含まれる。

20

30

【0033】

どんな薬理活性化合物群でもそうであるように、最終用途には一部の化合物群が好ましい。本発明の好ましい態様を以下に挙げる。

【0034】

Rが、水素または $C_1$ - $C_6$ アルキルであるか、またはRおよび $R^1$ が全体として $-CH_2-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を形成するか、またはRおよび $R^4$ が全体として $-CH_2-CH_2-CH_2-$ を形成する化合物は好ましい。

40

【0035】

Rが水素である化合物はより好ましい。

【0036】

Rが $C_1$ - $C_6$ アルキルである場合は、Rがメチルである化合物がより好ましい。

【0037】

$R^1$ が水素または $C_1$ - $C_3$ アルキルである化合物は好ましい。

【0038】

$R^2$ が $C_1$ - $C_6$ アルキルである化合物は好ましい。

50

## 【 0 0 3 9 】

$R^2$  がメチルである化合物はより好ましい。

## 【 0 0 4 0 】

$R^3$  がハロである場合は、 $R^3$  がフルオロである化合物が好ましい。

## 【 0 0 4 1 】

$R^4$  が水素、 $C_1$ - $C_6$  アルキル、またはハロである化合物は好ましい。

## 【 0 0 4 2 】

X がハロである化合物は好ましい。

## 【 0 0 4 3 】

X がハロである場合は、X がフルオロである化合物が好ましい。

10

## 【 0 0 4 4 】

X がフルオロである場合は、X が 2,6-ジフルオロである化合物がより好ましい。

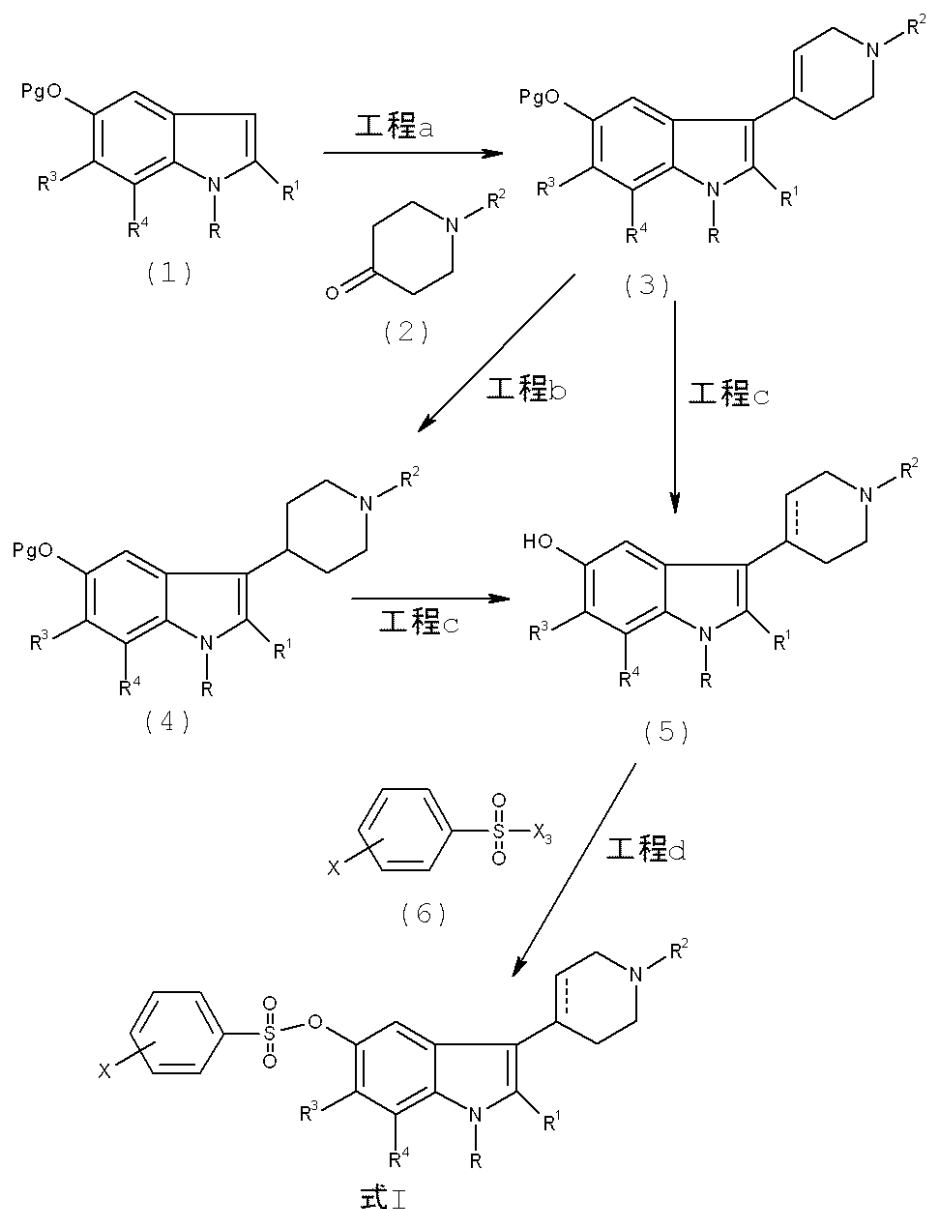
## 【 0 0 4 5 】

式 I の化合物は反応式 A に示すように製造される。反応式 A において、全ての置換基は、別段の表示がない限り、上記の定義に従う。また、全ての試薬類は当技術分野では周知であり、理解されている。

## 【 0 0 4 6 】

反応式 A

## 【 化 9 】



10

20

30

## 【0047】

反応式 A に示す具体的な反応の順序は決定的な問題ではない。式 I の化合物の多くは、これらの工程の順序を変えても得ることができる。また、R 基の導入、保護基の使用、ならびに様々な  $R_2$  基および  $R_4$  基を得るための修飾に関して変法を使用することもできる。考え得る変法の一部を以下に述べる。

## 【0048】

反応式 A の工程 a では、式 (1) の適切なインドール類を、式 (2) の適切なピペリジン-4-オン類と縮合して、式 (3) の 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を得る。式 (1) の適切なインドール類として、Pg が保護基であり、R、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  が式 I の最終生成物において望まれる基である化合物が挙げられる。適切な保護基の選択および使用は当技術分野では周知であり、理解されている (Theodora Greene 「Protecting Groups in Organic Synthesis」 Wiley-Interscience)。好ましい保護基としては、例えばメチル、ベンジル、およびジメチル-*t*-ブチルシリルが挙げられる。上述した変法の一つとして、5-ヒドロキシを持つ式 (1) のインドール類も、工程 a での反応に適している。したがって、図示した保護ヒドロキシの代わりに5-ヒドロキシを持つ化合物も、式 (1) の適切なインドール類である。そのような式 (1) の無保護化合物を使用すると、式 (5) の化合物が直接得られる。また、当業者には理解されたとおり、R が水素である式 (1) のインドール類からは、後にアルキル化またはスルホン化を行なうことにより、R が

40

50

水素でない式 I の化合物を生成させることができる。式 (2) の適切なピペリジン-4-オン類は、 $R^2$  が式 I の最終生成物において望まれる基である化合物であることが、最も好都合である。

【0049】

式 (1) の適切なインドール類は一般に市販されている。式 (1) の適切なインドール類は、本明細書に記載する方法、ならびに例えば Robinson 「The Fischer Indole Synthesis」 Wiley, ニューヨーク (1983)、Hamel ら, Journal of Organic Chemistry, 59, 6372 (1994)、および Russell ら, Organic Preparations and Procedures International, 17, 391 (1985) などの文献に記載の方法によって製造することもできる。式 (2) の適切なピペリジン-4-オン類は容易に入手することができ、ピペリジン-4-オンのアルキル化によって製造することができる。

10

【0050】

例えば、工程 a では、式 (1) の適切なインドール類を、式 (2) の適切なピペリド-4-オン類と縮合して、式 (3) の 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を得る。式 (1) の適切なインドール類が R を水素とするインドール類である場合は、通例、適切な塩基、典型的には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアルコキシド (ナトリウムメタノレートまたはナトリウムエタノレートなど)、またはカリウムアルコキシドの存在下で、反応を行なう。反応は適切な溶媒中で、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、またはメタノールもしくはエタノールとテトラヒドロフランとの混合液中で行なわれる。典型的には、約 2 モル等量の式 (2) のピペリド-4-オン類を使用する。一般的には約 40 ~ 選択した溶媒の還流温度で反応を行なう。この反応は典型的には 8 ~ 72 時間を要する。一般に、Pg が保護基である式 (1) の上記化合物の縮合には、これらの塩基性条件が有利である。生成物は、例えば沈殿、濾過、抽出、蒸発、摩砕、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって単離、精製することができる。

20

【0051】

別法として、例えば工程 a において、式 (1) の適切なインドール類を、式 (2) の適切なピペリド-4-オン類と縮合して、式 (3) の 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を得る。この反応は、適切な酸、典型的にはリン酸または硫酸の存在下で行なうことができる。反応は、適切な溶媒中で、例えば酢酸および水中で行なわれる。典型的には、約 2 ~ 6 モル等量の式 (2) のピペリド-4-オン類を使用する。一般的には、約 40 ~ 100 の温度で、反応を行なう。この反応は典型的には 8 ~ 72 時間を要する。一般に、5-ヒドロキシを持つ式 (1) の上記化合物の縮合には、これらの酸性条件が有利である。生成物は、例えば沈殿、濾過、抽出、蒸発、摩砕、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって単離、精製することができる。

30

【0052】

反応式 A の工程 b は、式 (3) の 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を還元して、式 (4) の 3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類を得る反応を表している。

40

【0053】

例えば、式 (3) の 3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を、パラジウム-炭素または酸化白金などの触媒上で水素添加して、式 (4) の 3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類を得ることができる。そのような水素添加は一般に溶媒中で行なわれ、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロフランと酢酸エチルなどの混合溶媒など、様々な溶媒が適している。水素添加は、20 ~ 180 psi (137 ~ 1241 kPa)、好ましくは 50 ~ 60 psi (345 ~ 413 kPa) の初期水素圧で行なうことができる。反応は、典型的には約 0 ~ 約 60 の温度、好ましくは約 40 ~ 60 の温度で行なわれる。この反応は典型的には 1 時間 ~ 3 日間を要する。生成物は、例えば濾過、抽出、蒸発、摩砕、沈殿、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で

50

周知の技術によって単離、精製することができる。

【0054】

水素添加に代わる方法として、所望により、式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を、トリエチルシラン/トリフルオロ酢酸で処理することによって、式(4)の3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類に変換してもよい。式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類をトリフルオロ酢酸に溶解し、そこに、過剰の(一般的には1.5~10等量の)トリエチルシランを加える。一般的には、周囲温度で約1時間~約48時間、反応を行なう。減圧下で濃縮することによって生成物を単離した後、2N水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムまたは酒石酸で処理し、抽出する。生成物は、例えば濾過、抽出、蒸発、摩砕、沈殿、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって精製することができる。

10

【0055】

上記の還元条件に代わるもう一つの方法として、酢酸またはトリフルオロ酢酸などの酸と共に、または酸なしで、1~4等量の水素化ホウ素ナトリウムで処理することによって、式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類を還元することもできる。この反応は一般的には、テトラヒドロフランなどの溶媒中に行なわれる。反応は典型的には約0~約60の温度で行なわれ、周囲温度で反応を行なうと最も好都合である。生成物は、例えば沈殿、濾過、抽出、蒸発、摩砕、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって単離、精製することができる。

20

【0056】

上述した変法の一つとして、この段階は、Rが水素である式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類または式(4)の3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類を、所望により、アルキル化またはスルホン化するのに好都合な合成段階である。

【0057】

例えば、式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類または式(4)の3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類を、適切なアルキル化剤またはスルホン化剤と接触させる。適切なアルキル化剤またはスルホン化剤は、式Iの最終生成物において望まれるR基を転移させるものである。適切なアルキル化剤は $RX_1$ (式中、Rは所望の $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは置換 $C_1$ - $C_6$ アルキルであり、 $X_1$ は例えばブromo、クロロ、ヨード、またはトシレートなどの脱離基である)である。適切なスルホン化剤は、所望のRを含むスルホニルを転移させる $R'SO_2X_2$ であり、 $X_2$ は脱離基、典型的にはクロロ、フルオロであるか、またはもう一つの $R'SO_2O$ -であって、スルホン化剤の無水物を形成する。そのような反応は、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、約-20~周囲温度で行なわれる。反応は、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなどの適切な塩基を使って行なわれ、18-クラウン-6-エーテルなどの触媒を使用すると有利な場合がある。一般的には、1~4等量の適切なアルキル化剤またはスルホン化剤を使用する。この反応は典型的には1~18時間を要する。生成物は、例えばクエンチング、濾過、抽出、蒸発、摩砕、沈殿、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって単離、精製することができる。

30

40

【0058】

反応式Aの工程cでは、式(3)の3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール類または式(4)の3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール類を脱保護して、式(5)の化合物を得る。適切な保護基の除去は当技術分野では周知であり、理解されている(Theodora Greene「Protecting Groups in Organic Synthesis」Wiley-Interscience)。

【0059】

反応式Aの工程dでは、式(5)の化合物を式(6)の適切なスルホン化剤と接触させて、式Iの化合物を得る。式(6)の適切なスルホン化剤は、Xが式Iの化合物において望まれる基であるか、または式Iの化合物において望まれるXをもたらす、 $X_2$ が脱離基、典型的にはフルオロもしくはクロロであるスルホン化剤、または式(6)のスルホン化剤の無水

50



物である。上述した考え得る変法の一つとして、無保護の化合物、すなわち5-ヒドロキシを持つ式(1)のインドール類を、反応式Aの工程dに示すようにスルホン化した後、反応式Aの工程aに示す化学反応にかけて式Iの化合物を得てもよいことは、当業者には理解されるだろう。

【0060】

例えば、式(5)の化合物を、1~10等量の式(6)の適切なスルホン化剤と接触させる。一般的には、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水、またはテトラヒドロフランなどの溶媒中、約-20~周囲温度で、反応を行なう。この反応は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムなどの適切な塩基を使って行なわれる。この反応は典型的には1~18時間を要する。生成物は、例えばクエンチング、濾過、抽出、蒸発、摩砕、沈殿、クロマトグラフィー、および再結晶など、当技術分野で周知の技術によって単離、精製することができる。

10

【0061】

別法として、式(5)の化合物を、1~10等量の式(6)の適切なスルホン化剤と、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフランなどの溶媒中で接触させる。トリエチルアミン、コリジン、ピリジン、ルチジンなどの有機塩基を加える。一般的には、式(5)および(6)の化合物を室温で攪拌し、有機塩基を滴下する。有機塩基を使って行なう場合、この反応は典型的には48~72時間を要する。生成物は上述の技術によって単離、精製することができる。

【0062】

このようにして得た式Iの化合物は、所望により、さらに変換することができる。例えば、Xがニトロである式(6)の化合物を使って工程dを行なった場合、式Iの化合物を、エタノールなどの適切な溶媒中、大気圧下に、5%パラジウム-炭素上で水素添加することによって還元して、Xがアミノである式Iの化合物を得ることができる。当技術分野ではよく知られているように、このアミノ基をスルホン化によってさらに変換すれば、さらに異なる式Iの化合物を得ることができる。また、 $R_4$ がハロ、特にブromoである化合物は、様々なカップリング反応を起こして、 $R_4$ がビニル、アリル、または $C_2-C_6$ アルキニルである化合物を生成することができる。

20

【0063】

反応式Aの随意の工程e(図示していない)では、薬学的に許容できる酸を使って、式Iの化合物の酸付加塩を形成させる。酸付加塩の形成は当技術分野では周知であり、理解されている。

30

【0064】

以下の実施例および製造例によって、本発明をさらに詳しく例示する。これらの実施例および製造例は単なる例示であり、決して本発明の限定を意図するものではない。

【0065】

実施例および製造例中で使用する用語は、別段の指定がない限り、それぞれ通常の意味を持つ。例えば、「°C」は摂氏温度を表し、「N」は規定濃度を表し、「M」は容量モル濃度を表し、「mmol」はミリモルを表し、「g」はグラムを表し、「mL」はミリリットルを表し、「mp」は融点を表し、「食塩水」は飽和塩化ナトリウム水溶液を表すという具合である。 $^1H$  NMRでは、別段の表示がない限り、全ての化学シフトを $\delta$ で記載する。

40

【0066】

製造例 1

5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール

10 (アセトン/氷)に冷却した4-メトキシ-2-メチルアニリン(0.36モル、50.0g)の塩化メチレン(450mL)溶液に、反応温度を-10℃未満に保ちながら、1.0M三塩化ホウ素/塩化メチレン溶液(0.50モル、500mL)を加えた。内部温度を0℃未満に保ちながら反応系にクロロアセトニトリル(1.82モル、137.6g)を加えた。次に、反応温度を0℃未満に保ちながら、塩化ジエチルアルミニウム(0.40モル、48.34g、50mL)を加えた。次にその溶液を5.25時間還流した。反応系を室温まで冷却し、5N塩酸(0.450L)と水(1L)とで注意深

50

く処理した。得られた懸濁液を加熱還流し、室温に冷却した。相を分離し、水相を塩化メチレン (500mL×3) で抽出した。合わせた有機相を、焼結ガラスロート (ロートの内径 = 12cm) 中のシリカ層 (シリカの高さ = 8cm) を通して濾過した。塩化メチレン (500mL×3) を使ってシリカ層から物質を溶出させたところ、1-(2-アミノ-5-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンおよびクロロアセトニトリルを得た。その混合物を減圧下で濃縮して、40.1g (51%) の1-(2-アミノ-5-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノンを得た。この物質はゆっくりと結晶化した。9:1のジオキサン:水 (935mL) に溶解した1-(2-アミノ-5-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-クロロエタノン (0.19モル、40.1g) に水素化ホウ素ナトリウム (0.19モル、7.1g) を加えた。その反応系を室温で1時間攪拌し、4.5時間還流した。反応系を室温に冷却し、1N塩酸 (310mL) で処理した。この混合物を80

10 に加熱し、室温まで冷却した。反応系を水 (500mL) で処理し、酢酸エチル (500mL×3) で抽出し、有機相を合わせ、減圧下で濃縮することにより、油状物を得た。その油状物を塩化メチレンに溶解し、焼結ガラスロート (ロートの内径 = 14.5cm) 中のシリカ層 (シリカの高さ = 10cm) を通して濾過した。塩化メチレンで物質を溶出させた。標題化合物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮することにより、23.32g (77%) の標題化合物を油状物として得た。質量スペクトル (イオンスプレー):  $m/z = 161 (M)$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.25 (t,  $J = 2.93\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J = 2.20\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J = 1.46\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (dd,  $J = 2.93$ , 1.83Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

【0067】

## 製造例 2

20

### 5-メトキシ-6-フルオロ-1H-インドール

丸底フラスコ中で発煙硝酸 (24mL) を濃  $H_2SO_4$  に溶解した。激しく攪拌しながら3,4-ジフルオロプロモベンゼン (20g、104ミリモル) をピペットから滴下した。滴下が完了した後、反応系を室温で2時間攪拌した。その反応系を氷水に注ぎ込み、250mL×2の  $Et_2O$  で抽出した。有機層を集め、混合し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を除去したところ、1-プロモ-4,5-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの明黄色油状物 (24.02g、収率97%) が残った。

【0068】

1-プロモ-4,5-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (24g、100ミリモル) を、ナトリウムメトキシド (1.2等量) の  $MeOH$  溶液に注意深く滴下した。滴下が完了した後、反応系を室温で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、250mL×2の  $Et_2O$  で抽出した。有機層を合わせ、 $MgSO_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下で除去したところ、1-プロモ-4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロベンゼンの黄色固体が残った。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) 3.99 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.83 (d, 1H)。MS (FD+):  $m/z$  249, 251 ( $M^+$ )。計算値 ( $C_7H_5BrFNO_3$  として): C, 33.63; H, 2.02; N, 5.60; 実測値: C, 33.79; H, 1.98; N, 5.62。1-プロモ-4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロベンゼン (20.5g、82ミリモル) を、THF (600mL) 中、60psi (413kPa)、Pt/C (硫化物) 上で、4時間水素添加した。触媒を除去するためにセライトを通して反応系を濾過した。溶媒を除去すると、2-プロモ-5-フルオロ-4-フェトキシフェニルアミンの褐色固体が残った。以下、これをさらに精製することなく使用した。攪拌子、セプタム、等圧滴下ロート、およびバブラー付き窒素ラインを装着した500mL丸底フラスコ中で、2-プロモ-5-フルオロ-4-フェトキシフェニルアミン (18g、81.8ミリモル) をピリジン (200mL) に溶解した。得られた溶液を氷浴で冷却し、クロロギ酸エチル (1.5等量、122.7ミリモル) を滴下ロートから滴下した。滴下が完了した後、徐々に室温まで温めながら、反応系を一晩攪拌した。ピリジンを除去したところ、褐色残渣が残った。この残渣を  $Et_2O$ /水に取り、分液ロートに移した。水層を  $Et_2O$  (300mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、 $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、23.62g (99%) の褐色固体を得た。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) 1.33 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.97 (bd, 1H)。MS (FD+):  $m/z$  291, 293 ( $M^+$ )。

30

40

【0069】

(2-プロモ-5-フルオロ-4-フェトキシフェニル)カルバミン酸エチルエステル (23g、78.74ミリモル) を、J. Org. Chem., 199, 62, 6507に記載の類似例に準じて、エチニル化合物に

50

変換した。その化合物を、シリカゲルに吸収させて、シリカの層にのせ、移動相として7.5% EtOAc/ヘキサン類を使用することによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去したところ、黄色固体が残った。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>; (ES<sup>-</sup>): m/z 308 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0070】

ナトリウムエトキシド (NaH 11.45g、60% 油性、286.2ミリモル、4等量を溶解することによって形成させたもの) のエタノール溶液を、EtOH (250mL) 中の(5-フルオロ-4-メトキシ-2-トリメチルシラニルエチニルフェニル)カルバミン酸エチルエステル (22.14g、71.55ミリモル) のEtOH溶液に注いだ。その反応系を室温で2時間攪拌し、75℃に一晩加熱した。EtOHを減圧下で除去し、残渣を水で希釈した。得られた水懸濁液を300mL × 2のEt<sub>2</sub>Oで抽出した。有機分を合わせ、食塩水で洗浄した。有機層を集め、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を除去したところ、暗赤色油状物が残った。その油状物を、15% EtOAc/ヘキサン類を移動相として使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分から減圧下で溶媒を除去すると鮮黄色油状物残り、それを放置したところ固化した。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.93 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 8.11 (bs, 1H)。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 166 (M+H)<sup>+</sup>。MS(ES<sup>-</sup>): m/z 164 (M-H)<sup>-</sup>。計算値 (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>Oとして): C, 65.45; H, 4.88; N, 8.48; 実測値: C, 65.17; H, 4.97; N, 8.70。

#### 【0071】

##### 製造例 3

3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール  
1H-インドール-5-オール (18.60g、0.14モル) のメタノール (250mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、メタノール (100mL) 中の水酸化カリウム (31.4g、0.56モル) をゆっくり加えた。得られた黒い溶液に、1-メチル-4-ピペリドン (29.0mL、0.24モル) を滴下した。反応混合物を70℃で8時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルで直接精製した。ジクロロメタンと7Nアンモニア・メタノール溶液との9:1混合液で溶出させることにより、21.25g (62%) の標題化合物を黄褐色固体として得た。mp = 182~185℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10.78 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.13 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.10 (d, 1H, J = 1.6Hz), 6.59 (dd, 1H, J = 8.8, 1.2Hz), 5.94 (br s, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.52 (br t, 2H, J = 5.6Hz), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。MS (APCI): m/e 229.1 (M+1)。

#### 【0072】

##### 製造例 4

5-ベンジルオキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール  
水酸化カリウム (22g、392ミリモル) のメタノール (160mL) 溶液に、5-ベンジルオキシインドール (24.7g、111ミリモル) を加えた後、1-メチル-4-ピペリドン (17.7mL、144ミリモル) およびメタノール (80mL) を加えた。反応混合物を18時間攪拌還流し、周囲温度まで冷却し、濾過した。沈殿物をメタノールで洗浄し、減圧乾燥することにより、31.7g (90%) の標題化合物を得た。mp = 197~199℃ (分解)。MS(m/e): 318 (M<sup>+</sup>)。計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oとして): C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80; 実測値: C, 79.24; H, 6.99; N, 8.85。

#### 【0073】

##### 製造例 5

6-フルオロ-5-メトキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 3 と同様の方法により、1-メチル-4-ピペリドン (18.7ミリモル、2.11g)、水酸化カリウム (62.3ミリモル、3.49g)、6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール (17.8ミリモル、2.94g) を使って、4.11g (88%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンズプレー): m/z = 261(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.09 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3

H)。計算値 ( $C_{15}H_{17}FN_2O$ として) : C, 69.21 ; H, 6.58 ; N, 10.76 ; 実測値 : C, 69.14 ; H, 6.59 ; N, 10.72。

【 0 0 7 4 】

#### 製造例 6

5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 3 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール (0.12モル、20.02g)、メタノール (240mL)、水酸化カリウム (0.43モル、24.39g) および1-メチル-4-ピペリドン (0.13モル、14.76g) を使って、24.72g (78%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z$  = (ES+) 257(M+1), (ES-) 255(M-1)。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.32 (s, 1H), 7.06 (1H), 6.59 (1H), 6.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (2H), 2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

10

【 0 0 7 5 】

#### 製造例 7

7-メトキシ-9-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール

7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール (718mg、3.83ミリモル) (Clark, R.D.; Muchowski, J.M.; Fisher, L.E.; Flippen, L.A.; Repke, D.B.; Souchet, M. *Synthesis* 10,871-878 (1991); Ishikura, M.; Terashima, M. *Tetrahedron Lett.* 33, 6849-6852 (1992)) の氷酢酸 (20mL) 溶液に、60 で、 $H_3PO_4$  (5.0mL、10ミリモル、2.0N) および1-メチル-4-ピペリドン (1.2mL、11.5ミリモル) を加えた。反応系を60 で1時間加熱し、室温に冷却し、氷水中の水酸化アンモニウムの混合物に注ぎ込んだ。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、1.07g (99%) の標題化合物を褐色油状物として得た。MS (ES+) :  $m/e$  283.0 (M+1)。

20

【 0 0 7 6 】

#### 製造例 8

7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール

丸底フラスコに、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (3.9ミリモル、1.01g) およびピリジン塩酸塩 (25g) を入れた。次にそのフラスコを190 に設定した予熱済みの油浴に45分間入れた。この溶液を室温に冷却した。その結果得られた固化した物質を水 (200mL) に溶解した。pHを約10.3に調節したところ、沈殿が生じた。不溶物を濾過によって集め、水で洗浄することにより、0.781g (82%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z$  = 245(M+1)。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 10.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。計算値 ( $C_{15}H_{20}N_2O$ として) : C, 73.74 ; H, 8.25 ; N, 11.47 ; 実測値 : C, 73.76 ; H, 8.15 ; N, 11.71。

30

【 0 0 7 7 】

#### 製造例 9

2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール塩酸塩

製造例 8 と同様の方法により、2-メチル-5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (258mg、1.0ミリモル) および25gのピリジン塩酸塩を使って、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/2N  $NH_3$  (メタノール) (90/10)] により、244mg (100%) の最終生成物を無色の油状物として得た。 $Et_2O$ 中で塩酸塩を形成させることにより、白色固体を得た。mp = 175 。MS( $m/e$ ) : 245 (M+1)。計算値 ( $C_{15}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot 0.3Et_2O \cdot 0.3H_2O$ として) : C, 63.08 ; H, 8.04 ; N, 9.08 ; 実測値 : C, 62.97 ; H, 8.11 ; N, 8.69。

40

【 0 0 7 8 】

#### 製造例 10

50

7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-フェネチル-1H-インドール-5-オール

製造例 8 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-フェネチル-1H-インドール (0.288g) およびピリジン塩酸塩 (25g) を使って、0.143g (5.2%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 349(M+1)$ 。計算値 ( $C_{23}H_{28}N_2O \cdot 0.3H_2O$ として) : C, 78.06; H, 8.15; N, 7.92; 実測値 : C, 78.24; H, 8.18; N, 8.11。

【0079】

製造例 1 16-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール

製造例 8 と同様の方法により、6-フルオロ-5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (0.410g) および25gのピリジン塩酸塩を使って、0.360g (93%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 248(M)$ 。

【0080】

製造例 1 21-ベンジル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 8 と同様の方法により、1-ベンジル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (1.62g) およびピリジン塩酸塩 (25g) を使って、0.936g (60%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 335 (M+1)$ 。

【0081】

製造例 1 31-プロピル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 8 と同様の方法により、1-プロピル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (1.24g) およびピリジン塩酸塩 (25g) を使って、1.03g (87%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 287(M+1)$ 。計算値 ( $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 0.4H_2O$ として) : C, 73.63; H, 9.34; N, 9.23; 実測値 : C, 73.70; H, 9.34; N, 9.33。

【0082】

製造例 1 41-エチル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 8 と同様の方法により、1-エチル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (1.13g)、ピリジン塩酸塩 (25g) を使って、0.996g (93%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 273(M+1)$ 。計算値 ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot 0.6H_2O$ として) : C, 72.10; H, 8.97; N, 9.89; 実測値 : C, 72.09; H, 8.97; N, 9.85。

【0083】

製造例 1 51,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 8 と同様の方法により、5-メトキシ-1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (1.53g) およびピリジン塩酸塩 (25g) を使って、1.33g (92%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 259(M+1)$ 。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 8.47 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 2.20Hz$ , 1H), 6.33 (d,  $J = 1.46Hz$ , 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。計算値 ( $C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0.6H_2O$ として) : C, 71.39; H, 8.69; N, 10.41; 実測値 : C, 71.39; H, 8.31; N, 10.33。

【0084】

製造例 1 69-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-オール

7-メトキシ-9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール (0.92g、3.23ミリモル) をHBr (8.0mL、49%) に溶解し、105~115 の範囲内で2.5時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を $CH_2Cl_2$ 、IPAおよび $K_2CO_3$ 水溶液に分配し

10

20

30

40

50

た。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し ( $K_2CO_3$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をPCTLC (シリカゲルGFローター; 95:5  $CHCl_3$ :2M  $NH_3 \cdot MeOH$ 溶液) で精製することにより、705mg (81%) の淡桃色泡状物を得た。EtOAc中で塩酸塩を形成させることにより、標題化合物を白色固体として得た。mp > 250。MS (ES+): m/e 285.0 (M+1)。計算値 ( $C_{17}H_{22}N_2O \cdot 1.1HCl$ として): C, 65.77; H, 7.50; N, 9.06; 実測値: C, 65.72; H, 7.53; N, 8.93。

【0085】

#### 製造例 17

##### 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

エタノール (125mL) およびテトラヒドロフラン (125mL) 中の5-ベンジルオキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール (16.4g、51.5ミリモル) と5%パラジウム/炭素 (4.0g) との混合物を、60psi (413kPa) の初期水素圧、周囲温度で、16時間水素添加した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールおよびTHFから結晶化させることにより、6.06g (51%) の標題化合物を白色結晶として得た。mp = 234 ~ 237。MS (m/e): 230 ( $M^+$ )。計算値 ( $C_{14}H_{18}N_2O$ として): C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16; 実測値: C, 72.79; H, 8.17; N, 12.33。

【0086】

#### 製造例 18

##### 1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドールシュウ酸塩半水和物

メタノール (100mL) 中の5-ベンジルオキシ-1-メチル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール (955mg、2.87ミリモル) と5%パラジウム/炭素 (240mg) との混合物を、60psi (413kPa) の初期水素圧、周囲温度で、16時間水素添加した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5%2Mアンモニア・メタノール溶液/塩化メチレン) で精製することにより、437mg (62%) の均一な生成物を紫色泡状物として得た。生成物をシュウ酸塩として酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物を白色粉末として得た。mp = 68 ~ 75 (分解)。MS (m/e): 245 ( $M+1$ )。計算値 ( $C_{15}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ として): C, 57.94; H, 6.86; N, 7.95; 実測値: C, 58.17; H, 6.53; N, 8.04。

【0087】

#### 製造例 19

##### 5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

3-(1-メチルピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (8.0g、34.7ミリモル) および1-メチル-2-ピロリジノン (10mL) のジクロロメタン (90mL) 溶液を、0 で攪拌したものに、塩化tert-ブチルジメチルシリル (5.50g、36.5ミリモル) を少しずつ加え、次にイミダゾール (2.48g、36.5ミリモル) をやはり少しずつ加えた。反応混合物を0 で1時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮して固体残渣とし、それを直接シリカゲルで精製した。ジクロロメタンとメタノールの9:1混合液で溶出させることにより、7.60g (63%) の標題化合物を白色固体として得た。mp = 191 ~ 195。 $^1H$  NMR (400MHz,  $dmsO-d_6$ ): 10.46 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.87 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.74 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6Hz), 2.69 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 2.46 (tt, 1H, J = 11.8, 3.6Hz), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.50 (qd, 2H, J = 12.4, 3.6Hz), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。MS (APCI): m/e 345.2 ( $M+1$ )。

【0088】

#### 製造例 20

##### 7-メトキシ-9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール

7-メトキシ-9-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール (1.07g、3.79ミリモル) の $CH_2Cl_2$  (20mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸をゆっくり加えた。次に、その透明な溶液を0 に冷却し、 $Et_3SiH$  (0.61mL、3.79ミリ

モル)を滴下した。次に、反応混合物を0 でさらに2時間攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮し、酒石酸に溶解し、ヘキサン類で洗浄し、塩基性にし( $K_2CO_3$ )、 $CH_2Cl_2$ で抽出した。有機層を乾燥し( $K_2CO_3$ )、減圧下で濃縮し、PCTLC(シリカゲルGFローター; 95:5  $CHCl_3$ :2M  $NH_3 \cdot MeOH$ 溶液)で精製することにより、1.05g(97%)の帯黄色泡状物を得た。MS(ES+): m/e 285.0 (M+1)。

#### 【0089】

##### 製造例 2 1

##### 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 2 0 と同様の方法により、ジクロロメタン(5mL)中の3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール(1.25g、5.47ミリモル)、トリフルオロ酢酸(5mL)、トリエチルシラン(875mL、6.0ミリモル)を使って、1.14g(90%)の標題化合物を黄褐色固体として得た。mp = 233 ~ 237 °C。 $^1H$  NMR(400MHz,  $dmsO-d_6$ ): 10.41 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.92 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.80 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0Hz), 2.84 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.85 (br d, 2H, J = 12.0 Hz), 1.72-1.57 (m 2H)。MS(ES+) m/e 231.0 (M+1)。

10

#### 【0090】

##### 製造例 2 2

##### 5-ベンジルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 2 0 と同様の方法により、トリフルオロ酢酸(1.6mL)、5-ベンジルオキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール(222mg、0.7ミリモル)、塩化メチレン(3mL)およびトリエチルシラン(111 $\mu$ L、0.7ミリモル)を使って、標題化合物を黄色泡状物(210mg)として得た。これを酢酸エチルから結晶化させることにより、160mgの淡黄色結晶を得た。mp = 163 ~ 164 °C。MS(m/e): 321 (M+1), 379 (M+59)。計算値( $C_{21}H_{24}N_2O$ として)C, 78.72; H, 7.55; N, 8.74; 実測値: C, 78.63; H, 7.64; N, 8.78。

20

#### 【0091】

##### 製造例 2 3

##### 6-フルオロ-5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

室温のテトラヒドロフラン(30mL)に懸濁した6-フルオロ-5-メトキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール(15.7ミリモル、4.09g)に水素化ホウ素ナトリウム(31.4ミリモル、1.19g)を加えた。この懸濁液に、酢酸(47.1ミリモル、2.83g)を注意深く加えた。添加中に激しい発泡が起こった。反応系を室温で1.0時間攪拌した。その濃厚な懸濁液に5N塩酸(30mL)を加えた。得られた溶液を室温で1.0時間攪拌した。反応系を濃縮し、0 に冷却し、50%(w/w)水酸化ナトリウムでpHを>12に調節した。反応系を酢酸エチル(25mL $\times$ 3)で抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。得られた物質をWaters LC2000順相クロマトグラフィーにかけて、1%水酸化アンモニウム:クロロホルムを含む0 ~ 10%メタノールの30分間にわたる直線的勾配で溶出させ、150mLずつ分取した。標題化合物を含む画分を合わせ、濃縮し、取っておいた。得られた結晶を濾過によって集めたところ、2.30g(82%)の標題化合物が得られた。質量スペクトル(イオンスプレー): m/z = 263(M+1)。 $^1H$  NMR( $DMSO-d_6$ ): 10.65 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。計算値( $C_{15}H_{19}FN_2O$ として): C, 68.21; H, 7.33; N, 6.66; 実測値: C, 68.09; H, 6.95; N, 10.52。

30

40

#### 【0092】

##### 製造例 2 4

##### 5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

室温のテトラヒドロフラン(295mL)に懸濁した5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール(0.1モル、24.71g)に、水素化ホウ素

50

ナトリウム (0.2モル、7.29g) を加えた。トリフルオロ酢酸 (0.3モル、32.97g) を15分間かけて加えた。反応系を室温で1.5時間攪拌した。その濃厚な懸濁液に5N塩酸 (200mL) を加えた。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応系に酢酸エチル (500mL) を加えた後、50% (重量/重量) 水酸化ナトリウムでpHを > 12に調節した。相を分離し、水相を酢酸エチル (500mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。焼結ガラスロート (ロートの内径 = 14.5cm) 中のシリカ層 (シリカの高さ = 7.0cm) を通して、濾液を濾過した。最初の画分を集めた後、次の2つの画分をクロロホルム (各1.2L) で溶出させた。残りの画分は、90 : 10 : 1のクロロホルム : メタノール : 水酸化アンモニウムで溶出させた (1.2Lずつ分取)。望ましい画分を合わせ、減圧下で濃縮することにより、18.94g (76%) の標題化合物を白色固体として得た。質量スペクトル (イオンスプレー) :  $m/z = 259 (M+1)$ 。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 7.02 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。

10

【0093】

## 製造例 2 5

## 5-メトキシ-2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール塩酸塩

5-メトキシ-2-メチル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール (JOC 40, 2525 (1975)、6.1g、23.8ミリモル) を、エタノール溶液として、 $\text{Pt}_2\text{O}$  の存在下で水素ガスと反応させた (40 / 18時間 / 60psi (413kPa))。触媒を濾過した後、エタノールを蒸発させて、5.92gの泡状固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/2N  $\text{NH}_3$  (メタノール) (90/10)] により、5.4g (88%) の最終生成物を明黄色固体として得た。EtOAc/MeOH中で塩酸塩を形成させることにより、標題化合物を白色固体として得た。mp = 241。ms (m/e) : 259 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  として) : C, 65.18; H, 7.86; N, 9.50; 実測値 : C, 64.83; H, 7.54; N, 9.32。

20

【0094】

## 製造例 2 6

## 5-ベンジルオキシ-1-メチル-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドールシュウ酸塩

5-ベンジルオキシ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール I (1.16g、3.64ミリモル) の DMF (20mL) 溶液に、水素化ナトリウム (160mg、4.0ミリモル、60% 鉱油分散液) を加えた。反応系を氷浴で5 に冷却し、ヨウ化メチル (294  $\mu\text{L}$ 、4.7ミリモル) を滴下した。反応混合物を5 で1時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を水、食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮することにより、1.2gの黄色油状物を得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2% 2Mアンモニウム・メタノール溶液/塩化メチレン) で精製することにより、1.0g (83%) の緑色油状物を得た。生成物を酢酸エチルからシュウ酸塩として結晶化させることにより、標題化合物を黄色粉末として得た。mp = 184 ~ 187 (分解)。MS (m/e) : 333 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$  として) : C, 68.23; H, 6.20; N, 6.63; 実測値 : C, 68.20; H, 6.53; N, 6.35。

30

【0095】

## 製造例 2 7

## 5-メトキシ-1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 2 6 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (7.89ミリモル、2.04g)、ヨードメタン (7.89ミリモル、1.12g、0.491mL)、THF (140mL)、水素化カリウム (7.89ミリモル、0.904g)、18-クラウン-6 (0.79ミリモル、0.209g) を使用した。粗製物の精製は、Waters LC2000を使用し、メタノール : 塩化メチレン中、2 10% 2Mアンモニアの直線的勾配で溶出することによって行なった。標題化合物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮することにより、1.55g (72%) の標題化合物を得た。質量スペクトル (イオンスプレー) :  $m/z = 273 (M+1)$ 。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.20Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.46Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s

40

50



, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H)。計算値 ( $C_{17}H_{24}N_2O \cdot 0.1H_2O$ として) : C, 74.47 ; H, 8.90 ; N, 10.22 ; 実測値 : C, 74.13 ; H, 8.53 ; N, 10.25。

【0096】

#### 製造例 2 8

##### 5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-フェネチル-1H-インドール

製造例 2 6 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (5.81ミリモル、1.50g)、35% 水素化カリウム (5.81ミリモル、0.665g)、トルエン-4-スルホン酸フェネチルエステル (5.81ミリモル、1.60g) を使用し、さらに 18-クラウン-6 (5.22ミリモル、1.38g) およびトルエン-4-スルホン酸フェネチルエステル (2.90ミリモル、0.802g) を追加して、0.31g (15%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 363(M+1)$ 。

【0097】

#### 製造例 2 9

##### 1-ベンジル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 2 6 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (5.81ミリモル、1.50g) および臭化ベンジル (5.81ミリモル、0.993g)、THF (100mL)、35% 水素化カリウム (5.81ミリモル、0.665g)、および 18-クラウン-6 (0.58ミリモル、0.153g) を使って、1.63g (81%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 349(M+1)$ 。計算値 ( $C_{23}H_{28}N_2O \cdot 0.3H_2O$ として) : C, 78.06 ; H, 8.15 ; N, 7.92 ; 実測値 : C, 78.13 ; H, 7.84 ; N, 8.03。

【0098】

#### 製造例 3 0

##### 1-プロピル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 2 6 と同様の方法により、5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (5.81ミリモル、1.50g)、THF (100mL) 中のヨードプロパン (5.81ミリモル、0.987g、0.566mL)、水素化カリウム (5.81ミリモル、0.665g)、および 18-クラウン-6 (0.58ミリモル、0.153g) を使って、1.26g (72%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 301(M+1)$ 。計算値 ( $C_{19}H_{28}N_2O \cdot 0.3H_2O$ として) : C, 74.61 ; H, 9.43 ; N, 9.16 ; 実測値 : C, 74.37 ; H, 9.03 ; N, 9.01。

【0099】

#### 製造例 3 1

##### 1-エチル-5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール

製造例 2 6 と同様の方法により、THF (100mL) 中の 5-メトキシ-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (5.81ミリモル、1.5g)、35% 水素化カリウム (5.81ミリモル、0.665g)、18-クラウン-6 (0.58ミリモル、0.153g)、およびヨードエタン (5.81ミリモル、0.906g、0.464mL) を使って、1.17g (70%) の標題化合物を得た。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 287(M+1)$ 。計算値 ( $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 0.1H_2O$ として) : C, 75.01 ; H, 9.16 ; N, 9.72 ; 実測値 : C, 75.10 ; H, 9.01 ; N, 9.79。

【0100】

#### 製造例 3 2

##### 1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

0 で攪拌した 5-(*t*-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール (285mg、0.83ミリモル) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液を、水素化カリウム (35% 油分散液 99mg、0.87ミリモル) で処理した。その明黄色溶液を 0 で 20 分間攪拌した。フェネチルトシレート (2.29g、8.30ミリモル) を加え、0 で 3 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。35% 水素化カリウム (94mg、0.83ミリモル) を追加し、反応系を室温で一晩攪拌した。その混合物をフッ化テトラブチルアンモニウム (1M テトラヒドロフラン溶液 830  $\mu$ L、0.83ミリモル) で処理し、室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。シリ

カゲルクロマトグラフィー（9：1ジクロロメタン：メタノール）で精製することにより、175mg（63%）の標題化合物を橙色泡状物として得た。MS（APCI）：m/e 335.2（M+1）。

【0101】

#### 製造例 3 3

##### 1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 3 2 と同様の方法により、5-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール（400mg、1.16ミリモル）、水素化カリウム（35%油分散液139mg、1.21ミリモル）および臭化4-フルオロベンジル（148 $\mu$ L、1.21ミリモル）を使用し、ジクロロメタンとメタノールの9：1混合液を使ったクロマトグラフィー精製を行なうことにより、所期の化合物353mg（90%）を橙色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR（dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>）：8.61（s, 1H），7.25-7.00（m, 6H），6.82（d, 1H, J = 2.0Hz），6.54（dd, 1H, J = 8.8, 1.6Hz），5.20（s, 2H），2.84（br d, 2H, J = 11.6Hz），2.62-2.50（m, 1H），2.19（s, 3H），2.01（br t, 2H, J = 11.0Hz），1.85（br d, 2H, J = 13.2Hz），1.62（qd, 2H, J = 12.0, 2.4Hz）。MS（APCI）：m/e 339.2（M+1）。

10

【0102】

#### 製造例 3 4

##### 1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール

製造例 3 2 と同様の方法により、テトラヒドロフラン（20mL）中の5-(t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール（350mg、1.02ミリモル）、水素化カリウム（35%油分散液116mg、1.02ミリモル）および臭化ベンジル（121 $\mu$ L、1.02ミリモル）を使用し、室温で終夜撹拌した後、反応混合物をフッ化テトラブチルアンモニウム（1Mテトラヒドロフラン溶液1.02mL、1.02ミリモル）で直接処理し、室温で3日間撹拌した。次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をメタノール（15mL）で希釈し、5g SCXカラムに直接のせた。メタノールで十分に洗浄した後、カラムをジクロロメタンと2Nアンモニア・メタノール溶液の8：2混合液で溶出させた。溶出液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでさらに精製した。ジクロロメタン中、0% 2%のメタノール勾配で溶出させることにより、323mg（99%）の標題化合物をオフホワイト色ゴム質として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）：7.33-7.20（m, 4H），7.12-7.05（m, 2H），7.04（d, 1H, J = 8.4Hz），6.82（s, 1H），6.70（dd, 1H, J = 8.6, 2.6Hz），5.17（s, 2H），3.01（br d, 2H, J = 11.2Hz），2.71（tt, 1H, J = 11.8, 4.0Hz），2.38（s, 3H），2.22-1.98（m, 4H），1.98-1.88（m, 2H）。MS（ES+）：m/e 321.0（M+1）。

20

30

【0103】

#### 製造例 3 5

##### 6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

6-メトキシキノリン（48g、0.30モル）を500mLのメタノールに溶解し、PtO<sub>2</sub>（12g、52.8ミリモル）と混合し、その混合物をParr振とう機に入れ、水素下（40psi（275kPa））で40 時間に24時間加熱した。反応系を室温まで冷却し、圧力を解放した後、触媒を除去した。溶媒を濃縮して標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>）1.90-1.97（m, 2），2.75（t, 2H, J = 6.4Hz），3.25（t, 2H, J = 5.5Hz），3.72（s, 3H），6.44-6.60（m, 3H）。

【0104】

40

#### 製造例 3 6

##### 8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-1,2-ジオン

6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（10g、61.3ミリモル）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（600mL）溶液を、塩化オキサリル（8.4mL、94.5ミリモル）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（100mL）溶液に、0 でゆっくり加えた。添加後、反応混合物を0.5時間0 に保ってから、反応混合物に塩化アルミニウム（24.5g、184ミリモル）を加え、得られた混合物を室温に温めて、一晚撹拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、1N HClで希釈し、水層をCHCl<sub>3</sub>（150mL×3）で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製し、10.0g（75%）の純粋な標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>）2.01-2.05（m, 2H），2.74（t, 2H, J = 6.0Hz），3.73（t, 2H, J

50

= 5.8Hz), 3.77 (s, 3H), 6.92-6.93 (m, 2H)。

【0105】

#### 製造例 37

##### 8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン

8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-1,2-ジオン (3.0g、13.8ミリモル) を、0 の  $\text{BH}_3$ -THF (1.0M、30mL、30ミリモル) に滴下した。添加後に反応混合物を 0 で 5 時間攪拌し、次に室温に温めて、12 時間攪拌した。気体が発生しなくなるまで、0 で 5N HCl を注意深く添加して、pH = 8 にすることにより、反応を停止した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、ヘキサン類/酢酸エチル (9:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。精製後に、1.3g (50%) の標題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.21-2.27 (m, 2H), 2.96 (t, 2H,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 3.83 (s, 3H), 4.13 (t, 2H,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 6.36 (d, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 6.62 (d, 1H,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 6.91 (d, 1H,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 2.7\text{Hz}$ )。

10

【0106】

#### 製造例 38

##### 8-メトキシ-1-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン

製造例 11 と同様の方法により、8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン (0.28g、1.5ミリモル) および N-メチルピペリドン (Aldrich、0.68g、6.0ミリモル) を使って、0.12g (27%) の標題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.18-2.24 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.21 (t, 2H,  $J = 61\text{Hz}$ ), 3.68-3.49 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (t, 2H,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 6.02 (m, 1H), 6.65-6.66 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H)。MS (エレクトロスプレー):  $m/e$  283.0 ( $M+1$ )。

20

【0107】

#### 製造例 39

##### ベンゼンスルホン酸 7-ブromo-1H-インドール-5-イルエステル

0 の塩化メチレン中で、3-ブromo-4-ニトロフェノール (1等量)、トリエチルアミン (1.1等量) および塩化 tert-ブチルジメチルシリル (1.1等量) を混合する。約 6 時間後に、反応混合物を酢酸エチル中に注ぎ込み、食塩水で洗浄し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、濃縮する。精製して、3-ブromo-4-ニトロ-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンゼンを得る。

30

【0108】

3-ブromo-4-ニトロ-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンゼンと乾燥 THF とを混合する。約 -45 に冷却した後、数分かけて臭化ビニルマグネシウム (1.2等量) で処理する。約 45 分後に、反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液に注ぎ込み、エーテルで抽出し、有機抽出物を合わせ、水で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮する。精製して 7-ブromo-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1H-インドールを得る。

【0109】

7-ブromo-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1H-インドールと塩化メチレンとを混合し、0 で、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0等量) で処理する。混合物を約 1 時間攪拌した後、酢酸エチルに注ぎ込み、食塩水で洗浄し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮する。精製して 7-ブromo-5-ヒドロキシ-1H-インドールを得る。

40

【0110】

別法として、Kitaら, Heterocycles, 1992, 33(2), 503-506 の方法によって、7-ブromo-5-ヒドロキシ-1H-インドールを製造する。

【0111】

7-ブromo-5-ヒドロキシ-1H-インドールと 0.2N NaOH (1.1等量) とを THF 中で混合する。約 0 に冷却した後、塩化ベンゼンスルホン (1.1等量) を加える。反応混合物を周囲温度に温める。8 時間後に、酢酸エチルに注ぎ込み、水で洗浄し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、

50

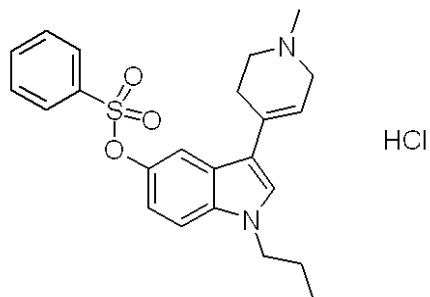
濃縮する。精製して標題化合物を得る。

【0112】

#### 実施例 1

ベンゼンスルホン酸3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化10】



10

実施例 46 で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.2g、0.54ミリモル) のジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、窒素下、0 で、水素化ナトリウム (60% 油分散液 24.0mg、0.60ミリモル) を一度に加えた。得られた明緑色混合物を 0 で 30 分間攪拌し、臭化 1-プロピル (54mL、0.60ミリモル) を加えた。反応が完了した後、反応を水で停止し、酢酸エチル (125mL × 2) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を、9 : 1ジクロロメタン : メタノールを溶媒として、シリカゲルで精製することにより、58mg (59%) の標題化合物を橙色油状物として得た。この油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (11.8mg、0.22ミリモル、10mLメタノールに溶解) で処理した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、最小量のジエチルエーテル中で摩砕した。沈殿物の濾過および乾燥により、58mg (59%) の標題化合物を黄色固体として得た。mp = 170-174。MS (ES+) : m/e 411.2 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.04 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 5.71 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 6.8Hz), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 6.0Hz), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (6重線, 2H, J = 7.2Hz), 0.87 (t, 3H, J = 7.6Hz。計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 2.1H<sub>2</sub>Oとして) : C 56.93, H 5.56, N 5.77 ; 実測値 : C 57.20, H 5.27, N 5.35。

20

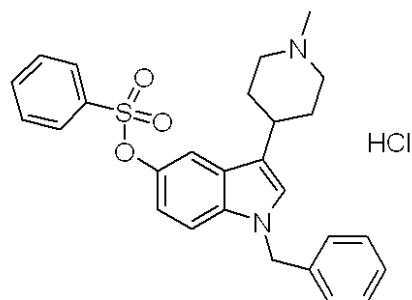
30

【0113】

#### 実施例 2

ベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化11】



40

実施例 1 と同様の方法により、実施例 34 または 45 で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、臭化ベンジル (64 μL、0.54ミリモル)、ジメチルホルムアミド (15mL) を使用し、水素化ナトリウム (60% 油分散液 22mg、0.54ミリモル) を一度に使う、標題化合物の遊離塩基 19

50

8mg (80%) を金色油状物として得た。その油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (46.0mg、0.86ミリモル、メタノール10mLに溶解) で処理した。その溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体を最小量のジエチルエーテルで摩砕した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩210mg (98%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 227-230。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 10.41 (br s, 1H), 7.86-7.72 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.68 (br d, 1H, J = 8.8Hz), 5.31 (s, 2H), 3.42 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H)。MS (APCI) : m/e 461.0 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO.6H<sub>2</sub>Oとして) : C 63.85, H 5.99, N 5.51, Cl 7.13; 実測値 : C 63.96, H 5.78, N 5.59, Cl 7.11。

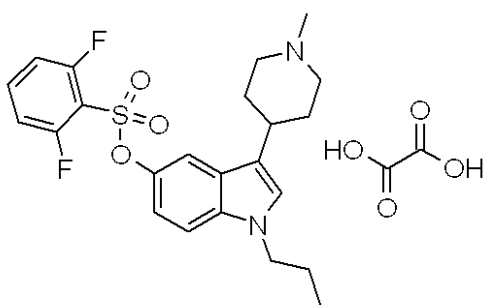
10

【0114】

実施例 3

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-プロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化12】



20

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 2 または 4 7 で得た2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (175mg)、ジメチルホルムアミド (25mL)、水素化ナトリウム (60%油分散液19mg、0.47ミリモル) および1-プロモプロパン (43mL、0.47ミリモル) を使って、標題化合物の遊離塩基66mg (34%) を金色油状物として得た。その油状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (13.2mg、0.15ミリモル、酢酸エチル10mLに溶解) で処理した。オフホワイト色の沈殿が直ちに生成した。この沈殿を濾過し、乾燥することにより、70mg (89%) の標題化合物をオフホワイト色固体として得た。mp = 185-189。MS (ES+) : m/e 449 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.94-7.82 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.37 (t, 2H, J = 8.8Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.28 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 4.03 (t, 2H, J = 7.2Hz), 3.35 (br d, 2H, J = 12.0Hz), 3.02-2.80 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.68 (6重線, 2H, J = 6.8Hz), 0.77 (t, 3H, J = 6.8Hz)。計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) : C 55.75, H 5.24, N 5.20; 実測値 : C 55.63, H 5.17, N 5.13。

30

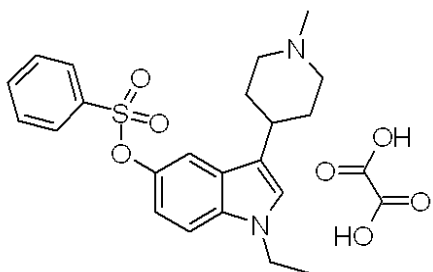
【0115】

実施例 4

ベンゼンスルホン酸1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化13】

40



実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (350mg、0.94ミリモル)、ジメチルホルムアミド (20mL)、水素化ナトリウム (60% 油分散液 42mg、1.0ミリモル) およびヨウ化エチル (76mL、0.94ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 265mg (70%) を金色油状物として得た。その油状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (59.8 mg、0.66ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物を濾過および乾燥することにより、標題のシュウ酸塩 235mg (72%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 127-130 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 4.09 (q, 2H, J = 7.2Hz), 3.39 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 11.4Hz), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, J = 7.2Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e 399.1 (M+1)。計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>0.6H<sub>2</sub>O) : C 57.72, H 5.89, N 5.60 ; 実測値 : C 57.65, H 5.75, N 5.96。

10

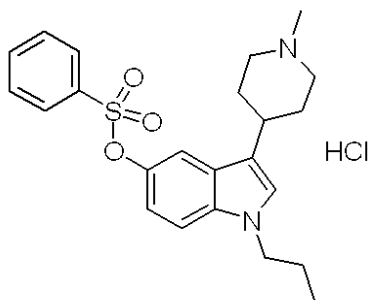
20

【 0 1 1 6 】

実施例 5

ベンゼンスルホン酸 1-プロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル  
エステル塩酸塩

【 化 1 4 】



30

実施例 1 と同様の方法により、テトラヒドロフラン (20mL) 中の実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.25g、0.67ミリモル)、水素化ナトリウム (60% 油分散液 30.0mg、0.74ミリモル)、臭化 1-プロピル (67mL、0.74ミリモル) を使って、所期のベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-プロピル-1H-インドール-5-イルエステル遊離塩基 182mg (65%) を金色油状物として得た。その油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (23.3mg、0.44ミリモル) で処理し、メタノール 10mL に溶解した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、最小量のジエチルエーテルで摩砕した。得られた沈殿物を濾過した後、乾燥することにより、標題の塩酸塩 180mg (90%) を黄褐色固体として得た。mp = 194-197 °C。MS (ES<sup>+</sup>) m/e 413.1 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.15 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2Hz), 3.99 (t, 2H, J = 7.0Hz), 2.78 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (br t, 2H, J = 10.8Hz), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.58-1.40 (m, 2H), 0.77 (t, 3H, J = 7.4Hz)。計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl1.15H<sub>2</sub>Oとして) : C 58.

40

50

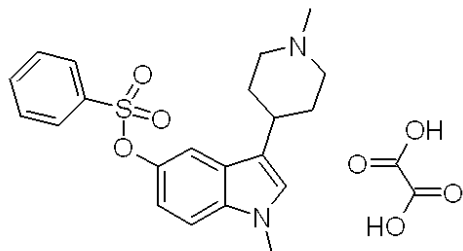
81, H 6.71, N 5.96 ; 実測値 : C 58.64, H 6.31, N 6.36。

【 0 1 1 7 】

#### 実施例 6

ベンゼンスルホン酸 1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエ  
ステルシュウ酸塩

【 化 1 5 】



10

実施例 1 と同様の方法により、テトラヒドロフラン (20mL) 中の実施例 3 4 または 4 5 で  
得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル  
(300mg、0.81ミリモル)、水素化カリウム (35% 油分散液 100mg、0.88ミリモル)、ヨウ  
化メチル (50mL、0.81ミリモル)、18-クラウン-6エーテル (30mg、0.11ミリモル) を使  
って、所期の生成物の遊離塩基 246mg (79%) をオフホワイト色ゴム質として得た。その  
ゴム質を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (57.5mg、0.64ミリモル、酢酸エチル 10  
mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により  
、標題のシュウ酸塩 286mg (94%) を白色固体として得た。mp = 135 ~ 142 。<sup>1</sup>H NMR (400  
MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.82-7.73 (m, 3H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.1  
9 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 3.67 (s, 3H)  
, 3.39 (br d, 2H, J = 12.4Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 12.0Hz), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.  
73 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e 385.0 (M+1)。計  
算値 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>0.6H<sub>2</sub>O) : C 56.91, H 5.64, N 5.77 ; 実測値 : C 56.89, H 5.32  
, N 5.42。

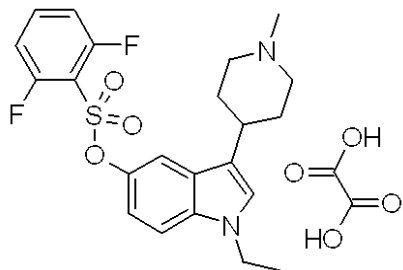
20

【 0 1 1 8 】

#### 実施例 7

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インド  
ール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 1 6 】



40

実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 2 または 4 7 で得た 2,6-ジフルオロベンゼンスル  
ホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (425mg、1.05ミ  
リモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 120mg、1.05ミ  
リモル)、ヨウ化エチル (84mL、1.05ミリモル) および 18-クラウン-6エーテル (40mg、0  
.15ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 274mg (60%) を無色の薄膜として得た  
。その薄膜を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (17.1mg、0.63ミリモル、酢酸エチ  
ル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物を濾過および乾燥す  
ることにより、標題のシュウ酸塩 297mg (90%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 1  
61 ~ 165 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.93-7.83 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 9.6Hz),

50

7.37 (t, 2H, J = 8.8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0Hz), 4.10 (q, 2H, J = 7.2Hz), 3.36 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, J = 7.2Hz)。MS (ES+) : m/e 435.1 (M+1)。計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SO.9C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>0.1H<sub>2</sub>O) : C 55.26, H, 5.07, N 5.42 ; 実測値 : C 55.44, H 4.94, N 5.50。

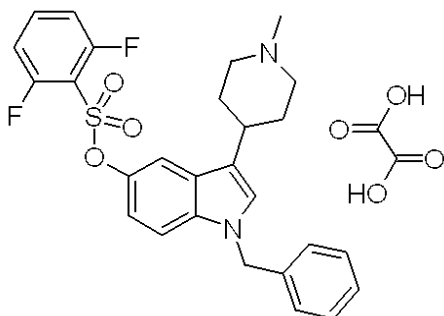
【 0 1 1 9 】

#### 実施例 8

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 1 7 】

10



実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 2 または 4 7 で得た 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (250mg、0.62ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 77mg、0.68ミリモル)、臭化ベンジル (73mL、0.62ミリモル) および 18-クラウン-6 エーテル (25mg、0.09ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 100mg (30%) を無色の薄膜として得た。その薄膜を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (18.1mg、0.20ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物を濾過および乾燥することにより、標題のシュウ酸塩 107mg (90%) を黄褐色固体として得た。mp = 205 ~ 208。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 7.92-7.82 (m, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.77 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6Hz), 5.32 (s, 2H), 3.39 (br d, 2H, J = 12.0Hz), 3.06-2.86 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H)。MS (ES+) : m/e 497.0 (M+1)。MS (ES-) : m/e 435.1 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) : C 59.38, H 4.81, N 4.78 ; 実測値 : C 59.03, H 4.93, N 4.55。

20

30

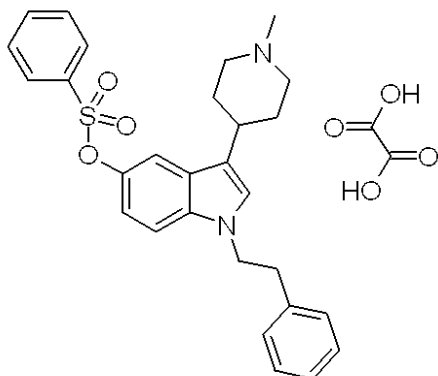
【 0 1 2 0 】

#### 実施例 9

ベンゼンスルホン酸1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 1 8 】

40



実施例 1 と同様の方法により、実施例 4 2 または 4 7 で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (300mg、0.81ミリモル)、テト

50



ラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 102mg、0.89ミリモル) およびトルエン-4-スルホン酸フェネチルエステル (447mg、1.62ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 132mg (34%) を無色の油状物として得た。その油状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (25.0mg、0.28ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩 150mg (96%) を白色固体として得た。mp = 208 ~ 212 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.24-7.08 (m, 7H), 6.65 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 4.27 (t, 2H, J = 7.6Hz), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H)。MS (ES+) : m/e 475.1 (M+1)。計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 0.4H<sub>2</sub>O) : C 63.00, H 5.78, N 4.89 ; 実測値 : C 63.09, H 5.64, N 4.86。

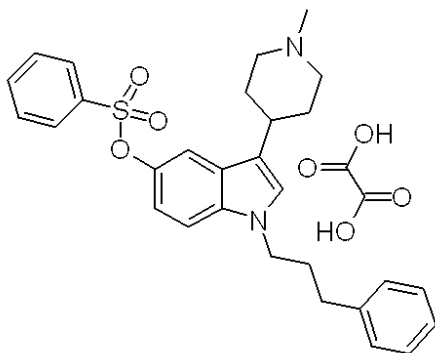
10

【 0 1 2 1 】

実施例 1 0

ベンゼンスルホン酸 1-(3-フェニルプロピル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 1 9 】



20

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (250mg、0.67ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 77mg、0.67ミリモル)、1-ブromo-3-フェニルプロパン (113mL、0.74ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 105mg (32%) を無色の油状物として得た。その油状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (19.3mg、0.21ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩 110mg (88%) を白色固体として得た。mp = 188 ~ 191 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (br t, 2H, J = 7.8Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6Hz), 4.08 (t, 2H, J = 7.4Hz), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H)。MS (ES+) : m/e 475.1 (M+1)。MS (ES+) : m/e 489.0 (M+1)。計算値 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) : C 64.34, H 5.92, N 4.84 ; 実測値 : C 64.23, H 5.78, N 5.01。

30

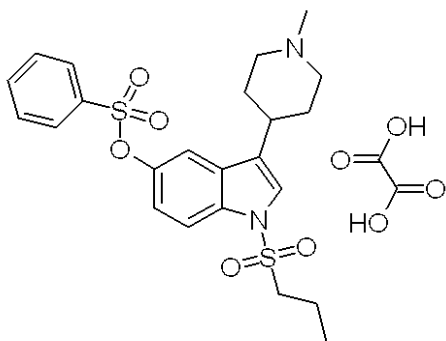
40

【 0 1 2 2 】

実施例 1 1

ベンゼンスルホン酸 1-(プロピルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 2 0 】



10

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル) および塩化 1-プロパンスルホニル (121mL、1.08ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 67mg (26%) を黄褐色ゴム質として得た。そのゴム質を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (12.6mg、0.14ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、沈殿物の生成を認めた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩 72mg (89%) を黄褐色固体として得た。mp = 139 ~ 142 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ) : 7.88-7.73 (m, 4H), 7.63 (t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.98 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 3.54 (t, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.38 (br d, 2H,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.88 (m 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.48 (6重線, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 0.80 (t, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。MS (ES+) :  $m/e$  477.0 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ ) : C 52.99, H 5.34, N 4.94 ; 実測値 : C 53.20, H 5.33, N 4.89。

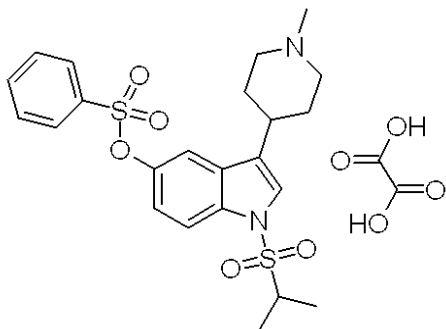
20

【 0 1 2 3 】

実施例 1 2

ベンゼンスルホン酸 1-(イソプロピルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【 化 2 1 】



30

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル)、塩化イソプロピルスルホニル (121mL、1.08ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 76mg (30%) を黄褐色ゴム質として得た。このゴム質を標題のシュウ酸塩 82mg (91%) に変換し、白色固体として単離した。mp = 134 ~ 138 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ) : 7.86-7.73 (m, 4H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.97 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 3.75 (7重線, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.35 (br d, 2H,  $J = 12.4\text{Hz}$ ), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.87 (m 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.13 (d, 6H,  $J = 6.8\text{Hz}$ )。MS (ES+) :  $m/e$  477.0 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ ) : C 52.99, H 5.34, N 4.94 ; 実測値 : C 53.16, H 5.20, N 4.86。

40

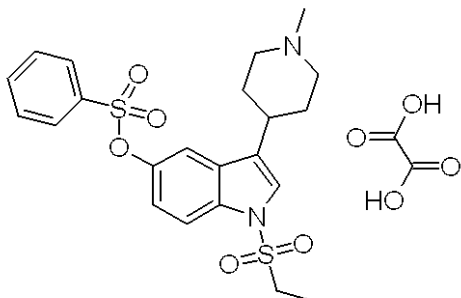
【 0 1 2 4 】

50

## 実施例 1 3

## ベンゼンスルホン酸1-エチルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

## 【化 2 2】



10

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル)、塩化エチルスルホニル (102mL、1.08ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 230mg (92%) を無色のゴム質として得た。このゴム質を標題のシュウ酸塩 248mg (90%) に変換し、オフホワイト色固体として単離した。mp = 121 ~ 126 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.88-7.73 (m, 4H), 7.64 (t, 2H, J = 7.8Hz), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 3.58 (q, 2H, J = 7.2Hz), 3.38 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.90 (m 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, J = 7.2Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e 463.0 (M+1)。計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として) : C 52.16, H 5.11, N 5.07 ; 実測値 : C 51.79, H 4.99, N 4.88。

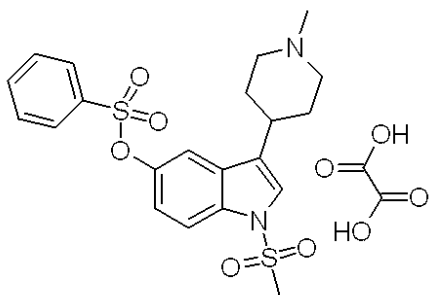
20

## 【 0 1 2 5 】

## 実施例 1 4

## ベンゼンスルホン酸1-メチルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

## 【化 2 3】



30

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル)、塩化メチルスルホニル (42mL、0.54ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 37mg (15%) を無色のゴム質として得た。このゴム質を標題のシュウ酸塩 38mg (86%) に変換し、オフホワイト色固体として単離した。mp = 95 ~ 99 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.88-7.74 (m, 4H), 7.64 (t, 2H, J = 7.8Hz), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 2.8Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.00 (br t, 2H, J = 11.4Hz), 2.91 (br t, 2H, J = 11.4Hz), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.90 (m 2H), 1.90-1.76 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e 449.0 (M+1)。MS (APCI) : m/e 449.1 (M+1)。計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして) : C, 50.44 ; H, 4.97 ; N, 5.11 ; 実測値 : C, 50.47 ; H, 4.66 ; N, 4.97。

40

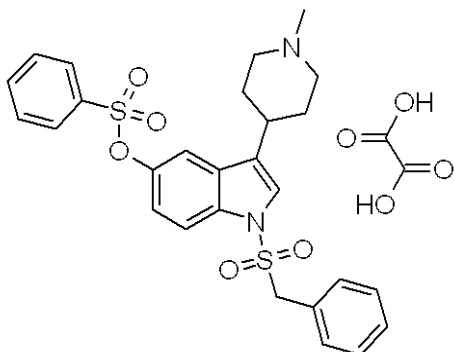
50

## 【 0 1 2 6 】

## 実施例 1 5

ベンゼンスルホン酸 1-ベンジルスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

## 【 化 2 4 】



10

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル)、塩化 - トルエンスルホニル (225mg、1.08ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 30mg (10%) を黄褐色ゴム質として得た。このゴム質を標題のシュウ酸塩 30mg (85%) に変換し、オフホワイト色固体として単離した。mp = 120 ~ 124 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 7.86-7.77 (m, 3H), 7.65 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.48 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.28 (br s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.09 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.00 (br s, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.90-1.78 (m 2H), 1.78-1.62 (m, 2H)。MS (ES+): m/e 525.0 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として): C 56.67, H 4.92, N 4.56; 実測値: C 56.71, H 4.88, N 4.35。

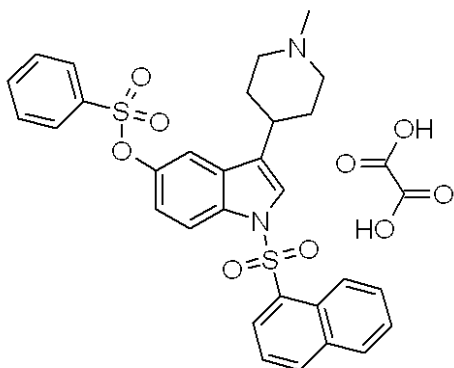
20

## 【 0 1 2 7 】

## 実施例 1 6

ベンゼンスルホン酸 1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

## 【 化 2 5 】



40

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (200mg、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (5mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 68mg、0.60ミリモル)、塩化ナフタレン-1-イルスルホニル (245mg、1.08ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 86mg (28%) を黄褐色ゴム質として得た。このゴム質を標題のシュウ酸塩 92mg (92%) に変換し、黄褐色固体として単離した。mp = 121 ~ 125 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 8.59 (d, 1H, J = 8.0Hz), 8.39 (d, 1H, J = 7.2Hz), 8.30 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.06 (d, 1H,

50

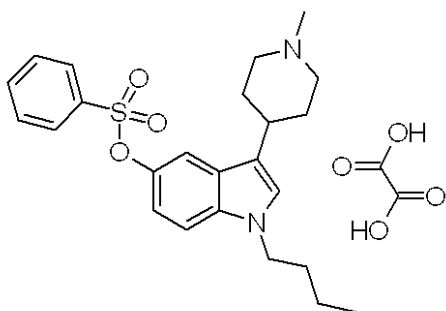
$J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.99 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 9H), 7.27 (d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.83 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.07-2.80 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 4H)。MS (APCI):  $m/e$  561.1 ( $M+1$ )。計算値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として): C 57.94, H 4.77, N 4.22; 実測値: C 57.98, H 4.45, N 4.01。

【0128】

#### 実施例 17

ベンゼンスルホン酸 1-ブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエ  
ステルシュウ酸塩

【化 26】



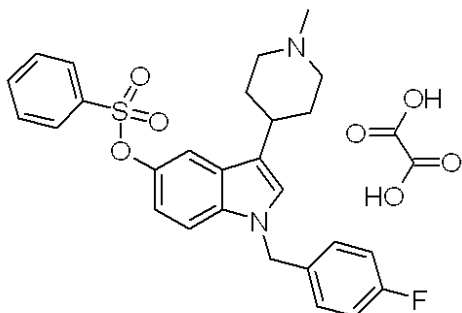
実施例 1 と同様の方法により、実施例 34 または 45 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.50g、1.35ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 161mg、1.42ミリモル) および 1-ヨードブタン (161mL、1.42ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 305mg (53%) を金色油状物として得た。その油状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (64.3 mg、0.71ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩 315mg (85%) を、オフホワイト色固体として得た。mp = 193~198。MS (APCI):  $m/e$  427.2 ( $M+1$ )。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (t, 2H,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.68 (br d, 1H,  $J = 8.8$ ), 4.04 (t, 2H,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.36 (br d, 2H,  $J = 11.6\text{Hz}$ ), 2.93 (br t, 2H,  $J = 11.8\text{Hz}$ ), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.63 (5重線, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.18 (6重線, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 0.82 (t, 3H,  $J = 7.4\text{Hz}$ )。計算値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{SC}_2\text{H}_2\text{O}_4$ として): C 60.45, H 6.24, N 5.42; 実測値: C 60.36, H 5.91, N 5.41。

【0129】

#### 実施例 18

ベンゼンスルホン酸 1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化 27】



実施例 1 と同様の方法により、テトラヒドロフラン (20mL) 中の実施例 34 または 45 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.40g、1.08ミリモル)、水素化カリウム (35% 油分散液 129mg、1.11ミリモル)、臭化 4-フルオロベンジル (141mL、1.11ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 340mg (

66%)を金色油状物として得た。その油状物を酢酸エチル(10mL)に溶解し、シュウ酸(63.9mg、0.71ミリモル、酢酸エチル10mLに溶解)で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩371mg(91%)を白色固体として得た。mp = 181~184 ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, dmso- $d_6$ ) : 7.84-7.73 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 1.6Hz), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 5.29 (s, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H)。MS (APCI) : m/e 479.1 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3\text{SC}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として) : C 58.65, H 5.39, N 4.71; 実測値 : C 58.87, H 4.72, N 4.56。

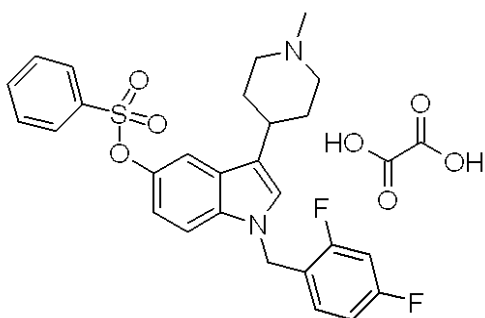
【0130】

10

#### 実施例 19

ベンゼンスルホン酸1-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化28】



20

実施例1と同様の方法により、実施例34または45で得たベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル(0.40g、1.08ミリモル)、テトラヒドロフラン(20mL)、水素化カリウム(35%油分散液129mg、1.11ミリモル)、臭化2,4-ジフルオロベンジル(146mL、1.11ミリモル)を使って、所期の生成物の遊離塩基357mg(66%)を金色油状物として得た。その油状物を酢酸エチル(10mL)に溶解し、シュウ酸(64.7mg、0.71ミリモル、酢酸エチル10mLに溶解)で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩390mg(92%)を白色固体として得た。mp = 141~144 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, dmso- $d_6$ ) : 7.86-7.72 (m, 3H), 7.61 (t, 2H, J = 7.8Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.22 (td, 1H, J = 9.6, 2.6Hz), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, J = 8.4, 2.6Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 5.33 (s, 2H), 3.28 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H)。MS (APCI) : m/e 497.1 (M+1)。計算値 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SC}_2\text{H}_2\text{O}_4$ として) : C 59.38, H 4.81, N 4.78; 実測値 : C 59.41, H 4.63, N 4.79。

30

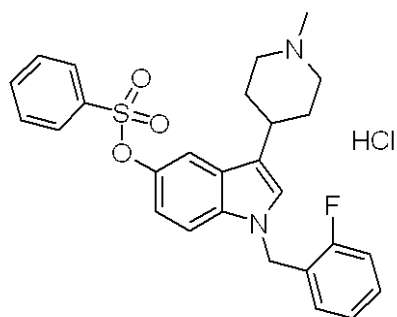
【0131】

#### 実施例 20

ベンゼンスルホン酸1-(2-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化29】

40



10

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.40g、1.08ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 130mg、1.13ミリモル) および臭化 2-フルオロベンジル (137mL、1.13ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 63mg (12%) を無色の油状物として得た。その油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (7.0mg、0.13ミリモル、メタノール 10mL に溶解) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体残渣をジエチルエーテルに取り出し、5 分間超音波処理した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩 61mg (91%) を白色固体として得た。mp = 222 ~ 224 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 7.81 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.61 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.72 (br d, 1H, J = 7.6Hz), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.30 (m, 2H, H<sub>2</sub>O と一部重複), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 4H)。MS (ES+) : m/e 479.2 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO.7H<sub>2</sub>O として) : C 61.57, H 5.43, N 5.31 ; 実測値 : C 61.45, H 5.50, N 5.34。

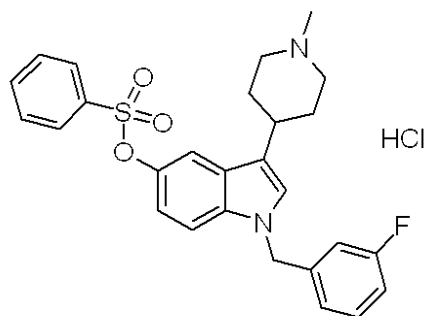
20

【 0 1 3 2 】

実施例 2 1

ベンゼンスルホン酸 1-(3-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【 化 3 0 】



30

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.40g、1.08ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 130mg、1.13ミリモル) および臭化 3-フルオロベンジル (139mL、1.13ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 309mg (60%) を黄色泡状物として得た。その泡状物を分取用逆相 HPLC でさらに精製することにより、標題の塩酸塩 293mg (88%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 103 ~ 105 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 10.35 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.4Hz), 7.61 (t, 2H, J = 8.0Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10-6.93 (m, 3H), 6.68 (br d, 1H, J = 9.2Hz), 5.33 (s, 2H), 3.43 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H)。MS (ES+) : m/e 479.1 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO. 50

40

50

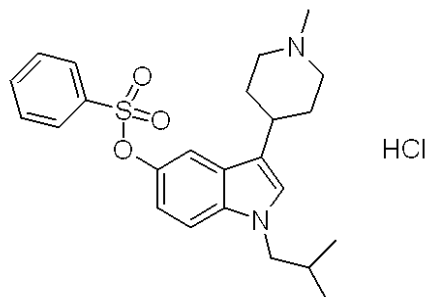
5H<sub>2</sub>O) : C 62.00, H 5.39, N 5.35 ; 実測値 : C 61.14, H 5.33, N 5.28。

【 0 1 3 3 】

#### 実施例 2 2

ベンゼンスルホン酸 1-イソブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【 化 3 1 】



10

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.35g、0.9ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 113mg、1.0ミリモル) およびトルエン-4-スルホン酸イソブチルエステル (1.08g、4.7ミリモル) およびイソプロピルメチルトシレート (0.65g、0.28ミリモル) を使って、所期の生成物の遊離塩基 106mg (26%) を無色の油状物として得た。その油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (13.3mg、0.25ミリモル、メタノール 10mL に溶解) で処理した。得られた溶液を超音波浴に 15 分間入れた後、減圧下で濃縮し、得られた残渣を 9 : 1 ジエチルエーテル-アセトニトリルで摩砕したところ、直ちに沈殿の生成が認められた。5 分間の超音波処理後に、固体を濾過および乾燥することにより、標題の塩酸塩 83mg (72%) を淡黄色固体として得た。mp = 188 ~ 191 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 10.84 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.8Hz), 7.38 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.70 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.86 (d, 2H, J = 7.2Hz), 3.40 (br d, 2H, J = 11.6Hz), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H), 0.76 (d, 6H, J = 6.0Hz)。MS (APCI) : m/e 427.2 (M+1)。計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl として) : C 62.26, H 6.75, N 6.05 ; 実測値 : C 62.08, H 6.70, N 6.44。

20

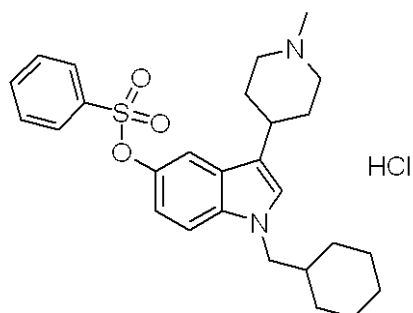
30

【 0 1 3 4 】

#### 実施例 2 3

ベンゼンスルホン酸 1-シクロヘキシルメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【 化 3 2 】



40

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.30g、0.81ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 97mg、0.85ミリモル) および臭

50



化シクロヘキシルメチル (226mL、1.62ミリモル) を使用し、0 で2時間後に、所期の化合物の遊離塩基120mg (31%) を無色の油状物として得た。その油状物をメタノール (5mL) に溶解し、塩化アンモニウム (13.7mg、0.25ミリモル、メタノール10mLに溶解) で処理した。得られた溶液を超音波浴に5分間入れた後、減圧下で濃縮し、得られた固体残渣をジエチルエーテルで摩砕し、5分間超音波処理した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩111mg (86%) を白色固体として得た。mp = 98 ~ 101 °。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.83 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.8Hz), 6.71 (br d, 1H, J = 7.6Hz), 3.88 (d, 2H, J = 6.8Hz), 3.45-3.22 (m, 2H, H<sub>2</sub>Oと一部重複), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.75-1.48 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。MS (APCI) : m/e 467.2 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl1.6H<sub>2</sub>Oとして) : C 61.08, H 7.06, N 5.27 ; 実測値 : C 61.26, H 6.77, N 5.25。

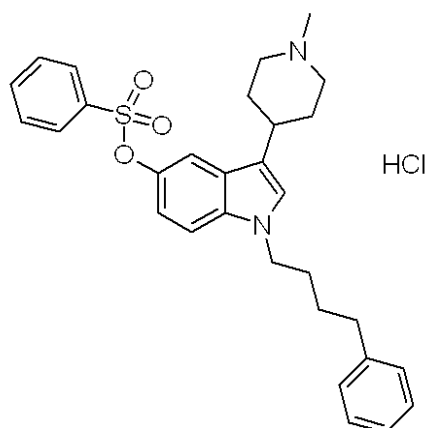
10

【0135】

#### 実施例 2 4

ベンゼンスルホン酸 1-(4-フェニルブチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化 3 3】



20

30

実施例 1 と同様の方法により、テトラヒドロフラン (20mL) 中の実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.30g、0.81ミリモル)、水素化カリウム (35% 油分散液 97mg、0.85ミリモル) および 1-クロロ-4-フェニルブタン (1.37g、8.1ミリモル) を使って、標題化合物の遊離塩基32mg (8%) を無色の薄膜として得た。その薄膜をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (3.4mg、0.06ミリモル、メタノール10mLに溶解) で処理した。得られた溶液を超音波浴に2分間入れ、減圧下で濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで摩砕した。沈殿物を2分間超音波処理し、濾過し、乾燥することにより、標題の塩酸塩27mg (79%) を白色固体として得た。mp = 158 ~ 161 °。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmsO-d<sub>6</sub>) : 7.81 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.61 (t, 2H, J = 7.4Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.26-7.04 (m, 7H), 6.69 (d, 1H, J = 8.8Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.8Hz), 3.47-3.28 (m, 2H, H<sub>2</sub>Oと一部重複), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (t, 2H, J = 7.4Hz), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H)。MS (ES+) : m/e 503.0 (M+1)。計算値 (C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl1.5H<sub>2</sub>Oとして) : C 63.64, H 6.77, N 4.95 ; 実測値 : C 63.53, H 6.32, N 4.72。

40

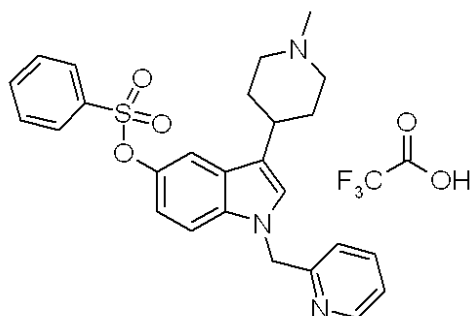
【0136】

#### 実施例 2 5

ベンゼンスルホン酸 1-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルトリフルオロ酢酸塩

50

## 【化 3 4】



10

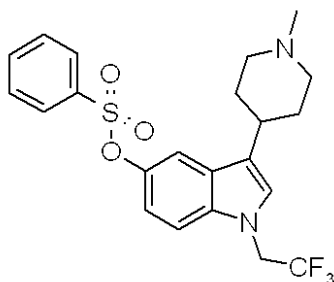
実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (0.20g、0.54ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL)、水素化カリウム (35% 油分散液 62mg、0.54ミリモル)、および塩化 2-ピコリル遊離塩基 (市販の塩化 2-ピコリル塩酸塩 443mg、2.7ミリモルの SCX 精製によって得たもの) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液を使って、標題化合物の遊離塩基 28mg (11%) を無色の薄膜として得た。その薄膜を逆相 HPLC でさらに精製することにより、対応するトリフルオロ酢酸塩 25mg (71%) を白色薄膜状固体として得た。MS (APCI):  $m/e$  462.1 ( $M+1$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.54 (dd, 1H,  $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$ ), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.97 (s, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.97 (br d, 2H,  $J = 12.0\text{Hz}$ ), 2.66 (tt, 1H,  $J = 11.8, 3.6\text{Hz}$ ), 2.35 (s, 3H), 2.11 (td, 2H,  $J = 12.0, 1.2\text{Hz}$ ), 1.92 (br d, 2H,  $J = 13.2\text{Hz}$ ), 1.74 (qd, 2H,  $J = 12.4, 3.2\text{Hz}$ )。 20

## 【0 1 3 7】

## 製造例 2 6

ベンゼンスルホン酸 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

## 【化 3 5】



30

実施例 1 と同様の方法により、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (435mg、1.17ミリモル)、ジメチルホルムアミド (10mL)、水素化ナトリウム (60% 油分散液 47mg、1.17ミリモル)、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (273mg、1.17ミリモル) を使って、213mg (40%) の標題化合物を白色固体として得た。mp = 126 ~ 129。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.86-7.78 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H,  $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 4.52 (q, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 2.94 (br d, 2H,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 2.61 (tt, 1H,  $J = 12.0, 3.6\text{Hz}$ ), 2.33 (s, 3H), 2.08 (td, 2H,  $J = 11.6, 2.0\text{Hz}$ ), 1.88 (br d, 2H,  $J = 13.2\text{Hz}$ ), 1.70 (qd, 2H,  $J = 12.4, 3.4\text{Hz}$ )。MS (APCI):  $m/e$  453.1 ( $M+1$ )。計算値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として): C 58.40, H 5.12, N 6.19; 実測値: C 58.00, H 5.05, N 6.02。 40

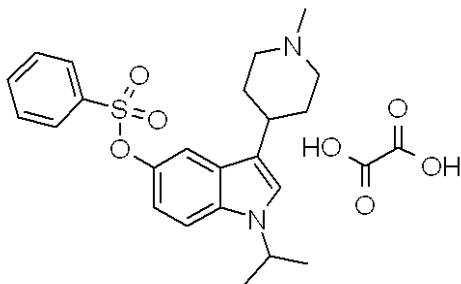
## 【0 1 3 8】

## 実施例 2 7

ベンゼンスルホン酸 1-イソプロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

50

## 【化 3 6】



10

0 で攪拌したトルエン-4-スルホン酸イソプロピルエステル (1.45g、6.7ミリモル) のジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (250mg、0.67ミリモル) を加えた。次に、その冷反応混合物を水素化ナトリウム (60% 油分散液 30mg、0.74ミリモル) で一度に処理したところ、溶液が明黄色に変化した後、緑色に変化した。その混合物をメタノール (20mL) で希釈し、10g SCX カラムに直接のせた。メタノールで十分に洗浄した後、カラムをジクロロメタンと 2N アンモニア・メタノール溶液の 9:1 混合液で溶出させた。溶出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルでさらに精製した。ジクロロメタンとメタノールの 9:1 混合液で溶出させることにより、標題化合物の遊離塩基 171mg (61%) をオフホワイト色泡状物として得た。その泡状物を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (37.3mg、0.41ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理した。直ちに沈殿が生じた。その沈殿物を濾過し、乾燥することにより、標題のシュウ酸塩 186mg (89%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 103 ~ 107 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.86-7.79 (m, 2H), 7.77 (br t, 1H, J = 7.6Hz), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.33 (br s, 1H), 7.11 (br d, 1H, J = 2.0Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 9.2, 2.0Hz), 4.63 (7重線, 1H, J = 6.8Hz), 3.36 (br d, 2H, J = 10.8Hz), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.36 (d, 6H, J = 6.4 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>): m/e 413.1 (M+1)。計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>0.8H<sub>2</sub>O として): C 58.08, H 6.16, N 5.42; 実測値: C 58.14, H 5.86, N 5.56。

20

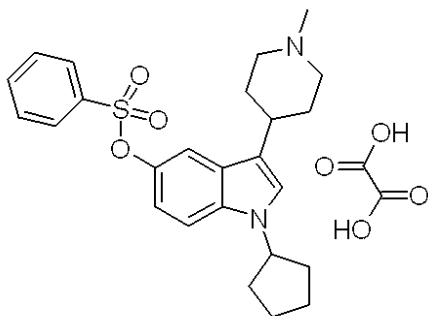
## 【 0 1 3 9 】

30

## 実施例 2 8

ベンゼンスルホン酸 1-シクロペンチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

## 【化 3 7】



40

実施例 2 7 と同様の方法により、トルエン-4-スルホン酸シクロペンチルエステル (1.95g、8.1ミリモル)、ジメチルホルムアミド (20mL)、実施例 3 4 または 4 5 で得たベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (250mg、0.67ミリモル)、水素化ナトリウム (60% 油分散液 36mg、0.89ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基 158mg (44%) を白色ゴム質として得た。そのゴム質を酢酸エチル (10mL) に溶解し、シュウ酸 (32.4mg、0.36ミリモル、酢酸エチル 10mL に溶解) で処理したところ、直ちに沈殿が生じた。その沈殿物の濾過および乾燥により、標題のシュウ酸塩 16

50

2mg (85%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 202 ~ 205 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) : 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.41 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2Hz), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.38 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 11.2Hz), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.68-1.56 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) : m/e 439.1 (M+1)。計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として) : C 61.35, H 6.10, N 5.30 ; 実測値 : C 61.30, H 6.16, N 5.02。

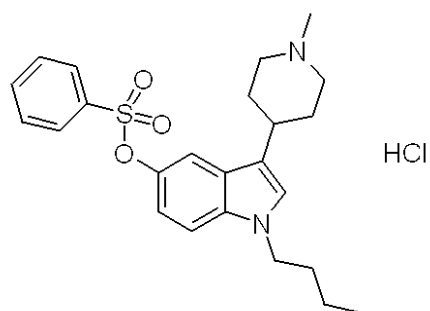
【 0 1 4 0 】

#### 実施例 2 9

ベンゼンスルホン酸1-ブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエ  
ステル塩酸塩

10

【 化 3 8 】



20

実施例 1 7 で得たベンゼンスルホン酸1-ブチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルのシュウ酸塩 (0.25g) をメタノール (25mL) に溶解し、2g SCXカラムに直接のせた。メタノールで十分に洗浄した後、カラムをジクロロメタンと2Nアンモニア・メタノール溶液の2 : 1混合液で溶出させた。溶出液を減圧下で濃縮することにより、対応する遊離塩基204mgを金色油状物として得た。その油状物をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (25.6mg、0.47ミリモル、メタノール10mLに溶解) で処理した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、残渣を最小量のジエチルエーテル-アセトニトリルで摩砕した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩183mg (82%) を白色固体として得た。mp = 169 ~ 172 。MS (APCI) : m/e 427.2 (M+1)。計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO.2H<sub>2</sub>Oとして) : C 61.77, H 6.78, N 6.00 ; 実測値 : C 61.72, H 6.52, N 5.92。

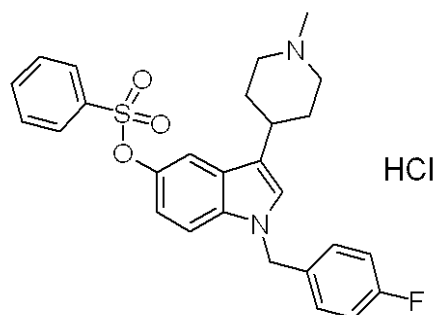
30

【 0 1 4 1 】

#### 実施例 3 0

ベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【 化 3 9 】



40

実施例 1 8 で得たベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルのシュウ酸塩 (0.30g) をメタノール (25mL) に溶解し、2g SCXカラムに直接のせた。メタノールで十分に洗浄した後、カラムをジクロロメタンと2Nアンモニア・メタノール溶液の2 : 1混合液で溶出させた。溶出液を減圧下で濃縮

50

することにより、対応する遊離塩基244mgを金色油状物として得た。その油状物をメタノール（10mL）に溶解し、塩化アンモニウム（27.2mg、0.51ミリモル、メタノール10mLに溶解）で処理した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、残渣を最小量のジエチルエーテルで摩擦した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩226mg（86%）を白色固体として得た。mp = 169 ~ 172 。MS（APCI）：m/e 479.2（M+1）。計算値（C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO.8H<sub>2</sub>O）：C 61.25, H 5.63, N 5.29；実測値：C 61.20, H 5.42, N 5.68。

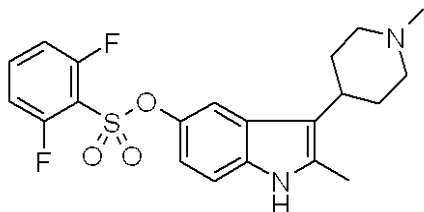
【0142】

#### 実施例 3 1

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)1H-インドール-5-イルエステル

10

【化40】



THF（12mL）および1M水酸化ナトリウム（4.09mL）に溶解した2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール（4.05ミリモル、0.989g）を塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸（4.46ミリモル、0.948g）で処理した。室温で1時間攪拌した後、反応系を水（25mL）で希釈し、酢酸エチル（25mL×3）で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮することにより、泡状物を得た。遊離のアミンを塩酸塩に変換した。塩化アセチル（約1.2等量）をエタノールの冷溶液（0 ）に加えた。約5分間攪拌した後、その溶液を遊離アミンのエタノール溶液に加えた。得られた二相溶液を減圧下で濃縮して泡状物を得た。その泡状物をアセトンに溶解して、結晶を生成させ、それを濾過によって集めることにより、1.12g（60%）の標題化合物を得た。mp = 138 （分解）。質量スペクトル（イオンスプレー）：m/z = 420（M-1）。計算値（C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・HCl・0.2H<sub>2</sub>O・0.6C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Oとして）：C, 55.28；H, 5.49；N, 5.66；実測値：C, 55.42；H, 5.46；N, 5.30。

20

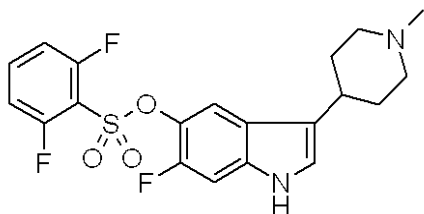
【0143】

30

#### 実施例 3 2

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化41】



40

実施例 3 1 と同様の方法により、0.2N水酸化ナトリウム（2.4ミリモル、12.2mL）、塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸（2.9ミリモル、0.625g）、THF（7.7mL）中の6-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール（2.4ミリモル、0.608g）を使用した。単離した粗生成物を順相シリカゲルラジアルクロマトグラフィー（4mmプレート）にかけ、10mL/分の9：1塩化メチレン：2Mアンモニア・メタノール溶液で溶出させた。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。標題化合物を塩化メチレンから結晶化させることにより、0.282g（27%）の標題化合物を得た。mp = 202 。質量スペクトル（イオンスプレー）：m/z = 425（M+1）。<sup>1</sup>H NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：11.10（s, 1H），7.91（m, 1H），7.40（m, 2H），7.26-7.16（m, 3H），2.78（m, 2H），2.52（m, 1H），2.20（s

50

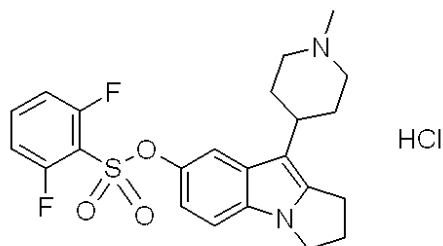
, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 2H)。計算値 ( $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3S$ として) : C, 56.12; H, 4.57; N, 6.54; 実測値 : C, 56.13; H, 4.56; N, 6.48。

【0144】

#### 実施例 3 3

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-イルエステル塩酸塩

【化42】



10

実施例 3 1 と同様の方法により、NaOH (6.5mL、1.3ミリモル、0.2 N) 中の9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-6-オール (270mg、1.0ミリモル)、THF (3.0mL) および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニルを使って、粗製残渣を得た。その粗製残渣をPCTLC (シリカゲルGFローター、95 : 5  $CHCl_3$  : 2M  $NH_3 \cdot MeOH$  溶液) で精製し、EtOAc 中で塩酸塩を形成させることにより、388mg (81%) の標題化合物を白色粉末として得た。mp = 149 (相転移) および229。MS (ES+) : m/e 447.1 (M+1)。計算値 ( $C_{23}H_{24}F_2N_2O_3S \cdot HCl$ として) : C, 57.20; H, 5.22; N, 5.80; 実測値 : C, 56.90; H, 5.07; N, 5.74。

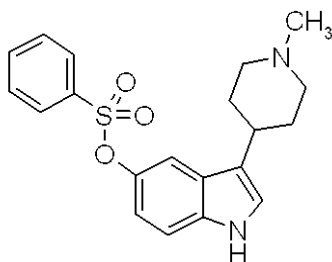
20

【0145】

#### 実施例 3 4

ベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化43】



30

実施例 3 1 と同様の方法により、塩化ベンゼンスルホニル (280  $\mu$ L、2.2ミリモル)、0.2 N水酸化ナトリウム (10mL、2.0ミリモル) およびTHF (6mL) 中の3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (418mg、1.8ミリモル) を使って、650mgのオフホワイト色固体を得た。粗生成物を酢酸エチルから再結晶することにより、505mg (75%) の黄褐色針状物を得た。mp = 192 ~ 194。MS(m/e) : 370 (M+)。計算値 ( $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ として) : C, 64.84; H, 5.99; N, 7.56; 実測値 : C, 64.92; H, 6.19; N, 7.67。

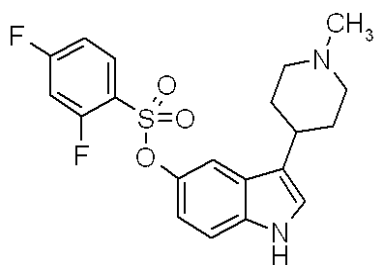
40

【0146】

#### 実施例 3 5

2,4-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化44】



実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル (463mg、2.2 ミリモル) を使用し、これを 0.2N 水酸化ナトリウム (10mL、2.0 ミリモル) および THF (5mL) に溶解した 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (418mg、1.8 ミリモル) に添加することにより、735mg の生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から再結晶することにより、680mg (92%) のオフホワイト色結晶を得た。mp = 163 ~ 164 。MS(m/e) : 406 ( $M^+$ )。計算値 ( $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3S$  として) : C, 59.10 ; H, 4.96 ; N, 6.89 ; 実測値 : C, 58.86 ; H, 4.94 ; N, 6.95。

10

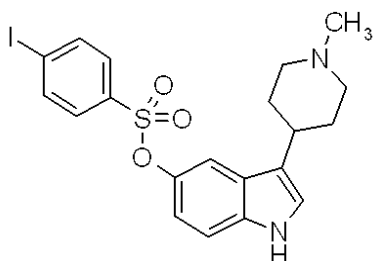
【 0 1 4 7 】

実施例 3 6

4-ヨードベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエス  
テル

【 化 4 5 】

20



実施例 3 1 と同様の方法により、THF (4mL) 中の塩化 4-ヨードベンゼンスルホニル (347mg、1.15 ミリモル)、0.2N 水酸化ナトリウム (5.2mL、1.05 ミリモル) および THF (4mL) 中の 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (220mg、0.96 ミリモル) を使って、470mg のオフホワイト色固体を得た。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から再結晶することにより、404mg (85%) の黄褐色結晶を得た。mp = 174 ~ 176 。MS(m/e) : 495 ( $M-1$ )。計算値 ( $C_{20}H_{21}IN_2O_3S$  として) : C, 48.40 ; H, 4.26 ; N, 5.64 ; 実測値 : C, 48.74 ; H, 4.20 ; N, 5.59。

30

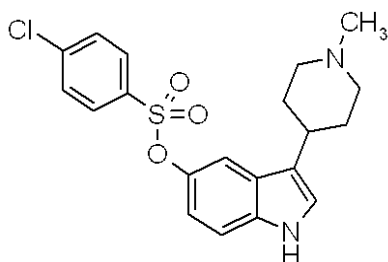
【 0 1 4 8 】

実施例 3 7

4-クロロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエス  
テル

【 化 4 6 】

40



実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 4-クロロベンゼンスルホニル (242mg、1.15 ミリモル) および 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (220mg、0.96

50

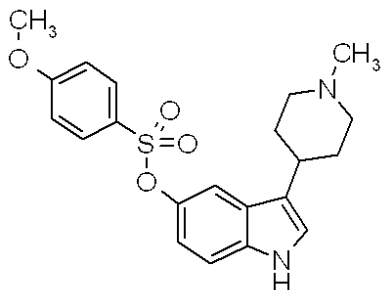
ミリモル)、0.2N水酸化ナトリウム(5.5mL、1.1ミリモル)を使って、380mgの白色固体を得た。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から再結晶することにより、300mg(78%)の標題化合物をオフホワイト色粉末として得た。mp = 182 ~ 183.5。MS(m/e): 404 ( $M^+$ )。計算値( $C_{20}H_{21}ClN_2O_3S$ として): C, 59.33; H, 5.23; N, 6.92; 実測値: C, 59.24; H, 5.22; N, 6.90。

【0149】

#### 実施例 3 8

#### 4-メトキシベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 4 7】



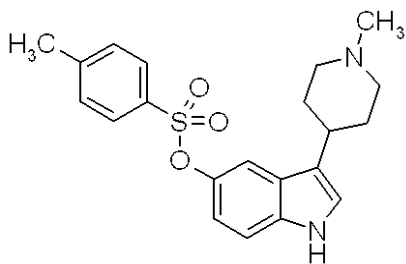
実施例 3 1 と同様の方法により、塩化4-メトキシベンゼンスルホンル(248mg、1.2ミリモル)および3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール(230mg、1.0ミリモル)、0.2N水酸化ナトリウム(5.5mL、1.1ミリモル)を使って、225mgの粗生成物を得た。その粗生成物を酢酸エチルから再結晶することにより、195mg(49%)の標題化合物を白色粉末として得た。mp = 186 ~ 187。MS(m/e): 400 ( $M^+$ )。計算値( $C_{21}H_{24}N_2O_4S$ として): C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99; 実測値: C, 63.10; H, 6.18; N, 7.04。

【0150】

#### 実施例 3 9

#### 4-メチルフェニルスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 4 8】



実施例 3 1 と同様の方法により、塩化4-メチルベンゼンスルホンル(228mg、1.2ミリモル)および3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール(230mg、1.0ミリモル)、0.2N水酸化ナトリウム(5.5mL、1.1ミリモル)を使って、400mgの粗生成物を得た。その粗生成物を酢酸エチルから再結晶することにより、305mg(79%)の白色粉末を得た。mp = 186 ~ 187。MS(m/e): 384 ( $M^+$ )。計算値( $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ として): C, 65.60; H, 6.29; N, 7.29; 実測値: C, 65.50; H, 6.35; N, 7.23。

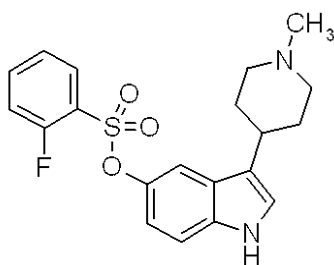
【0151】

#### 実施例 4 0

#### 2-フルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 4 9】





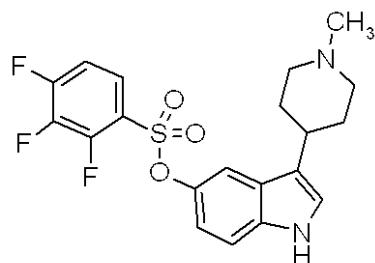
実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 2-フルオロベンゼンスルホニル (234mg、1.2ミリモル) を、0.2N 水酸化ナトリウム (5.5mL、1.1ミリモル) および THF (5mL) に溶解した 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (231mg、1.0ミリモル) に滴下することにより、448mg の標題化合物を結晶性固体として得た。その生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から再結晶することにより、320mg (82%) の標題化合物をオフホワイト色粉末として得た。mp = 180 ~ 182 。MS(m/e) : 389 (M+1)。計算値 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として) : C, 61.84 ; H, 5.45 ; N, 7.21 ; 実測値 : C, 61.83 ; H, 5.57 ; N, 7.26。

【 0 1 5 2 】

#### 実施例 4 1

2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【 化 5 0 】



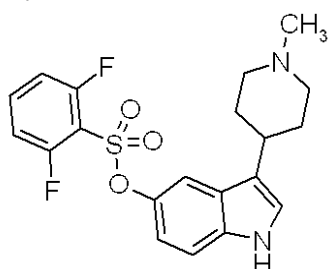
実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホニル (280mg、1.2ミリモル) および 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (231mg、1.0ミリモル) および 0.2N 水酸化ナトリウム (5.5mL、1.1ミリモル) を使って、449mg の紫色泡状物を得た。粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (シリカゲル、2000ミクロンローター、100/10 塩化メチレン/メタノール、次いで 100/10/0.5 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム) で精製することにより、418mg (98%) の均一な生成物を得た。生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から結晶化させることにより、280mg の標題化合物を白色粉末として得た。mp = 160 ~ 162 。MS(m/e) : 424 (M+)。計算値 (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として) : C, 56.60 ; H, 4.51 ; N, 6.60 ; 実測値 : C, 56.53 ; H, 4.78 ; N, 6.51。

【 0 1 5 3 】

#### 実施例 4 2

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【 化 5 1 】



実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (256mg、1.2 ミリモル) および 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (231mg、1.0 ミリモル) および 0.2N 水酸化ナトリウム (5.5mL、1.1 ミリモル) を使って、400mg (98 %) の標題化合物をオフホワイト色粉末として得た。生成物を酢酸エチル/メタノール/ヘキサン類から再結晶した。mp = 214 ~ 215 。MS(m/e) : 407 (M+1)。計算値 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として) : C, 59.10 ; H, 4.96 ; N, 6.89 ; 実測値 : C, 59.07 ; H, 5.16 ; N, 6.73。

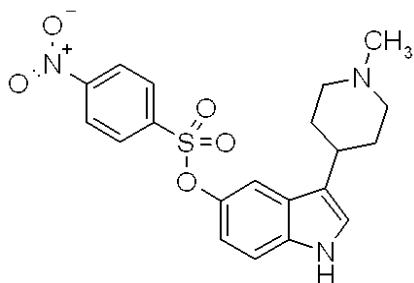
【 0 1 5 4 】

#### 実施例 4 3

4-ニトロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

10

【 化 5 2 】



実施例 3 1 と同様の方法により、塩化 4-ニトロベンゼンスルホニル (997mg、4.05 ミリモル) を使用し、これを 0.2N 水酸化ナトリウム (18.6mL、3.7 ミリモル) および THF (20mL) 中の 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (777mg、3.4 ミリモル) の混合物に加えることにより、1.4g の橙色泡状物を得た。その生成物を酢酸エチル/ヘキサン類から結晶化させることにより、485mg (35 %) の橙色粉末を得た。母液をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5% , 7% 2M アンモニア・メタノール溶液 / 塩化メチレン) で精製することにより、800mg (57 %) の標題化合物を黄色泡状物として得た。mp = 171 ~ 172 。MS(m/e) : 416 (M+1), 414 (M-1)。計算値 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S として) : C, 57.82 ; H, 5.09 ; N, 10.11 ; 実測値 : C, 57.35 ; H, 4.96 ; N, 9.88。

20

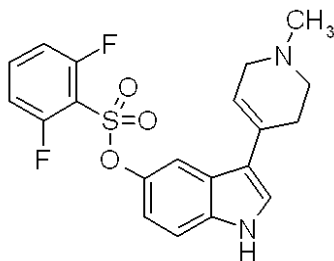
【 0 1 5 5 】

#### 実施例 4 4

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

30

【 化 5 3 】



40

実施例 3 1 と同様の方法により、THF (5mL) 中の塩化 2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (380mg、1.79 ミリモル) を使用し、これを 0.2N 水酸化ナトリウム (8.2mL、1.64 ミリモル) 中の 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (340mg、1.49 ミリモル) と THF (5mL) との混合物に加えることにより、170mg (28 %) の均一な生成物を黄褐色固体として得た。その生成物を酢酸エチルから結晶化させることにより、96mg (16 %) の標題化合物を黄色粉末として得た。mp = 183 (分解)。MS(m/e) : 405 (M+1), 403 (M-1)。計算値 (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として) : C, 59.40 ; H, 4.49 ; N, 6.93 ; 実測値 : C, 59.22 ; H, 4.24 ; N, 6.65。

【 0 1 5 6 】

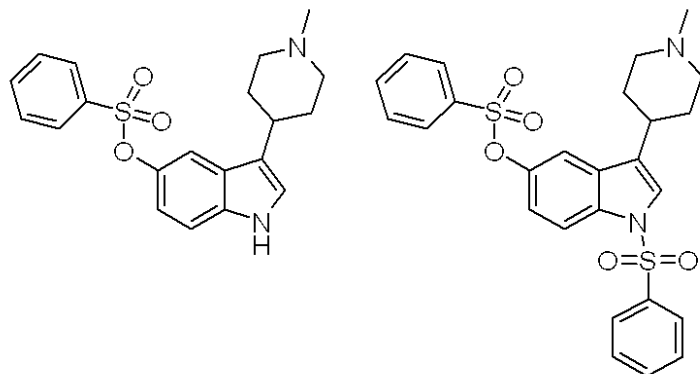
50

## 実施例 4 5

ベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル および

ベンゼンスルホン酸 1-ベンゼンスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

## 【化 5 4】



10

窒素下に 0 で攪拌した 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (4.75g、20.6ミリモル) のジメチルホルムアミド (25mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油分散液 0.83g、20.6ミリモル) を一度に加えた。緑色の溶液が茶色に変化した。0 で 30 分間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル (2.63mL、20.6ミリモル) を一度に加え、反応が完了するまで反応混合物を攪拌しておいた。その溶液を水 (125mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (125mL × 4) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルでさらに精製した。ジクロロメタンと 2N アンモニア・メタノール溶液の 9:1 混合液で溶出させることにより、5.40g (70%) のベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルを黄褐色固体として得た。mp = 189 ~ 194 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 10.97 (br s, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.88 (d, 1H, J = 1.2Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6Hz), 2.77 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (br t, 2H, J = 11.2Hz), 1.67 (br d, 2H, J = 12.0Hz), 1.58-1.44 (m, 2H)。MS(ES+) : m/e 371.0 (M+1)。

20

30

## 【0 1 5 7】

副生成物としてベンゼンスルホン酸 1-ベンゼンスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルも得られた。クロマトグラフィーにより、290mg (3%) の上記化合物を金色油状物として得た。その油状物のメタノール (10mL) 溶液を塩化アンモニウム (30.3mg、0.56ミリモル、メタノール 10mL に溶解) で処理した。減圧下で濃縮した後、最小量のジエチルエーテル中で摩砕し、濾過し、得られた沈殿物を乾燥することにより、272mg (87%) のベンゼンスルホン酸 1-ベンゼンスルホニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルを黄褐色固体として得た。mp = 123 ~ 127 。MS (ES+) : m/e 511.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 7.98-7.92 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 2H), 2.77 (br d, 2H, J = 10.8Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (br t, 2H, J = 10.8Hz), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H)。計算値 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>HCl1.5H<sub>2</sub>O として) : C 54.39, H 5.26, N 4.88, Cl 6.17; 実測値 : C 54.21, H 4.93; N 5.06; Cl 6.38。

40

## 【0 1 5 8】

## 実施例 4 6

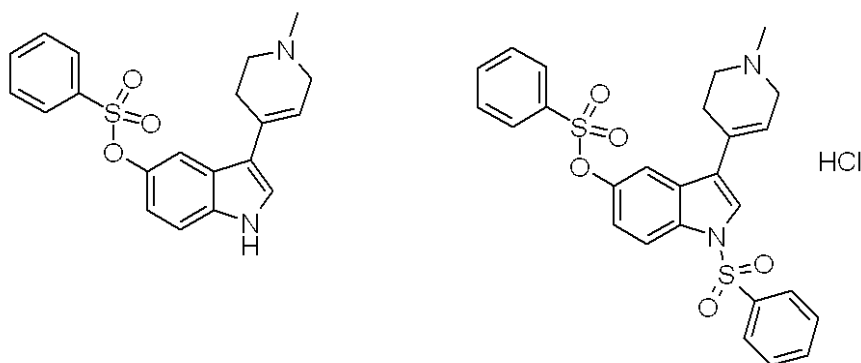
ベンゼンスルホン酸 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル および

ベンゼンスルホン酸 1-(ベンゼンスルホニル)酸 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジ

50

ン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化 5 5】



10

実施例 4 5 と同様の方法により、ジメチルホルムアミド (20mL) 中の 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (1.25g、5.47ミリモル)、水素化ナトリウム (60%油分散液 0.22g、5.47ミリモル)、および塩化ベンゼンスルホン (699 $\mu$ L、5.47ミリモル) を使って、700mg (35%) のベンゼンスルホン酸 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルを黄褐色固体として得た。mp = 186 ~ 190 。 MS (APCI) : m/e 369.3 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 11.32 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.77 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.41 (d, 1H, J = 2.4Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 5.60 (br s, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.49 (br t, 2H, J = 5.6Hz), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

20

【 0 1 5 9】

クロマトグラフィーによって 450mg (16%) のベンゼンスルホン酸 1-ベンゼンスルホン-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩を金色油状物として単離し、これをメタノール (10mL) に溶解して塩化アンモニウム (65.3mg、1.22ミリモル、メタノール 10mL の溶液として添加) で処理した。その溶液を減圧下で濃縮し、残渣を最小量のジエチルエーテル中で摩砕した。次に、上清を分離し、沈殿物を乾燥することにより、270mg (56%) のベンゼンスルホン酸 1-ベンゼンスルホン-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩を白色固体として得た。mp = 257 ~ 260 。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 10.62 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4Hz), 5.93 (br s, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.82 (s, 3H)。 IR (KBr) : 3431, 3145, 2671, 2539, 1583, 1577, 1455, 1448, 1351, 1195, 1175, 1166 cm<sup>-1</sup>。 MS (APCI) : m/e 509.4 (M+1)。計算値 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>0.9HCl0.1H<sub>2</sub>O) : C 57.49, H 4.66, N 5.16 ; 実測値 : C 57.85, H 4.73, N 5.30。

30

【 0 1 6 0】

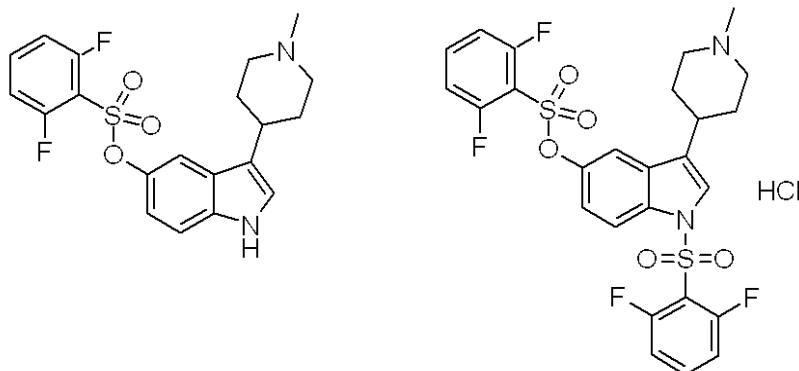
実施例 4 7

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル および

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1-(2,6-ジフルオロベンゼンスルホン-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化 5 6】

40



10

実施例 4 5 と同様の方法により、ジメチルホルムアミド (40mL) 中の 3-(1-メチルピリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (1.50g、6.5ミリモル)、水素化ナトリウム (60% 油分散液 0.29g、7.2ミリモル)、塩化 2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (1.52g、7.2ミリモル) を使って、1.35g (51%) の 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルをオフホワイト色固体として得た。mp = 235 ~ 238 。MS (ES+) : m/e 407.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 11.04 (br s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 8.8, 1.8Hz), 2.78 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (br t, 2H, J = 11.8Hz), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H)。

20

## 【 0 1 6 1 】

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1-(2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルも得た。クロマトグラフィーにより、236mg (6%) の上記化合物を黄色固体として得た。その遊離塩基をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (21.6mg、0.41ミリモル、メタノール 10mL に溶解) で処理した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、残渣を最小量のジエチルエーテルで摩砕した。沈殿物の濾過および乾燥により、219mg (87%) の 2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1-(2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルをオフホワイト色固体として得た。mp 95 ~ 98 。MS (ES+) : m/e 583.0 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>) : 7.96-7.84 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.10 (br d, 1H, J = 8.8Hz), 3.40-3.22 (br m, 2H, H<sub>2</sub>O と一部重複), 3.04-2.82 (br m, 3H), 2.68 (br s, 3H), 2.00-1.78 (br m, 4H)。計算値 (C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>HClO.6H<sub>2</sub>O) : C 49.58, H 3.87, N 4.44, Cl 5.62 ; 実測値 : C 49.58, H 3.76, N 4.51, Cl 5.48。

30

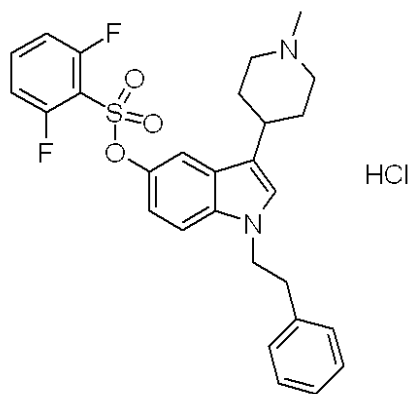
## 【 0 1 6 2 】

## 実施例 4 8

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

## 【 化 5 7 】

40



10

室温で撹拌した1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (175mg、0.52ミリモル) および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (133mg、0.58ミリモル) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、2,6-ルチジン (134mL、1.16ミリモル) を滴下した。反応混合物を室温で72時間撹拌した後、メタノール (15mL) で希釈し、それを5g SCXカラムに直接のせた。メタノールで十分に洗浄した後、カラムをジクロロメタンと2Nアンモニア・メタノール溶液の9:1混合液で溶出させた。溶出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルで精製した。ジクロロメタンとメタノールの9:1混合液で溶出させることにより、所期の化合物の遊離塩基191mg (64%) を黄褐色ゴム質として得た。そのゴム質を分取用逆相HPLCでさらに精製することにより、標題の塩酸塩156mg (44%) をオフホワイト色固体として得た。mp = 209 ~ 212 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10.55 (br s, 1H), 7.95-7.82 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 6H), 6.76 (br d, 1H, J = 8.4Hz), 4.29 (t, 2H, J = 7.4Hz), 3.41 (br d, 2H, J = 12.4Hz), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 7.0Hz), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H)。MS (APCI): m/e 511.2 (M+1)。計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHClO.6H<sub>2</sub>Oとして): C 60.39, H 5.28, N 5.03; 実測値: C 60.43, H 5.41, N 5.14。

20

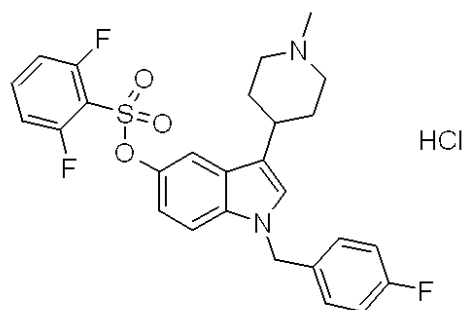
【0163】

## 実施例 49

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

30

【化58】



40

実施例 48 と同様の方法により、1-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (325mg、0.96ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL) 中の塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (306mg、1.44ミリモル) を使用し、2,6-ルチジン (335mL、2.88ミリモル) を滴下して、323mg (65%) の生成物を得た。この生成物から対応する塩酸塩303mg (93%) を白色固体として得た。mp = 114 ~ 118 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, dmso-d<sub>6</sub>): 10.43 (br s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6Hz), 5.31 (s, 2H), 3.42 (br d, 2H, J = 11.2Hz), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.03-1.80 (m, 4H)。MS (ES+): m/e 515.1 (M+1)。計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl1.5H<sub>2</sub>Oとして):

50

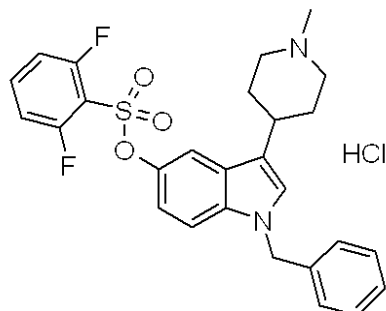
C 56.20, H 4.89, N 4.85; 実測値: C 56.11, H 4.53, N 4.64。

【0164】

#### 実施例 50

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化59】



10

実施例 48 と同様の方法により、1-ベンジル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (320mg、1.0ミリモル)、テトラヒドロフラン (20mL) 中の塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (234mg、1.1ミリモル)、2,6-ルチジン (255 $\mu$ L、2.2ミリモル) を使って、所期の化合物の遊離塩基382mg (77%) を無色の油状物として得た。この油状物の一部 (182mg) をメタノール (10mL) に溶解し、塩化アンモニウム (19.6mg、0.37ミリモル、メタノール10mLに溶解) で処理した。得られた溶液を超音波浴に5分間入れた後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をジエチルエーテルで摩砕した。沈殿物の濾過および乾燥により、標題の塩酸塩160mg (82%) を白色固体として得た。mp = 225 ~ 227 $^{\circ}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, dms $o$ - $d_6$ ): 7.93-7.82 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.30-7.12 (m, 5H), 6.78 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0Hz), 5.33 (s, 2H), 3.42-3.24 (m, 2H, H $_2$ Oと一部重複), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H)。MS (ES $^{+}$ ): m/e 496.9 (M+1)。計算値 (C $_{27}$ H $_{26}$ F $_2$ N $_2$ O $_3$ SHCl): C 60.84, H 5.11, N 5.26; 実測値: C 60.69, H 5.00, N 5.26。

20

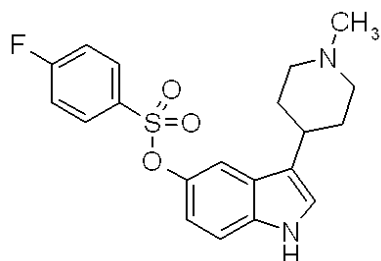
【0165】

30

#### 実施例 51

4-フルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化60】



40

THF (5mL) および DMF (5mL) に溶解した 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (500mg、2.2ミリモル) および トリエチルアミン (333 $\mu$ L、2.4ミリモル) に、塩化4-フルオロベンゼンスルホニル (465mg、2.4ミリモル) を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、酢酸エチルで希釈した。希釈した反応混合物を冷0.2N NaOH、冷水、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na $_2$ SO $_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、白色泡状物を得た。その泡状物を酢酸エチルから結晶化させて、360mgの白色粉末を得た。母液をラジアルクロマトグラフィー (シリカゲル、2000ミクロンローター、5%メタノールおよび0.5%水酸化アンモニウム/塩化メチレン、次に10%

50

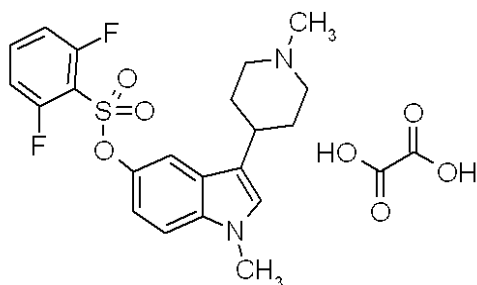
メタノールおよび0.5%水酸化アンモニウム/塩化メチレン)で精製することにより、総収量297mg(78%)の透明な油状物を得た。その油状物を酢酸エチル/ヘキサン類から結晶化させることにより、白色粉末を得た。mp = 170 ~ 172 。MS(m/e) : 388 (M<sup>+</sup>)。計算値(C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sとして) : C, 61.84 ; H, 5.45 ; N, 7.21 ; 実測値 : C, 62.13 ; H, 5.58 ; N, 7.25。

【0166】

#### 実施例 5 2

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化61】



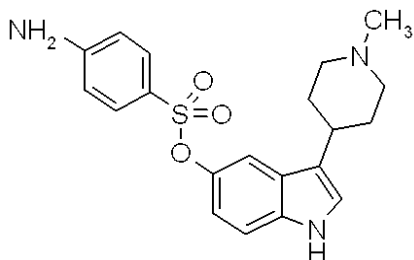
塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸(312mg、1.47ミリモル)の塩化メチレン(2mL)溶液を、テトラヒドロフラン(10mL)、塩化メチレン(2mL)およびDMF(6mL)に溶解した1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール(327mg、1.34ミリモル)およびトリエチルアミン(226μL、1.6ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を水、食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、550mgの白色固体を得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5%、10% 2Mアンモニア・メタノール溶液/塩化メチレン)で精製することにより、均一な標題化合物440mg(78%)を白色泡状物として得た。その生成物をシュウ酸塩として酢酸エチルから結晶化させることにより、白色粉末を得た。mp = 195 ~ 198 (分解)。MS(m/e) : 421 (M+1)。計算値(C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として) : C, 54.11 ; H, 4.74 ; N, 5.49 ; 実測値 : C, 53.86 ; H, 4.62 ; N, 5.29。

【0167】

#### 実施例 5 3

4-アミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化62】



エタノール(100mL)中の4-ニトロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル(800mg、1.92ミリモル)と5%パラジウム-炭素(230mg)との混合物を、大気圧、周囲温度で、1時間水素添加した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、10, 11, 12, 15% 2Mアンモニア・メタノール溶液/塩化メチレン)で精製することにより、均一な生成物580mg(78%)を黄色油状物として得た。この油状物は静置すると結晶化した。mp = 217 ~ 219 (分解)。MS(m/e) : 386 (M+1), 384 (M-1)。計算値(C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sとして) : C, 62.3



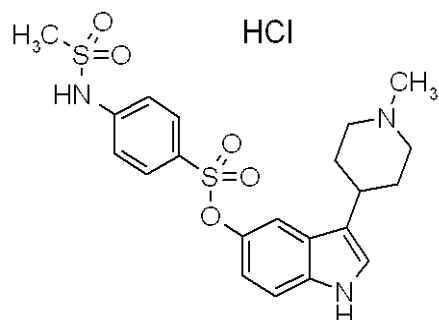
2; H, 6.01; N, 10.90; 実測値: C, 62.30; H, 5.91; N, 10.69。

【0168】

#### 実施例 5 4

4-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化63】



10

塩化メチルスルホニル (130  $\mu$ L、1.68ミリモル) を、4-アミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (480mg、1.25ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (434  $\mu$ L、2.49ミリモル) のTHF (20mL) 溶液に滴下し、周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を5 で18時間保存した。そのTHF溶液を、生成した黄色ガラス質からデカントした。黄色ガラス質を酢酸エチルおよび水に溶解した。酢酸エチル層は未反応の出発物質を含み、これを乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、330mgの4-アミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルを得た。水層を1N NaOHで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、79mgの粗生成物を得た。その粗生成物をラジアルクロマトグラフィー (シリカゲル、1000ミクロンローター、5%-20%メタノール/1%水酸化アンモニウム/塩化メチレン) で精製することにより、均一な生成物51mg (8.8%) を透明な泡状物として得た。回収された4-アミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (330mg、0.86ミリモル) およびピリジン (76  $\mu$ L、0.94ミリモル) の塩化メチレン (10mL) およびジメチルホルムアミド (2mL) の溶液に、塩化メチルスルホニル (73  $\mu$ L、0.94ミリモル) を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物を減圧下でシリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5%-15%2Mアンモニア・メタノール溶液/塩化メチレン) で精製することにより、210mgの黄色固体を得た。この生成物をラジアルクロマトグラフィー (シリカゲル、2000ミクロンローター、10%メタノール/1%水酸化アンモニウム/塩化メチレン) で再精製することにより、均一な生成物62mg (16%) を黄色薄膜として得た。生成物 (4-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル) の両方のロットを合わせ、塩酸塩として酢酸エチルから結晶化させることにより、91mgの標題化合物を白色粉末として得た。mp = 238 (分解)。MS(m/e): 464 (M+1), 462 (M-1)。計算値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$  として): C, 50.44; H, 5.24; N, 8.40; 実測値: C, 50.04; H, 5.18; N, 8.19。

20

30

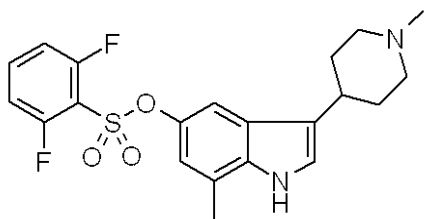
40

【0169】

#### 実施例 5 5

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化64】



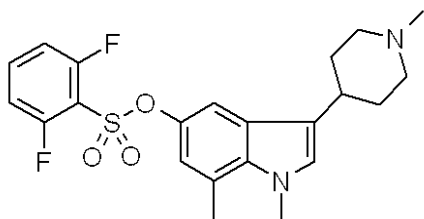
実施例 3 1 と同様の方法により、テトラヒドロフラン (10mL) 中の 7-メチル-3-(1-メチル  
 ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-オール (3.1ミリモル、0.756g)、テトラヒドロフ  
 ラン (10mL)、0.2N 水酸化ナトリウム (3.1ミリモル、15.5mL) および塩化 2,6-ジフルオ  
 10  
 ロベンゼンスルホン酸の部分塩 (fractional salt) として得た。その物質をメタノールに  
 溶解し、5N 水酸化ナトリウム (1等量) を加えた。次に、その混合物を Mega Bond Elute S  
 CX カラムにかけた。カラムを 1 カラム体積の塩化メチレン、メタノール、3:1 塩化メチレ  
 ン:メタノールで処理した。生成物を 3:1 塩化メチレン:2M アンモニウム・メタノール  
 溶液で溶出させた。標題化合物を含む画分を減圧下で濃縮して油状物とした。その油状物  
 をジエチルエーテルに溶解した後、冷凍庫 (約 -4 ) に入れた。得られた結晶を濾過によ  
 って集めることにより、0.296g の標題化合物を得た。濾液を減圧下で濃縮し、再び上述の  
 SCX クロマトグラフィーにかけた。新たに 0.313g の物質が集まった。合計 0.609g (47%)  
 20  
 の標題化合物が単離された。MS (イオンスプレー):  $m/z = 421 (M+1)$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.  
 04 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.16 (1H), 6.88 (1H), 6.69 (1H), 2.78 (m  
 , 2H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5  
 1 (m, 2H)。計算値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として): C, 59.99; H, 5.27; N, 6.66; 実測値: C,  
 59.96; H, 5.21; N, 6.65。

【 0 1 7 0 】

#### 実施例 5 6

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-イ  
 ンドール-5-イルエステル

【 化 6 5 】



室温の THF (5.0mL) に懸濁した 1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロ  
 キシ-1H-インドール (1.0等量, 1.98ミリモル、0.511g) に 60% 水素化ナトリウム (1.2等  
 量、2.37ミリモル、0.095g) を加えた。5分間攪拌した後、塩化 2,6-ジフルオロベンゼン  
 スルホン酸 (1.1等量、2.18ミリモル、0.384g) を加えた。反応系を室温で 3 時間攪拌した  
 40  
 。反応系を水 (25mL) および 1N 水酸化ナトリウム (2mL) で処理した後、酢酸エチル (25m  
 L x 2) で抽出した。有機相を合わせ、水 (25mL) で洗浄し、次に食塩水 (25mL) で洗浄し  
 、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物とした。この物質をラジ  
 アルクロマトグラフィー (4mm プレート) にかけて、9:1 クロロホルム:2M アンモニア・  
 メタノール溶液で溶出させた。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、油状物を  
 得た。標題化合物をジエチルエーテルから結晶化させることにより、0.592g (59%) の標  
 題化合物を得た。mp = 139 。質量スペクトル (イオンスプレー):  $m/z = 439 (M+1)$ 。 $^1\text{H}$  NMR  
 ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.95-7.85 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.20\text{Hz}$ ,  
 1H), 6.64 (d,  $J = 1.46\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50-2.4  
 0 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 50

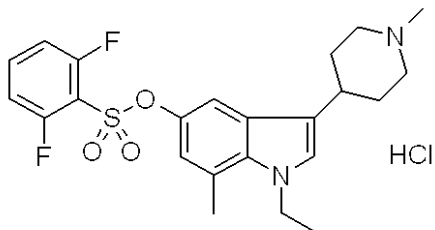
1H), 1.44 (m, 1H)。計算値 ( $C_{22}H_{26}N_2F_2O_3S$ として) : C, 60.89 ; H, 5.57 ; N, 6.45 ; 実測値 : C, 60.67 ; H, 5.64 ; N, 6.54。

【0171】

#### 実施例 5 7

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-エチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化66】



10

実施例 5 6 と同様の方法により、1-エチル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (2.22ミリモル、0.605g)、水素化ナトリウム (2.67ミリモル、0.107g)、および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 (2.44ミリモル、0.519g) を使って、遊離アミンを得て、それを塩酸塩に変換した。エタノールの冷溶液 (0 ) に塩化アセチル (約1.2等量) を加えた。約5分間攪拌した後、この溶液を上記遊離アミンのジエチルエーテル溶液に加えた。不溶物を濾過によって集めることにより、0.844g (78%) の標題化合物を得た。MS(イオンスプレー) :  $m/z = 449(M+1)$ 。  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.93-7.87 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 1.46Hz$ , 1H), 6.63 (d,  $J = 1.09Hz$ , 1H), 4.30 (q, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.14Hz$ , 3H)。計算値 ( $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S \cdot HCl$ として) : C, 56.96 ; H, 5.61 ; N, 5.78 ; 実測値 : C, 56.97 ; H, 5.70 ; N, 5.78。

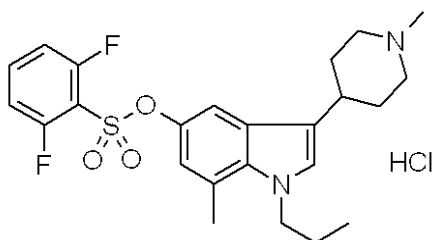
20

【0172】

#### 実施例 5 8

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-プロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化67】



30

実施例 5 6 と同様の方法により、1-プロピル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (0.619g)、水素化ナトリウム (2.59ミリモル、0.104g、60% 鉱油分散液)、および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸 (2.38ミリモル、0.505g) を使って、0.589g (55%) の遊離塩基を得て、それを塩酸塩に変換することにより、標題化合物を得た。MS(イオンスプレー) :  $m/z = 463(M+1)$ 。  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.97-7.87 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.78, 3.11Hz$ , 2H), 7.22 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.22 (t,  $J = 7.32Hz$ , 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.68 (q,  $J = 14.27, 7.32Hz$ , 2H), 0.84 (t,  $J = 7.51Hz$ , 3H)。計算値 ( $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S \cdot HCl$ として) : C, 57.77 ; H, 5.86 ; N, 5.61 ; 実測値 : C, 57.38 ; H, 5.79 ; N, 5.58。

40

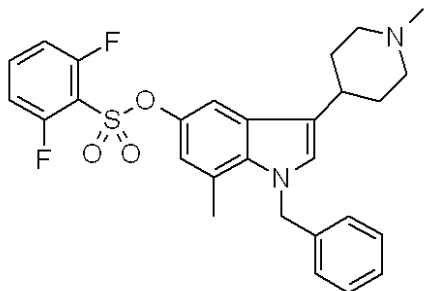
【0173】

50

## 実施例 5 9

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-ベンジル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 6 8】



10

実施例 5 6 と同様の方法により、THF (4.5mL) 中の1-ベンジル-7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (1.81ミリモル、0.604g)、水素化ナトリウム (2.17ミリモル、0.087g、60% 鉱油分散液)、および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (1.99ミリモル、0.422g) を使って、0.411g (45%) の標題化合物を得た。mp = 158。質量スペクトル(イオンスプレー) : m/z = 511(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.96-7.86 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 5.73, 3.48Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 4H), 6.94 (d, J = 2.20Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.59Hz, 2H), 6.62 (d, J = 1.87Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 0.3H<sub>2</sub>Oとして) : C, 65.17; H, 5.59; N, 5.43; 実測値 : C, 65.27; H, 5.47; N, 5.49。

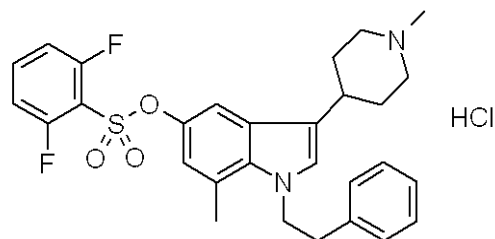
20

【0 1 7 4】

## 実施例 6 0

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸7-メチル-1-フェネチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル塩酸塩

【化 6 9】



30

実施例 5 6 と同様の方法により、THF (1.4mL) 中の7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-フェネチル-1H-インドール-5-オール (0.55ミリモル、0.190g)、水素化ナトリウム (0.65ミリモル、0.026g、60% 鉱油分散液)、および塩化2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル (0.60ミリモル、0.128g) を使って、0.136g (44%) の標題化合物を得た。MS(イオンスプレー) : m/z = 511(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.97-7.87 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.63 (d, J = 1.10Hz, 1H), 4.53 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H)。計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 1.9H<sub>2</sub>Oとして) : C, 61.73; H, 5.88; N, 5.14; 実測値 : C, 61.43; H, 5.51; N, 4.93。

40

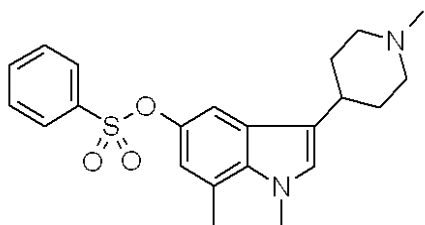
【0 1 7 5】

## 実施例 6 1

ベンゼンスルホン酸1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 7 0】

50



実施例 5 6 と同様の方法により、THF (5.0mL) 中の 1,7-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (1.98ミリモル、0.511g)、水素化ナトリウム (2.37ミリモル、0.095g、60% 鉱油分散液)、および塩化ベンゼンスルホニル (2.18ミリモル、0.384g) を使って、0.501g (64%) を得た。ms(イオンスプレー) :  $m/z = 399$  (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.85-7.77 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 2.56\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J = 1.83\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82-2.72 (bd, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (tt,  $J = 3.72\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)。計算値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として) : C, 66.31; H, 6.58; N, 7.03; 実測値 : C, 66.18; H, 6.58; N, 7.08。

10

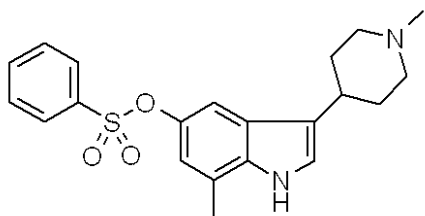
【0176】

実施例 6 2

ベンゼンスルホン酸 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

20

【化 7 1】



室温の THF (6.4mL) に懸濁した 1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (2.52ミリモル、0.616g) に、60% 水素化ナトリウム (3.03ミリモル、0.121g) を加えた。15分間攪拌した後、塩化ベンゼンスルホニル (2.77ミリモル、0.490g) を加えた。反応系を室温で 24時間攪拌した。次に、反応系を酢酸エチル (25mL) で処理し、水 (25mL  $\times$  2) で洗浄し、次に食塩水 (25mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物を得た。その油状物を順相ラジアルクロマトグラフィー (4mmプレート) にかけて、9:1 クロロホルム : 2Mアンモニア・メタノール溶液で溶出させた。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して油状物を得た。その油状物をジエチルエーテルに溶解した。その溶液を -4℃ に冷却して、結晶を析出させた。結晶を濾過によって集めることにより、0.639g (66%) の標題化合物を得た。mp = 118℃。質量スペクトル(イオンスプレー) :  $m/z = 385$  (M)。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) : 7.85-7.77 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.12 (d,  $J = 2.20\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J = 2.20\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 1.46\text{Hz}$ , 1H), 2.77-2.68 (bd, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。計算値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として) : C, 65.60; H, 6.29; N, 7.29; 実測値 : C, 65.64; H, 6.45; N, 7.19。

30

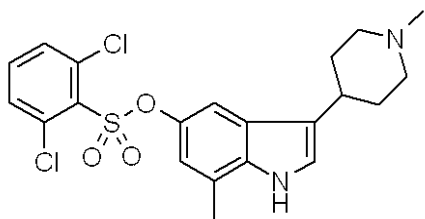
40

【0177】

実施例 6 3

2,6-ジクロロベンゼンスルホン酸 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化 7 2】



実施例 6 2 と同様の方法により、1-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール (2.54ミリモル、0.620g)、水素化ナトリウム (3.04ミリモル、0.122g、60% 鉱油分散液)、および塩化2,6-ジクロロベンゼンスルホニル (2.79ミリモル、0.685g) を使って、標題化合物を得た。この化合物は室温で結晶化して、0.845g (73%) の標題化合物が得られた。mp = 179 。MS(イオンスプレー) : m/z = 453(M), 455 (M+2)。<sup>1</sup>H NM R(DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.77-7.68 (m, 3H), 7.14 (d, J = 1.46Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.83Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.10Hz, 1H), 2.84-2.77 (bd, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H)。計算値 (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として) : C, 55.63; H, 4.89; N, 6.18; 実測値 : C, 55.48; H, 4.87; N, 6.12。

10

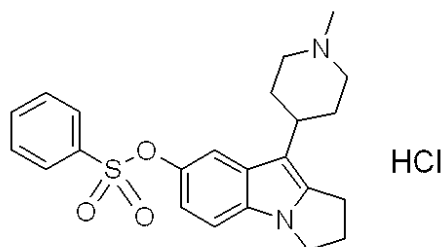
【0178】

実施例 6 4

ベンゼンスルホン酸9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-イルエステル塩酸塩

20

【化73】



実施例 3 1 と同様の方法により、9-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-7-オール (135mg、0.5ミリモル)、NaOH (3.25mL、0.65ミリモル、0.2N)、塩化ベンゼンスルホニル (99mg、0.564ミリモル)、およびTHF (1.5mL) を使って、粗生成物を得た。これをPCTLC (シリカゲルGFローター、95 : 5 CHCl<sub>3</sub> : 2M NH<sub>3</sub>・MeOH 溶液) で精製し、塩酸塩をEtOAc中で形成させることにより、196mg (88%) の標題化合物をオフホワイト色粉末として得た。mp = 202 ~ 204 。MS (ES+) : m/e 411.0 (M+1)。計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・HClとして) : C, 61.80; H, 6.09; N, 6.27; 実測値 : C, 61.49; H, 6.10; N, 6.27。

30

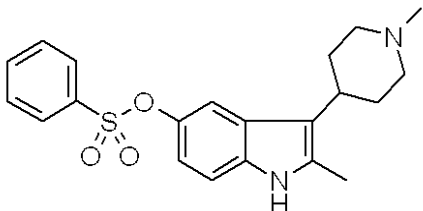
【0179】

実施例 6 5

ベンゼンスルホン酸2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

40

【化74】



実施例 3 1 と同様の方法により、2-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-ヒドロキシ

50

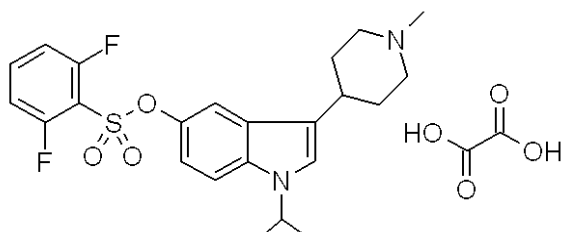
シ-1H-インドール (250mg、1.03ミリモル)、塩化ベンゼンスルホニル (0.22g、1.25ミリモル)、0.2N水酸化ナトリウムおよびTHF (2mL) を使って、96mg (24%) の標題化合物を得た。質量スペクトル (ES+) = 385.1。

【0180】

#### 実施例 6 6

2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸1-イソプロピル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化75】



10

実施例 2 7 と同様の方法により、2,6-ジフルオロベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (400mg、0.98ミリモル)、イソプロピルトシレート (2.11g、0.8ミリモル) およびジメチルホルムアミド (20mL) および水素化ナトリウム (60% 鉱油分散液、43mg、1.08ミリモル) を使って、標題化合物の遊離塩基 54mg (12%) を得て、これをシュウ酸塩 (58mg) に変換した。mp = 248 ~ 251 。

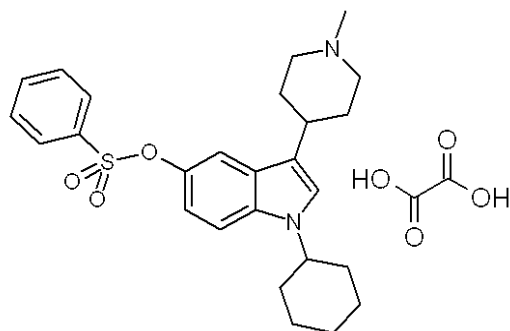
20

【0181】

#### 実施例 6 7

ベンゼンスルホン酸1-シクロヘキシル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルシュウ酸塩

【化76】



30

実施例 2 7 と同様の方法により、ベンゼンスルホン酸3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル (400mg、1.07ミリモル)、トルエン-4-スルホン酸シクロヘキシルエステル (2.75g、10.7ミリモル) およびジメチルホルムアミド (20mL) および水素化ナトリウム (60% 鉱油分散液、47mg、1.18ミリモル) を使って、標題化合物の遊離塩基 189mg (39%) を得て、これをシュウ酸塩 (110mg) に変換した。mp = 96 ~ 102 。

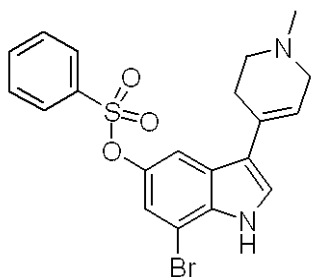
40

【0182】

#### 実施例 6 8

ベンゼンスルホン酸7-ブromo-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化77】



ベンゼンスルホン酸7-ブロモ-1H-インドール-5-イルエステルと1-メチル-4-ピペリドン（4等量）とを酢酸中で混合する。約75℃に加熱した後、2.0N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（3等量）を加える。約6時間後に、室温に冷却し、氷水中の水酸化アンモニウムの混合物に注ぎ込む。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮する。精製により、標題化合物を得る。

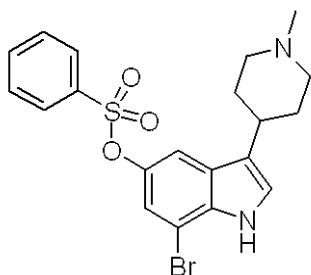
10

【0183】

実施例69

ベンゼンスルホン酸7-ブロモ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化78】



20

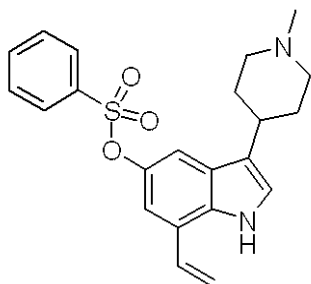
製造例20と同様の方法により、ベンゼンスルホン酸7-ブロモ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルを使って、標題化合物を得る。

【0184】

実施例70

ベンゼンスルホン酸7-ビニル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステル

【化79】



40

乾燥トルエン中のベンゼンスルホン酸7-ブロモ-3-(1-メチルピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イルエステルとPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（0.2等量）との混合物を脱気し、ビニルトリブチルスズ（1.1等量）で処理した。反応混合物を加熱還流する。5時間後に室温に冷却し、酢酸エチルに注ぎ込み、食塩水で洗浄し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮する。精製により、標題化合物を得る。

【0185】

本発明の化合物は、単独で投与するか、または医薬組成物の形で、すなわち、選択した化合物の溶解度および化学的性質、選択した投与経路ならびに通例の薬務に基づいて決定さ

50



れる比率および性質を持つ薬学的に許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせて投与することができる。本発明の化合物は、それ自体有効であるが、安定性、利便性、溶解度などの目的で、薬学的に許容できる塩の形で製剤化し、投与することもできる。実際には、式Ⅰの化合物は、通常は、医薬組成物の形で、すなわち薬学的に許容できる担体または希釈剤と混合して投与される。

【0186】

したがって本発明は、式Ⅰの化合物と薬学的に許容できる希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0187】

式Ⅰの化合物は様々な経路で投与することができる。本明細書に記載する障害を患っている患者の処置を行なうにあたって、式Ⅰの化合物を、例えば経口経路および非経口経路など、有効量の当該化合物を生物学的に利用できるようにする任意の形態または形式で投与することができる。例えば、式Ⅰの化合物は、経口投与、吸入による投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、経皮投与、鼻腔内投与、直腸投与、眼内投与、局所投与、舌下投与、口腔粘膜投与などの投与方法で投与することができる。本明細書に記載する障害の処置には、一般に経口投与が好ましい。

10

【0188】

製薬分野の当業者であれば、選択した化合物の特徴、処置すべき障害または状態、障害または状態の段階、および他の関連状況に応じて、適切な形態および投与形式を容易に選択することができる（「Remington's Pharmaceutical Sciences」第18版，Mack Publishing Co.(1990)）。

20

【0189】

本医薬組成物は薬学分野で周知の方法によって製造される。担体または賦形剤は、活性成分のビヒクルまたは媒質として役立ちうる固体、半固体、または液体物質であることができる。適切な担体または賦形剤は当技術分野では周知である。本医薬組成物は経口用途、吸入用途、非経口用途、または局所用途に適合させることができ、錠剤、カプセル剤、エアロゾル剤、吸入剤、坐剤、溶液剤、懸濁剤などの形で患者に投与することができる。

【0190】

本発明の化合物は、例えば不活性な希釈剤と共に、またはカプセル剤として、または錠剤に圧縮して、経口投与することができる。治療的経口投与の場合、化合物を賦形剤と混合して、錠剤、口中錠、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェハース、チューイングガムなどの形で使用することができる。これらの製剤は少なくとも4%の本発明化合物、活性成分を含むべきであるが、その割合は剤形によって異なり、一回量の重量の4%～約70%であることが便利だろう。組成物中に存在する化合物の量は、適切な投与量が得られるような量である。本発明の好ましい組成物および製剤は、当業者の手で決定することができる。

30

【0191】

錠剤、丸剤、カプセル剤、口中剤などは、以下に挙げる佐剤の1つまたは複数も含みうる：微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたは乳糖などの賦形剤、アルギン酸、Primogelまたはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotexなどの潤滑剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味料、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料などの香料。投薬単位剤形がカプセル剤である場合は、上述したタイプの物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは脂肪油などの液体担体を含んでもよい。さらに投薬単位剤形は、投薬単位の物理的形態を調整する他の様々な物質、例えばコーティングなどを含んでもよい。したがって、錠剤または丸剤は、糖、セラックまたは他のコーティング剤でコーティングすることができる。シロップ剤は、本化合物の他に、甘味料としてのショ糖、および一定の保存剤、色素および着色料ならびに香料を含むことができる。これらの様々な組成物の製造に使用される物質は、薬学的に純粋であり、使用する量で無毒であるべきである。

40

50

## 【0192】

治療的非経口投与の場合は、本発明の化合物を溶液または懸濁液に組み込むことができる。これらの製剤は典型的には少なくとも0.1%の本発明化合物を含むが、その割合は0.1~約90%の範囲で変えることができる。そのような組成物中に存在する式Iの化合物の量は、適切な投与量が得られるような量である。溶液剤または懸濁剤は、以下に挙げる佐剤の1つまたは複数も含みうる：注射用水、食塩溶液、不揮発油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの浸透圧調節剤。非経口製剤はガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または複数回投与用バイアルに封入することができる。好ましい組成物および製剤は、当業者の手で決定することができる。

10

## 【0193】

本発明の化合物は局所投与することもでき、そうする場合、担体は溶液、軟膏、またはゲル基材を含むとよい。基材は、例えば、以下に挙げる物質の1つまたは複数を含みうる：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、ミツロウ、鉱油、水およびアルコールなどの希釈剤、ならびに乳剤、および安定剤。局所製剤は、約0.1~約10% (w/v) (単位容積あたりの重量) の濃度の式Iの化合物またはその薬学的塩を含みうる。

## 【0194】

式Iの化合物は5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬である。さらにまた、式Iの化合物は、このセロトニン受容体の選択的拮抗薬でもある。そのような拮抗作用は下記の方法によって確認することができる。

20

## 【0195】

実施例 A5HT<sub>6</sub>結合検定法の説明

使用する検定緩衝液は50mMトリス-HCl (pH7.4)、120mM NaCl、5mM KCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTAである。使用する放射性リガンドは、New England Nuclear社の<sup>3</sup>H-LSD (カタログ番号NET638) (75.9Ci/ミリモル) である。使用する膜はReceptor Biologyから入手する (カタログ番号RB-HS6)。この膜は、ヒト5HT<sub>6</sub>受容体を発現させるHEK-293細胞由来の膜である。

30

## 【0196】

試験化合物は100% DMSO中の10mM原液として用意する。マルチドロップを使って96穴プレートで20  $\mu$ lの原液に180  $\mu$ lのDMSOを添加することにより、100% DMSO中に1mMになるように希釈する。次に、希釈剤として10% DMSOを使用して前記1mM液を希釈することにより、125  $\mu$ Mから1.25nMまで、1/2log刻みの11ポイントの濃度範囲とする。これはTECANロボットを使って行なう。最終DMSO濃度はこの段階で21.25%である。

## 【0197】

放射性リガンドを検定緩衝液で希釈して125nM溶液とし、膜の各バイアルを検定緩衝液で92mLまで希釈する。最終検定液量は、210  $\mu$ lの希釈した膜、20  $\mu$ lの化合物または総結合量測定用には21.25% DMSO、および20  $\mu$ lの希釈した放射性リガンドからなる250  $\mu$ lである。96穴Multimekピペッターを使って化合物を薬物希釈プレートからコーニング96穴検定プレートに移す。マルチドロップピペッターを使って放射性リガンドおよび膜を検定プレートを添加する。非特異的結合は、10  $\mu$ Mの最終セロトニン濃度を含むウェルで決定する。最終検定液量では、放射性リガンドは10nMであり、膜タンパク質は約25  $\mu$ g/ウェルである。最終薬物濃度範囲は、1/2log刻みで、10  $\mu$ Mから0.1nMまでである。この検定での最終DMSO濃度は1.7%である。

40

## 【0198】

薬物、膜およびリガンドの添加後に、プレートを室温で1時間インキュベートする。この間に、1ウェルあたり200  $\mu$ lの0.5% ポリエチレンジアミンを使って、96穴Milliporeフィル

50

タープレート (MAFBN0B50) を、少なくとも30分間浸漬する。

【0199】

その0.5% PEIをフィルタープレートウェルからTiterTek MAPアスピレーターを使って除去し、200  $\mu$ lのインキュベーション混合物を、混合後に、インキュベーションプレートからフィルタープレートに移す。この移動は96チップMultimekピペッターをつかって行なう。フィルタープレートへの移動後に、MAPアスピレーター上で1ウェルにつき220  $\mu$ lの冷緩衝液を使って、フィルタープレートを2回抽出、洗浄する。剥離式底部 (peel away bottoms) をフィルタープレートから取り除き、1ウェルにつき100  $\mu$ lのMicroscint 20シンチレーション液をマルチドロップを使って各ウェルに添加する。プレートを適当な保持具に入れ、室温で3時間放置し、Wallac MicrobetaカウンターまたはPackard Topcountで、 $^3\text{H}$ をカウントする。

10

【0200】

一態様として、本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体に関係する障害を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。したがって本発明では、当業者には理解されたとおり、本明細書に処置対象として記載する様々な障害、およびそのような拮抗薬によって処置することができる他の障害が予期される。

【0201】

特に、本発明の化合物は5-HT<sub>6</sub>受容体を拮抗する能力を持つので、本発明の化合物は認知障害、すなわち認知欠損を伴う障害の処置に有用であると理解される。5-HT<sub>6</sub>拮抗薬によって処置することができる多くの障害は、一般に受入れられている確立された分類によって知られているが、そうでないものもある。

20

【0202】

認知は複雑で現象であり、あまり明確には定義づけられていない場合もあるので、本発明によって処置される障害の一部は、十分には類別および分類されていない。しかし、認知が様々な「領域 (domain)」を含むことは広く認められている。これらの領域には、短期記憶、長期記憶、作業記憶、実行機能、および注意が含まれる。

【0203】

本発明によって処置することができる障害の多くは技術上一律には記載および分類されていないが、本発明の化合物は上記認知領域のいずれかまたは認知の他の側面の欠損を特徴とする障害の処置に有用であると理解される。したがって「認知障害」という用語は、例えば短期記憶、長期記憶、作業記憶、実行機能、および注意などを含む1つまたは複数の認知領域の欠損を特徴とする任意の障害を包含するものとする。

30

【0204】

本発明によって処置される認知障害の一つは、加齢性認知機能低下である。この障害は明確には定義されていないが、加齢に伴う認知領域の機能低下、特に記憶領域および注意領域の機能低下を含む。もう一つの障害は軽度認知障害である。この障害も技術上明確には定義されていないが、認知領域の機能低下を伴い、これが表す患者群の大部分は初期アルツハイマー病を持つと考えられる。また、脳卒中、虚血、低酸素、炎症、および感染過程などを含む多種多様な傷害は、本発明によって処置することができる認知欠損を、後遺症として引き起こしうる。

40

【0205】

5-HT<sub>6</sub>拮抗薬によって処置することができる障害が一般に受入れられている確立した分類によって知られている場合、これらの分類は様々な情報源に見いだすことができる。例えば、現時点では、「精神疾患の診断・統計マニュアル」(DSM-IV (商標)) (1994, 米国精神医学会, ワシントンD.C.) の第4版に、本明細書に記載する障害の多くを同定するための診断ツールが記載されている。また、第10回改訂国際疾病分類 (ICD-10) では、本明細書に記載する障害の多くが分類されている。本明細書に記載する障害には、DSM-IVおよびICD-10に記載されているものを含めて、異なる命名法、疾病分類、および分類体系が存在すること、そして用語および分類体系が医科学の進歩と共に進化することは、当業者には理解されるだろう。

50

## 【0206】

一態様として、本発明は、加齢性認知障害、軽度認知障害、気分障害（うつ病、躁病、双極性障害を含む）、精神病（特に統合失調症）、不安（特に全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を含む）、特発性および薬物誘発性パーキンソン病、てんかん、痙攣、偏頭痛（片側頭痛を含む）、物質離脱（オピエート、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン類、コカイン、鎮静剤、催眠薬などの物質を含む）、睡眠障害（ナルコレプシーを含む）、注意欠陥/多動障害、行為障害、学習障害、痴呆（アルツハイマー病およびAIDS誘発性痴呆を含む）、ハンチントン舞蹈病、心臓バイパス手術、心臓移植術、脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、および低血糖性ニューロン損傷に続発する認知欠損、血管性痴呆、多発梗塞性痴呆、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症から選択される障害を処置する方法であって、その必要がある患者に有効量の式Ⅰの化合物を投与することを含む方法を提供する。すなわち本発明は、5-HT<sub>6</sub>受容体と関係する障害を処置するための、式Ⅰの化合物またはその医薬組成物の使用をもたらす。

10

## 【0207】

「処置」および「処置する」という用語は、本明細書に記載する5-HT<sub>6</sub>受容体関連障害のそれぞれに關係する認知欠損の改善を包含するものと理解される。また、当業者は、有効量の式Ⅰの化合物を使って、現にそれらの障害を患っている患者を処置することによって、またはそのような障害に罹りやすいと考えられる患者を予防的に処置することによって、それらの障害に影響を及ぼすことができると理解される。したがって「処置」および「処置する」という用語は、本明細書に記載する障害の進行の減速、中断、抑止、制御または停止が起こりうる全てのプロセスを表すものとするが、これらの用語は必ずしも全ての症状の完全な排除を示すわけではなく、また、そのような障害の予防的処置を包含するものとする。例えば本発明は、特に、統合失調症、脳卒中、アルツハイマー病、および本明細書に記載する他の障害に關係する認知欠損の処置を包含する。したがって、本発明は、本明細書に記載する障害の補助的処置を包含すると理解される。より具体的に述べると、式Ⅰの化合物は、定型および非定型抗精神病薬との併用による統合失調症の処置に、またmGluR作用薬、NMDA拮抗薬、IL1~6阻害剤などの様々な薬剤との併用による脳卒中の処置に、またコリンエステラーゼ阻害剤を含むコリン作用薬およびアミロイドタンパク質プロセッシングを阻害する化合物との併用によるアルツハイマー病の処置に有用である。

20

30

## 【0208】

本明細書で使用する「患者」という用語は、5-HT<sub>6</sub>受容体に關係する1つまたは複数の障害に患う哺乳動物などの温血動物を表す。モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、およびヒトは、この用語の意味に包含される動物の例であると理解される。また本発明は、特に5-HT<sub>6</sub>受容体の拮抗薬に關すると理解される。

## 【0209】

本明細書で使用する、式Ⅰの化合物の「有効量」という用語は、本明細書に記載する障害を処置するのに有効な量、すなわち投与量を表す。

## 【0210】

当業者である担当診断医は、通常の技術を利用して、類似する状況で得られる結果を観察することにより、有効量を容易に決定することができる。式Ⅰの化合物の有効量、用量を決定する際には、例えば以下に挙げるような数多くの因子が、担当診断医によって考慮される：投与しようとする式Ⅰの化合物、他の治療法を併用する場合はその治療法、哺乳動物の種、その大きさ、年齢および一般健康状態、関与する障害、その障害の関与の度合いまたは重症度、患者個体の反応、投与方法、投与する製剤の生物学的利用性、選択した用法、他の併用薬の使用、および他の関連状況。

40

## 【0211】

式Ⅰの化合物の有効量は、1日あたり体重1キログラムあたり約0.1ミリグラム（約0.1mg/kg/日）～約100mg/kg/日の範囲で変動すると予想される。好ましい量は、当業者の手で決定することができる。

50

## 【0212】

本発明によって処置される障害のうち、いくつかは特に好ましい。

## 【0213】

好ましい態様として、本発明は、認知障害を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の請求項1の化合物を投与することを含む方法を提供する。

## 【0214】

もう一つの好ましい態様として、本発明は、アルツハイマー病を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

## 【0215】

好ましい態様として、本発明は、統合失調症を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。 10

## 【0216】

「精神疾患の診断・統計マニュアル」(DSM-IV(商標))(1994, 米国精神医学会, ワシントンD.C.)の第4版には、統合失調症および関連障害を含む診断ツールが記載されている。

## 【0217】

好ましい態様として、本発明は、片頭痛を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の式Iの化合物またはその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

## 【0218】

利用できる診断ツール源の一つ「Dorland's Medical Dictionary」(第23版, 1982, W.B.Saunders Company, ペンシルバニア州フィラデルフィア)では、片頭痛は、通常側頭部および片側に発生し、しばしば過敏、悪心、嘔吐、便秘または下痢および羞明を伴う周期性頭痛の症候群であると定義されている。本明細書で使用する「片頭痛」という用語には、側頭部および片側のこれら周期性頭痛に関係する過敏、悪心、嘔吐、便秘または下痢、羞明および他の付随症状を包含する。片頭痛を含む神経障害および精神障害には、異なる命名法、疾病分類、および分類体系が存在すること、そしてこれらの体系が医科学の進歩と共に進化することは、当業者には理解されるだろう。 20

## 【0219】

好ましい態様として、本発明は、全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を含む不安障害を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。 30

## 【0220】

現時点では、「精神疾患の診断・統計マニュアル」(DSM-IV(商標))(1994, 米国精神医学会, ワシントンD.C.)の第4版に、不安および関連障害を含む診断ツールが記載されている。これらには、広場恐怖を伴うまたは広場恐怖を伴わないパニック障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖、特定の恐怖症、社会恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般身体疾患による不安障害、物質誘発性不安障害および特定不能の不安障害が含まれる。本明細書で使用する「不安」という用語は、DSM-IVに記載されているこれらの不安障害および関連障害の処置を包含する。神経障害および精神障害、そして特に不安には、異なる命名法、疾病分類、および分類体系が存在すること、そしてこれらの体系が医科学の進歩と共に進化することは、当業者には理解されるだろう。したがって「不安」という用語は、他の診断ソースに記載されている同様の障害を包含するものとする。 40

## 【0221】

本明細書に記載する疾患については多くの前臨床実験動物モデルが記載されている。

## 【0222】

実施例 B硬膜タンパク質管外溢出の動物モデル

Harlan Sprague-Dawleyラット(250~350g)をナトリウムペントバルビタールの腹腔内投与(65mg/kg)によって麻酔し、定位固定装置(David Kopf Instruments)に入れ、切歯 50

バー (incisor bar) を -3.5mm に設定した。正中矢状頭皮切開後に、2対の左右対称の穴を頭蓋骨に開けた (ブレグマに対して後方に6mm、側方に2.0および4.0mm)。先端以外を絶縁したステンレス鋼刺激電極対 (Rhodes Medical Systems, Inc) を、穴を通して両半球に9mmの深さまで沈めた。

#### 【0223】

大腿静脈を露出し、ある用量の試験化合物を1mL/kgの投与液量で静脈内 (i.v.) 注射するか、あるいは試験化合物を2mL/kgの液量で胃管栄養法により経口 (p.o.) 投与した。i.v. 注射の約8分後に、用量50mg/kgのエバンスブルー (蛍光色素) も静脈内注射した。エバンスブルーは血中のタンパク質と複合体を形成し、タンパク質管外溢出のマーカーとして機能した。試験化合物注射の正確に10分後に、モデル273ポテンシオスタット/ガルバノスタット (EG&G Princeton Applied Research) を使って左三叉神経節を1.0mAの電流強度 (5Hz、持続時間4ミリ秒) で3分間刺激した。

10

#### 【0224】

刺激の15分後に、動物を屠殺し、40mLの食塩水を使って放血した。硬膜の収集が容易になるように、頭蓋骨の頂部を取り除いた。膜試料を両半球から取り出し、水ですすぎ、顕微鏡スライド上に平たく広げた。乾燥したら、組織を70%グリセロール/水溶液のカバースリップで覆った。

#### 【0225】

格子モノクロメーターおよび分光光度計を装着した蛍光顕微鏡 (Zeiss) を使って、各試料中のエバンスブルー色素の量を定量した。約535nmの励起波長を利用し、600nmで発光強度を決定した。顕微鏡にはモーター駆動ステージを装着し、パーソナルコンピュータとも接続した。これにより、コンピュータ制御でステージを移動させながら、各硬膜試料上の25点 (500mm刻み) で蛍光測定することが容易になった。測定値の平均および標準偏差をコンピュータによって決定した。

20

#### 【0226】

三叉神経節の電気刺激によって誘発される管外溢出は同側性効果だった (すなわち三叉神経節を刺激した側の硬膜だけで起こる)。そのため、他方の (刺激されていない) 硬膜を対照として使用することができる。無刺激側硬膜における管外溢出の量に対する刺激側硬膜における管外溢出の量の比を計算した。食塩水だけを投与した対照動物は約1.9の比を与えた。これに対し、刺激側硬膜における管外溢出を効果的に防止する化合物は、約1.0

30

#### 【0227】

恐怖増強驚愕反応 (fear potentiated startle response) モデルは不安のモデルとして広く使用されており、これを使って本化合物を評価することができる (Davis, *Psychopharmacol.*, 62: 1 (1979); Davis, *Behav. Neurosci.*, 100: 814 (1986); Davis, *Tr. Pharmacol. Sci.*, 13: 35 (1992))。

#### 【0228】

##### 実施例 C

##### 恐怖増強驚愕パラダイム

体重325~400gの雄Sprague-DawleyラットをHarlan Sprague-Dawley, Inc. (インディアナ州カンバーランド) から購入し、試験に先立って1週間の馴化期間を設けた。ラットは餌および水を自由に摂取させ、午前6:00から午後6:00まで点灯する12時間の明暗周期で、個別に収容した。実施例16の化合物を5%エタノール、0.5%CMC、0.5%Tween 80および99%水の懸濁液中に調製した。2S-2-アミノ-2-(1S,2S-2-カルボキシシクロプロパン-1-イル)-3-(キサンチン-9-イル)プロピオン酸を滅菌水中に調製した。対照ラットには各ビヒクルを投与した。

40

#### 【0229】

恐怖増強驚愕パラダイムは連続する3日間にわたって行なわれる。3日間はいずれも、試験開始前の5分間の適応期間から始まる。1日目 (ベースライン驚愕) は、適応期間後に、動物に30回の120dB聴覚ノイズを与える。条件付けを開始する前に、平均驚愕強度 ( $V_{max}$ )

50

を使って、動物を類似する平均値を持つ群に割り当てる。2日目は動物の条件付けから構成される。各動物には、0.5mAのショックを500ミリ秒間与え、それに先だってショックの持続時間中も光が残留するように5秒間の光提示を行なう。光およびショックの提示は10回行なう。3日目は、試験前に薬物投与を行なう試験試行である。条件付けの24時間後に、驚愕試験セッションを行なう。光を伴わない10回の音響驚愕(120dB)をセッションの最初に提示する。その後、ランダムなノイズのみの試行20回とランダムな光提示後のノイズの試行20回とを行なう。最初の10試行を除外し、各試行タイプについて驚愕反応強度を各動物について平均する。データを光+ノイズとノイズだけとの差として表す。驚愕反応強度の差はJMP統計ソフトウェアにより一元配置ANOVA(分散分析、t-検定)を使って解析した。群間差は $p < 0.05$ で有意であるとみなした。

10

#### 【0230】

放射状迷路モデルは認知のモデルとして使用することができ、これを使って本化合物を評価することができる。

#### 【0231】

##### 実施例 D

##### 放射状迷路

遅延非見本合わせ課題は、記憶保持に対する薬物の効果を調べるために(Pussinen, R.およびSirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179(1999); Staubli, U.ら *Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781(1994))、8方向放射状迷路で使用されている。

#### 【0232】

よく訓練されたラットに、ランダムに選択された迷路のアーム4本から、報酬用の餌を取得させた(サンプリング期)。しばらくしてから、ラットを8本の開いたアームに相対させ、先に侵入して餌を得たアームを記憶していてそれを避ける能力について試験した。サンプリングセッション中に餌を入れておいたアームへの再侵入は参照記憶エラーとして数え、記憶保持セッション中に2回以上同じアームに侵入した場合を作業記憶エラーとして数えた。記憶保持試験中になされる総(参照記憶+作業記憶)エラー数は、遅延期間が長引くに連れて増加する。例えば若い雄ラットは、1分の遅延時間で0.66(+0.4)回のエラーをし、1時間の遅延時間では2(+0.5)回のエラーをし、7時間の遅延時間では3.95(+0.2)回のエラーをする(本研究室での観察結果)。

20

#### 【0233】

雄Sprague-Dawleyラットを、12時間の明暗周期(午前6時に点灯)で個別に収容し、飼育した。ラットには自由に水を摂取させ、Purina Lab Chowの補足的給餌により、自由摂食重量の85%に保った。

30

#### 【0234】

ラットをまず、8本のアームの各末端に置いた餌を探るように訓練した。連続する3日間で、ラットがエラー(すなわち1セッション中に2回以上同じアームに入ること)を3回以上しないという基準に到達したら、1分の遅延時間を、第4アーム選択と第5アーム選択の間においた。この訓練により、ラットは、薬物投与を受ける前に、この課題の手順を十分に熟知することが保証される。遅延課題で安定した成績が得られるようになったら(すなわち連続する3日間で2回以上のエラーを起こさなくなったら)、7時間の遅延期間を使って、薬物およびビヒクル試験を開始する。各ラット毎に毎日一組の新しいアームに餌を置き、遅延期間中に迷路を十分に清掃した。

40

#### 【0235】

サンプリングセッション中は、各ラットを中央プラットフォームに置き、迷路の8本のアームへの侵入路を全て遮断しておいた。8本のアームのうち4本をランダムに選択し、そこに餌を置いた。餌を置いたアームのゲートを上げ、5分間にわたって、4本のアームの各末端に置かれた餌をラットに取得させた。ラットが餌を取得したら直ちに取出して、賦形剤または様々な用量の化合物を投与し、元のカゴに戻した。7時間後(記憶保持セッション)に、8本のアームへの進入路を全て遮断した状態の中央プラットフォーム上にラットを戻した。先のサンプリングセッション中に餌を置いた4本のアームに餌を置き、8本のア

50

ーム全てのゲートを上げた。残っている4つの餌を、5分間にわたって、ラットに取得させた。餌の入っていないアームへの侵入または先に侵入したアームへの再侵入はエラーとして数えた。有意性 ( $p < 0.05$ ) は、反復測定ANOVAに続いて、対照との比較に関するダネット検定を行なうことにより決定した。

#### 【0236】

試験化合物を標準物質と比較するために、スコポラミンおよびタクリンを、サンプリング期直後に皮下投与した。既知の健忘薬であるスコポラミンの効果は3時間の遅延期間後に試験し、アルツハイマー病の処置に使用されるコリンエステラーゼ阻害剤であるタクリンの効果は6時間の遅延期間後に試験した。スコポラミンは3時間の遅延期間後の記憶保持を用量依存的に破壊した。タクリンは、6時間の遅延期間後の記憶保持を10mg/kgで有意に改善したが、3mg/kgでは有意に改善しなかった。

10

#### 【0237】

##### 実施例 E

##### 放射状迷路における習得 8方向放射状迷路習得

アルツハイマー病 (AD) 総体症状の顕著な初期特徴は、陳述記憶の著しい欠損である (R. W. Parks, R.F. ZecおよびR.S. Wilson編「Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias」ニューヨーク: オクスフォード大学出版局, p. 3-80 (1993))。

#### 【0238】

疾患が進行するにつれて他の認知領域も著しく冒されるようになる。脳領域の中でADの進行初期に冒されるのは、陳述記憶にとって不可欠な神経基盤である海馬である (West M.J., Coleman P.D., Flood D.G.およびTroncoso J.C.「通常の老化とアルツハイマー病における海馬ニューロン喪失パターンの相違 (Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease)」*Lancet*, 344: 769-772 (1994))。動物モデルにおける海馬機能の評価にしばしば使用される行動試験の一つは8方向放射状迷路である (Olton D.S.「行動薬理学の道具としての放射状迷路 (The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology)」*Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986))。

20

#### 【0239】

海馬の損傷または薬学的遮断はこの課題の遂行を阻害する。さらにまた、老齢の動物は、この課題では一般に能力の不足を示す (Porsolt R.D., Roux S.およびWettstein J.G.「痴呆の動物モデル (Animal models of dementia)」*Drug Development Research*, 35: 214-229(1995))。

30

#### 【0240】

空間学習と記憶に関するこの試験では、空腹のラットを迷路の中心部に置き、各通路アームの先端に置かれた餌を求めて迷路上をあちこち移動させる。このタイプの迷路では、ラットは、立ち入ったアームには戻らないウィン-シフト (win-shift) 戦略を学習する。したがって最も効率の採餌戦略は、各アームに一度ずつ立ち入ることである。4日間の実験の1日目は迷路に関する知識がラットにないので、このタイプの迷路は一般学習プロセスにも利用することができる。

#### 【0241】

雄Sprague Dawley (登録商標) ラットが到着したらすぐに、規則的な照明周期の飼育室で個別に収容し、試験に先立って少なくとも4日間は馴化させた。実験中は各ラットを目標体重の85%まで減量させて、それを維持した。適正な体重は、年齢とラットの毎日の体重測定値との組合せに基づいて、実験用飼料の配分を調節することによって維持した。

40

#### 【0242】

個々のラットを迷路の中央部に置き、ギロチン式ドアを全て上げて、迷路の全ての領域に自由に侵入できるようにすることによって、セッションを開始した。餌ホッパーを8本の通路アームのそれぞれの末端に設置し、各餌ホッパーには餌ペレットを1つだけ入れておいた。毎日のセッションは、ラットが8つの餌ホッパーの全てに到達するか、ラットが制限時間 (1日目は15分、2~4日目は5分) を超えたときに終了した。アーム侵入の回数を記

50



録した。エラーは、アーム侵入を繰り返した場合またはセッション期間中にアームに立ち入ることができなかった場合として数えた。1日目に少なくとも1本のアーム、2日目に少なくとも2本のアーム、そして3日目および4日目に少なくとも4本のアームに立ち入ることができなかったラットは、この試験から除外した。

【0243】

各ラットをビヒクル群または薬物群に疑似ランダムに割り当て、実験期間中は常に同じ処置を施した。ビヒクルは滅菌水中の5%アカシアからなった。注射は毎日の各セッションの20～30分前に皮下に行なった。

【0244】

この習得課題では、ビヒクル処置動物が、1日目に関係づけられたエラー回数と比較して、迷路学習の有意な習得を一貫して示すということはない。迷路学習の習得を促進する化合物では、その効果がしばしば訓練4日目まで観察されないことを、本発明者らは見いだした。したがって結果は、処置群間の4日目のエラー総数から構成された。

## 【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  
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/060871 A2

(51) International Patent Classification: C07D  
(21) International Application Number: PCT/US02/00502  
(22) International Filing Date: 17 January 2002 (17.01.2002)  
(25) Filing Language: English  
(26) Publication Language: English  
(30) Priority Data: 60/264,996 30 January 2001 (30.01.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FILLA, Sandra, Ann** [US/US]; 1680 Williamsburg Lane, Franklin, IN 46131 (US). **FLAUGH, Michael, Edward** [US/US]; 9224 Kinlock Drive, Indianapolis, IN 46256 (US). **GILLIG, James, Ronald** [US/US]; 3634 Toronto Court, Indianapolis, IN 46268 (US). **HEINZ, Lawrence, Joseph** [US/US]; 212 Pawn Court, Plushboro, IN 46167 (US). **KRUSHINSKI, Joseph, Herman, Junior** [US/US]; 6915 Windhammer Drive, Brownsburg, IN 46112 (US). **LIU, Bin** [CN/US]; 12254 Limestone Drive, Fishers, IN 46038 (US). **PINEIRO-NUNEZ, Marta, Maria** [US/US]; 364 Thornburg Parkway, Brownsburg, IN 46112 (US). **SCHAUS, John, Mehnert** [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US). **WARD, John, Stanley** [US/US]; 812 Corriente Pointe Drive, Redwood, CA 94065 (US).

(74) Agents: **STEMERICK, David, M.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

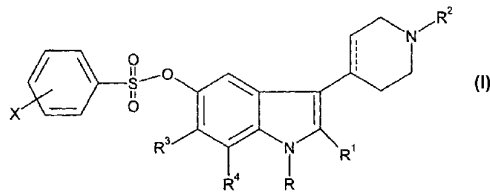
(81) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BR, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), GB, GI, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KI, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

## Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: BENZENESULFONIC ACID INDOL-5-YL ESTERS AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula I, which are antagonists of 5-HT<sub>6</sub> receptor.

WO 02/060871 A2

WO 02/060871 A2



as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations: AE, 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, GH, GM, GR, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, 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, BF, CH, CY, DE, ES, FI, FR, GB,

GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NF, SN, TD, TG)

**Published:**

without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-1-

BENZENESULFONIC ACID INDOL-5-YL ESTERS  
AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR

The present invention relates to the field of  
5 pharmaceutical and organic chemistry and is concerned with  
compounds which are antagonists of the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

The 5-HT<sub>6</sub> receptor is a member of the G-protein coupled  
receptor superfamily of serotonin receptors, and, like the  
10 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors, it is positively coupled to  
adenylate cyclase.<sup>1</sup> The rat 5-HT<sub>6</sub> receptor was first cloned  
in 1993<sup>2,3</sup> and the cloning of the human homologue, to which  
it shares a 89% sequence identity, was reported in 1996.<sup>4</sup>  
The localization of 5-HT<sub>6</sub> receptors in rat brain has been  
15 studied using mRNA quantification by Northern analysis and  
RT-PCR, immunohistochemistry, and autoradiography.<sup>2, 3, 5, 6, 7,</sup>  
<sup>8</sup> These methods have consistently found high levels of the  
receptor in olfactory tubercle, hippocampus, striatum,  
nucleus accumbens, and cortical regions. 5-HT<sub>6</sub> receptors are  
20 either absent or present in very low levels in peripheral  
tissues.<sup>2, 3</sup>

To date, there are no known high affinity, selective  
agonists at the 5-HT<sub>6</sub> receptor. Serotonin itself has only  
moderate affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor (K<sub>i</sub> = 65 nM) and  
25 the most selective agonist reported to date, N,N-dimethyl-2-  
ethyl-5-methoxytryptamine, has K<sub>i</sub> = 81 nM and only 3.5-fold  
selectivity versus the 5-HT<sub>2A</sub> receptor.<sup>9</sup>

Much of the recent interest in the 5-HT<sub>6</sub> receptor is  
30 due to the observation that several psychotropic agents are  
high affinity antagonists at the human 5-HT<sub>6</sub> receptor.<sup>4, 10</sup>  
These compounds include amitriptyline (K<sub>i</sub> = 65 nM) and the  
atypical antipsychotics clozapine (K<sub>i</sub> = 9.5 nM), olanzapine  
(K<sub>i</sub> = 10 nM), and quetiapine (33 nM). None of these  
35 compounds, however, are selective. The first selective 5-HT<sub>6</sub>  
receptor antagonists reported are Ro 04-6790 and Ro 63-0563.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-2-

Their usefulness is limited by their moderate affinity ( $K_i$  = 50nM and 12 nM, respectively) and poor pharmacokinetics.<sup>11</sup> A series of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists, culminating in SB-271,046, has been reported.<sup>12</sup> This compound has high  
5 affinity ( $K_i$  = 1.2 nM) and selectivity (>200-fold versus >55 receptors, enzymes and ion channels) and is 80% bioavailable. A selective radioligand [<sup>125</sup>I]-SB-258,585 has been used for radioligand binding and autoradiographic studies.<sup>13, 14</sup> These compounds are useful tools for  
10 preclinical studies on the 5-HT<sub>6</sub> receptor. No clinical studies with any selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists have been reported.

The rationale for the use of selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists to treat cognitive dysfunction is based on three  
15 lines of reasoning: the ability of selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists to modulate cholinergic and glutamatergic neuronal function, clinical studies of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine on cognitive function, the activity of selective 5-HT<sub>6</sub> receptor  
20 antagonists in animal models of cognitive function.

Selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists modulate cholinergic and glutamatergic neuronal function. Cholinergic and glutamatergic neuronal systems play important roles in cognitive function. Cholinergic neuronal pathways are known  
25 to be important to memory formation and consolidation. Centrally acting anticholinergic agents impair cognitive function in animal and clinical studies and loss of cholinergic neurons is one of the hallmarks of Alzheimer's disease. Conversely, stimulation of cholinergic function has  
30 been known to improve cognitive performance and the only two agents currently approved for the treatment of cognitive deficit in Alzheimer's disease, tacrine and donepezil, are both acetylcholinesterase inhibitors. The glutamatergic system in the prefrontal cortex is also known to be involved  
35 in cognitive function.<sup>26, 27</sup>

Blocking 5-HT<sub>6</sub> receptor function has been shown to elicit procholinergic effects *in vivo*. Administration (icv)

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-3-

to rats of antisense oligonucleotides targeting the 5-HT<sub>6</sub> receptor sequence induced yawning and stretching behavior that was blocked by the cholinergic antagonist atropine.<sup>15</sup> The selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist Ro 04-6790 induced stretching behavior in a dose-dependent manner. This behavior was blocked by the centrally acting anticholinergic agents scopolamine and atropine but not by methylscopolamine at doses known to be peripherally selective.<sup>16</sup> Ro 04-6790 was also shown to block the rotation behavior induced by scopolamine administration to rats with unilateral nigrostriatal 6-OH-DA lesions. It did not block rotational behavior induced by L-DOPA or amphetamine.<sup>17</sup> Ro 04-6790 reversed scopolamine induced performance deficits in the object recognition test, a model of cognitive function. Another selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist, SB-271046, potentiated the yawning behavior induced by the cholinesterase inhibitor physostigmine.<sup>18</sup> These studies suggest that 5-HT<sub>6</sub> receptor blockade facilitates cholinergic transmission. In vivo microdialysis studies, SB-271,046 (10 mg/kg, sc) increases glutamate release in the prefrontal cortex through a neuronal mechanism.<sup>25</sup>

Clinical studies of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine on cognitive function. The atypical antipsychotics clozapine and olanzapine are both high affinity, albeit nonselective, 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists.<sup>4</sup> On the other hand, risperidone and the typical antipsychotic haloperidol do not have significant affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor. Clinical differences seen with these sets of drugs may be attributable to 5-HT<sub>6</sub> receptor blockade. Goldberg et al. reported no beneficial cognitive effect of clozapine treatment in a small (N = 15) trial in treatment resistant schizophrenics.<sup>19</sup> In contrast, Meltzer et al.<sup>20</sup> in a larger study of treatment-resistant schizophrenics (N = 36), observed improvements in several domains of neuropsychological function at six weeks and six months following initiation of clozapine treatment. In non-treatment resistant schizophrenics, clozapine was more

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-4-

effective than placebo in improving cognitive function by several measures.<sup>21</sup> This effect was seen at six months and persisted throughout the 12 month study. The effect of olanzapine, risperidone, and haloperidol on cognitive function has been compared in a multicenter, double blind study in schizophrenics.<sup>22</sup> The olanzapine group showed a statistically significant improvement in cognitive function over either haloperidol or risperidone treatment. This effect was apparent after 6 weeks treatment and continued throughout the 54 weeks of the study. Animal studies suggest that these effects could be mediated through the release of acetylcholine in the prefrontal cortex.<sup>23</sup>

Activity of selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists in animal models of cognitive function. With the recent development of the selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists Ro-04,6790 and SB-271,046, there have been several reports on the activity of these compounds in models of cognitive function. The selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist SB-271,046 improved performance in the Morris water maze.<sup>24</sup> These results are consistent with the finding that chronic icv administration of antisense oligonucleotides directed toward the 5-HT<sub>6</sub> receptor sequence led to improvements in some measures of performance in the Morris water maze.<sup>16</sup> SB-271,046 treatment also led to improvements in the spatial alternation operant behavior test in aged rats.<sup>24</sup>

The compounds of the present invention are selective, high affinity antagonists of 5-HT<sub>6</sub>, and thus, provide a valuable treatment for 5-HT<sub>6</sub> receptor mediated disorders.

#### Background References

1. Branchek, T. A., et al. (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 319-34.
2. Monsma, F. J., Jr., et al. (1993). *Mol Pharmacol* 43(3): 320-7.
3. Ruat, M., et al. (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 268-76.
4. Kohen, R., et al. (1996). *J Neurochem* 66(1): 47-56.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-5-

5. Ward, R. P., et al. (1996). *J Comp Neurol* 370(3): 405-14.
6. Ward, R. P., et al. (1995). *Neuroscience* 64(4): 1105-11.
7. Gerard, C., et al. (1997). *Brain Res* 746(1-2): 207-19.
- 5 8. Gerard, C., et al. (1996). *Synapse* 23(3): 164-73.
9. Glennon, R. A., et al. (2000). *J Med Chem* 43(5): 1011-8.
10. Roth, B. L., et al. (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10.
11. Sleight, A. J., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 124(3): 556-62.
- 10 12. Routledge, C., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7): 1606.
13. Hirst, W. D., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol.* Suppl.((in press)).
- 15 14. Hirst, W. D., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130: 1597.
15. Bourson, A., et al. (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1): 173-80.
16. Bentley, J. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 126(7): 1537-42.
- 20 17. Bourson, A., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 125(7): 1562-6.
18. Routledge, C., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.): 21P.
- 25 19. Goldberg, T. E., et al. (1993). *Br J Psychiatry* 162: 43-8.
20. Hagger, C., et al. (1993). *Biol Psychiatry* 34(10): 702-12.
21. Lee, M. A., et al. (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 82-7.
- 30 22. Purdon, S. E., et al. (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3): 249-58.
23. Parada, M. A., et al. (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281(1): 582-8.
- 35 24. Rogers, D. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.): 22P.



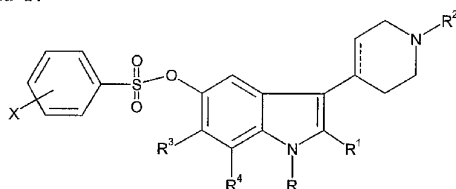
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-6-

25. Dawson, L. A., et al. (2000). Br J Pharmacol 130(1): 23-6.  
 26. Dudkin, K. N., et al. (1996). Neurosci Behav Physiol 26(6): 545-51.  
 5 27. Koechlin, E., et al. (1999). Nature 399(6732): 148-51.

The present invention provides compounds of formula I:



formula I


- 10 wherein  
 R is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, substituted phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, benzylsulfonyl, or substituted benzylsulfonyl;  
 15 R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or where R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or halo then R<sup>1</sup> and R may be taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
 20 R<sup>2</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;  
 R<sup>3</sup> is hydrogen or halo;  
 R<sup>4</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, vinyl, allyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or halo or when R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl then R<sup>4</sup> and R may be taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;  
 25 X is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-7-

alkoxy, nitro, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonylamino, and cyano or X is 5 halo substituents;

 represents either a single or a double bond; and pharmaceutically acceptable addition salts thereof.

5 The present invention also provides for novel pharmaceutical compositions, comprising: a compound of the formula I and a pharmaceutically acceptable diluent.

Because the compounds of formula I are antagonists of 5-HT<sub>2</sub> receptor, the compounds of formula I are useful for  
10 the treatment of a variety of disorders, including: cognitive disorders, age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia), anxiety (particularly including generalized  
15 anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder), idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol,  
20 benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, learning disorders, dementia (including Alzheimer's disease and AIDS-induced dementia), Huntington's Chorea, cognitive deficits  
25 subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal damage, vascular dementia, multi-infarct dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis,  
30 comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

In another embodiment the present invention provides methods of treating disorders associated with the 5-HT<sub>2</sub> receptor, comprising: administering to a patient in need  
35 thereof an effective amount of a compound of formula I.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-8-

That is, the present invention provides for the use of a compound of formula I or pharmaceutical composition thereof for the treatment disorders associated with the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

5

## Detailed Description of the Invention

As used herein, the following terms have the meanings indicated:

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl straight or branched alkyl chain" having from one to three carbon atoms, and includes methyl, ethyl, propyl, and iso-propyl.

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to six carbon atoms, and includes methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, and the like.

The term "substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to six carbon atoms and having 1 or 2 substituents selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, phenyl, substituted phenyl, pyridyl, and trifluoromethyl.

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to six carbon atoms attached through an oxygen atom, and includes methoxy, ethoxy, propoxy, *iso*-propoxy, butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy, *t*-butoxy, pentoxy, hexoxy, and the like.

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl" refers to refers to saturated cyclic alkyl group having from three to six carbon atoms and includes, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl" refers to a radical of the formula



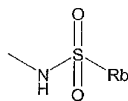
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-9-

wherein  $R_a$  is a  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

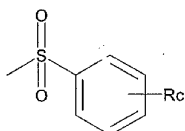
The term " $C_1$ - $C_6$  alkylsulfonylamino" refers to a radical of the formula



5 wherein  $R_b$  is a  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

The term " $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl" refers to a saturated cyclic alkyl group having from three to six carbon atoms and includes, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

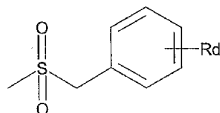
10 The term "substituted phenylsulfonyl" refers to a radical of the formula



15 wherein  $R_c$  is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, nitro, and phenyl.

The term "substituted benzylsulfonyl" refers to a radical of the formula

20



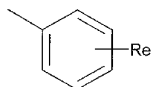
25 wherein  $R_d$  is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, and nitro.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-10-

The term "substituted phenyl" refers to a radical of the formula



5 wherein  $R_e$  is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_1-C_6$  alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, nitro, and phenyl.

The term " $C_2-C_6$  alkynyl" refers to a radical of the  
10 formula



wherein  $R_f$  is selected from the group consisting of hydrogen and  $C_1-C_4$  alkyl.

The term " $C_1-C_4$  alkyl" refers to a straight or  
15 branched alkyl chain having from one to four carbon atoms, and includes methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, and *t*-butyl.

The terms "halogen" and "halo" refer to a chloro, fluoro, bromo or iodo atom.

20 The term "pharmaceutically-acceptable addition salt" refers to an acid addition salt.

The compound of formula I and the intermediates described herein form pharmaceutically acceptable acid addition salts with a wide variety of organic and inorganic  
25 acids and include the physiologically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. Such salts are also part of this invention. A pharmaceutically-acceptable addition salt is formed from a pharmaceutically-acceptable acid as is well known in the art. Such salts include the  
30 pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) which are known to

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-11-

the skilled artisan. Typical inorganic acids used to form such salts include hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, nitric, sulfuric, phosphoric, hypophosphoric, metaphosphoric, pyrophosphoric, and the like. Salts derived from organic acids, such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl substituted alkanolic acids, hydroxyalkanoic and hydroxyalkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, may also be used. Such pharmaceutically acceptable salts thus include chloride, bromide, iodide, nitrate, acetate, phenylacetate, trifluoroacetate, acrylate, ascorbate, benzoate, chlorobenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, o-acetoxybenzoate, isobutyrate, phenylbutyrate,  $\alpha$ -hydroxybutyrate, butyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, caprate, caprylate, cinnamate, citrate, formate, fumarate, glycollate, heptanoate, hippurate, lactate, malate, maleate, hydroxymaleate, malonate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, oxalate, phthalate, teraphthalate, propiolate, propionate, phenylpropionate, salicylate, sebacate, succinate, suberate, benzenesulfonate, p-bromobenzenesulfonate, chlorobenzenesulfonate, ethylsulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, methylsulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1,5-sulfonate, p-toluenesulfonate, xylenesulfonate, tartrate, and the like.

As with any group of pharmaceutically active compounds, some groups are preferred in their end use application. Preferred embodiments of the present invention are given below:

Compounds in which R is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, R and R<sup>1</sup> are taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, or R and R<sup>1</sup> are taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- are preferred.

Compounds in which R is hydrogen are more preferred. When R is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, compounds in which R is methyl are more preferred.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-12-

Compounds in which R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl are preferred.

Compounds in which R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl are preferred.

Compounds in which R<sup>2</sup> is methyl are more preferred.

5 When R<sup>3</sup> is halo, the compounds in which R<sup>3</sup> is fluoro are preferred.

Compounds in which R<sup>4</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or halo are preferred.

Compounds in which X is halo are preferred.

10 When X is halo, the compounds in which X is fluoro are preferred.

When X is fluoro, the compounds in which X is 2,6-difluoro are more preferred.

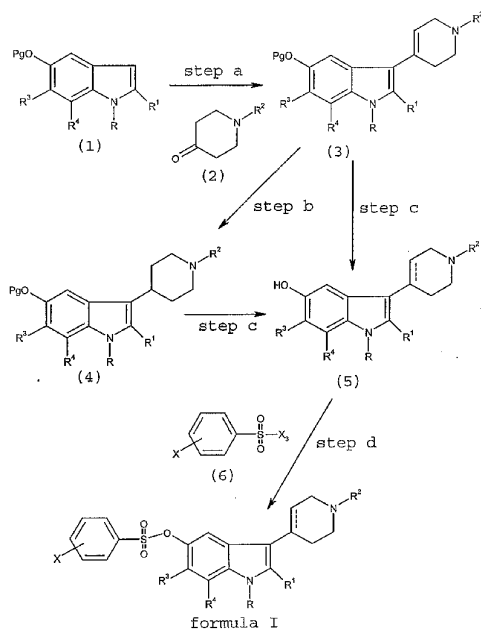
15 The compounds of formula I are prepared as described in Scheme A. In Scheme A all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all reagents are well known and appreciated in the art.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-13-

Scheme A



formula I

The specific sequence of reactions depicted in Scheme A is not critical. For many of the compounds of formula I the order of these steps can be varied to provide compounds of formula I. In addition, variation with regard to the introduction the group R, the use of protecting groups, and modification to give various R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> groups can be used. Some of the possible variations are discussed below.

In Scheme A, step a, an appropriate indole of formula (1) is condensed with an appropriate piperidin-4-one of formula (2) to give a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-14-

indole of formula (3). An appropriate indole of formula (1) may be one in which Pg is an protecting group and R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>4</sup> are as desired in the final product of formula I. The selection and use of suitable protecting groups are well known and appreciated in the art (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)). Preferred protecting groups include methyl, benzyl, and dimethyl-t-butylsilyl. As one of the variations mentioned above, the indoles of formula (1) having a 5-hydroxy, are also suitable for the reaction in step a. Thus, an appropriate indole of formula (1) is also one having a 5-hydroxy, instead of the protected hydroxy depicted. Such unprotected compound of formula (1), when used, directly give compounds of formula (5). Also, as will be appreciated by the skilled person, the indoles of formula (1) in which R is hydrogen can give rise upon alkylation or sulfonation at a later point, to compounds of formula I in which R is not hydrogen. An appropriate piperidin-4-one of formula (2) is most conveniently one in which R<sup>2</sup> is as desired in the final product of formula I.

Appropriate indoles of formula (1) are generally available from commercial sources. Appropriate indoles of formula (1) can also be prepared by methods described herein and by methods described in the art, for example, Robinson, The Fischer Indole Synthesis, Wiley, New York (1983); Hamel, et al., Journal of Organic Chemistry, 59, 6372 (1994); and Russell, et al., Organic Preparations and Procedures International, 17, 391 (1985). Appropriate piperidin-4-ones of formula (2) are readily available and can be prepared by the alkylation of piperidin-4-one.

For example in step a, an appropriate indole of formula (1) is condensed with an appropriate piperid-4-one of formula (2) to give a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3). When the appropriate indole of formula (1) is one in which R is hydrogen, the reaction is typically carried out in the presence of a suitable base, typically sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-15-

alkoxide, (such as sodium methanolate or sodium ethanolate),  
or potassium alkoxide, (such as potassium methanolate,  
potassium ethanolate, or potassium t-butoxide). The  
reaction is carried out in a suitable solvent, such as  
5 methanol, ethanol, tetrahydrofuran, or mixtures of methanol  
or ethanol and tetrahydrofuran. Typically, about 2 molar  
equivalents of piperid-4-one of formula (2) are used. The  
reaction is generally carried out at temperatures of about  
40°C to the reflux temperature of the selected solvent. The  
10 reaction typically requires 8-72 hours. In general, the  
basic conditions are favored for the condensation above  
compounds of formula (1) in which Pg is a protecting group.  
The product can be isolated and purified by techniques well  
known in the art, such as precipitation, filtration,  
15 extraction, evaporation, trituration, chromatography, and  
recrystallization.

Alternately, for example in step a, an appropriate  
indole of formula (1) is condensed with an appropriate  
piperid-4-one of formula (2) to give a 3-(1,2,3,6-  
20 tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3). The  
reaction may be carried out in the presence of a suitable acid,  
typically phosphoric acid or sulfuric acid. The reaction is  
carried out in a suitable solvent, such as acetic acid and  
water. Typically, about 2-6 molar equivalents of the  
25 piperid-4-one of formula (2) are used. The reaction is  
generally carried out at temperatures of about 40°C to  
100°C. The reaction typically requires 8-72 hours. In  
general, the acidic conditions are favored for the  
condensation above compounds of formula (1) having a 5-  
30 hydroxy. The product can be isolated and purified by  
techniques well known in the art, such as precipitation,  
filtration, extraction, evaporation, trituration,  
chromatography, and recrystallization.

Reaction Scheme A, step b, depicts the reduction of a  
35 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3)  
to give a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4).

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-16-

For example, a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) may be hydrogenated over a catalyst, such as palladium on carbon or platinum oxide, to give a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4). Such

- 5 hydrogenations are generally carried out in a solvent and a variety of solvents are suitable, for example methanol, ethanol, or isopropanol, tetrahydrofuran, or mixed solvents, such as tetrahydrofuran and ethyl acetate. The hydrogenation may be performed at an initial hydrogen  
10 pressure of 20-180 psi (137-1241 kPa), preferably from 50-60 psi (345-413 kPa). The reaction is typically carried out at temperature of about 0°C to about 60°C, preferably at temperatures of about 40°C to 60°C. The reaction typically requires 1 hour to 3 days. The product can be isolated and  
15 purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, precipitation, chromatography, and recrystallization.

- As an alternative to hydrogenation, 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) may be  
20 converted to a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4) by treatment with triethylsilane/trifluoroacetic acid, if desired. The 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) is dissolved in trifluoroacetic acid to which is added an excess, generally 1.5-10 equivalents, of  
25 triethylsilane. The reaction mixture is generally carried out at ambient temperature for about 1 to about 48 hours. The product is isolated by concentrating under reduced pressure and then treated with 2N sodium or potassium hydroxide or tartaric acid and extracting. The product can  
30 be purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, precipitation, chromatography, and recrystallization.

- Another alternative to the above reduction conditions, 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3)  
35 may be reduced by treatment with 1-4 equivalents of sodium borohydride with or without an acid such as acetic acid or trifluoroacetic acid. The reaction is generally carried out

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-17-

in a solvent, such as tetrahydrofuran. The reaction is typically carried out at temperature of from about 0°C to about 60°C, most conveniently at ambient temperature. The reaction typically requires 1 to 3 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as precipitation, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

As one of the variations discussed above, this is a convenient point in the synthesis to alkylate or sulfonate, if desired, a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) or a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4) in which R is hydrogen.

For example, a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) or a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4) is contacted with an appropriate alkylating agent or sulfonating agent. An appropriate alkylating agent or sulfonating agent is one that transfers an R group as desired in the final product of formula I. Appropriate alkylating agents are  $RX_1$  in which R is an  $C_1$ - $C_6$  alkyl or substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl as desired and  $X_1$  is a leaving group, such as bromo, chloro, iodo, or tosylate. Appropriate sulfonating agents are  $R'SO_2X_2$  in which transfers a sulfonyl containing R as desired and  $X_2$  is a leaving group, typically chloro, fluoro, or another group  $R'SO_2O^-$  to form the anhydride of the sulfonating agent. Such reactions are carried out in a suitable solvent such as dimethyl sulfoxide, acetonitrile, dimethylformamide, or tetrahydrofuran at temperatures of from about -20°C to ambient temperature. The reaction is carried out using an appropriate base such as sodium hydride or potassium hydride and may advantageously use a catalyst such as, 18-crown-6 ether. Generally, 1-4 equivalents of an appropriate alkylating agent or sulfonating agent are used. The reaction typically requires 1 to 18 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-18-

trituration precipitation, chromatography, and recrystallization.

In Scheme A, step c, a 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole of formula (3) or a 3-(piperidin-4-yl)-1H-indole of formula (4) is deprotected to give a compound of formula (5). The removal of suitable protecting groups is well known and appreciated in the art (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

In Scheme A, step d, a compound of formula (5) is contacted with an appropriate sulfonating agent of formula (6) to give a compound of formula I. An appropriate sulfonating agent of formula (6) is one in which X is, or gives rise to X, a desired in the compound of formula I and X<sub>3</sub> is a leaving group, typically fluoro or chloro, or is the anhydride of the sulfonating agent of formula (6). As one of the possible variations mentioned above, the skilled person will appreciate that unprotected compounds, that is, indoles of formula (1) having a 5-hydroxy, may undergo sulfonation as described in Scheme A, step d, and subsequently undergo the chemistry of Scheme A, step a, to give a compound of formula I.

For example, a compound of formula (5) is contacted with from 1-10 equivalents of an appropriate sulfonating agent of formula (6). The reaction is generally carried out in a solvent such as dimethyl sulfoxide, acetonitrile, dimethylformamide, water, or tetrahydrofuran at temperatures of from about -20°C to ambient temperature. The reaction is carried out using an appropriate base such as sodium hydride, potassium hydride, sodium hydroxide, or potassium hydroxide. The reaction typically requires 1 to 18 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, precipitation, chromatography, and recrystallization.

Alternately, a compound of formula (5) is contacted with from 1-10 equivalents of an appropriate sulfonating agent of formula (6) in a solvent such as dimethyl

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-19-

sulfoxide, acetonitrile, dimethylformamide, or tetrahydrofuran. An organic base is added such as, triethylamine, collidines, pyridine, or lutidines. The compounds of formulas (5) and (6) are generally stirred at room temperature and the organic base is added dropwise. When carried out with an organic base, the reaction typically requires 48 to 72 hours. The product can be isolated and purified by techniques described above.

The compound of formula I thus obtained can be further elaborated, if desired. For example, when step d is carried out using a compound or formula (6) in which X is nitro the compound of formula I, can be reduced by hydrogenation over 5% palladium on carbon in an appropriate solvent such as ethanol at atmospheric pressure to give the compound of formula I in which X is amino. The amino group can be further elaborated, as is well known in the art, by sulfonation to give further compounds of formula I. Also, a compound in which R<sub>4</sub> is halo, in particular bromo can undergo a variety of coupling reactions to give compounds in which R<sub>4</sub> is vinyl, allyl, or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl.

Scheme A, optional step e, not shown, an acid addition salt of a compound of formula I is formed using a pharmaceutically-acceptable acid. The formation of acid addition salts is well known and appreciated in the art.

The present invention is further illustrated by the following examples and preparations. These examples and preparations are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way.

The terms used in the examples and preparations have their normal meanings unless otherwise designated. For example, "°C" refers to degrees Celsius; "N" refers to normal or normality; "M" refers to molar or molarity; "mmol" refers to millimole or millimoles; "g" refers to gram or grams; "mL" refers milliliter or milliliters; "mp" refers to melting point; "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution; etc. In the <sup>1</sup>H NMR, all chemical shifts are given in δ, unless otherwise indicated.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-20-

Preparation 15-Methoxy-7-methyl-1H-indole

- To a solution of 4-methoxy-2-methylaniline (0.36 mole, 50.0 g) in methylene chloride (450 mL) cooled to 10 °C (acetone/ice) was added a solution of 1.0M boron trichloride in methylene chloride (0.50 mole, 500 mL) while maintaining the reaction temperature below -10 °C. Chloroacetonitrile (1.82 mole, 137.6 g) was added to the reaction while maintaining the internal temperature below 0°C. This was followed by the addition of diethylaluminum chloride (0.40 mole, 48.34 g, 50 mL) while maintaining the reaction temperature below 0 °C. The solution was then refluxed for 5.25 hours. The reaction was cooled to room temperature and carefully treated with 5N hydrochloric acid (0.450 L) and water (1 L). The suspension was heated to reflux and cooled to room temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with methylene chloride (3 x 500 mL). The combined organic phases were filtered through a pad of silica (height of silica = 8 cm) in a scintered glass funnel (inner diameter of funnel = 12 cm). Material eluted from silica pad with methylene chloride (3 x 500 mL) to afford 1-(2-amino-5-methoxy-3-methylphenyl)-2-chloroethanone plus chloroacetonitrile. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford 40.1 g (51%) 1-(2-amino-5-methoxy-3-methylphenyl)-2-chloroethanone that slowly crystallized. A solution of 1-(2-amino-5-methoxy-3-methylphenyl)-2-chloroethanone (0.19 mole, 40.1 g) in 9:1 dioxane:water (935 mL) was added sodium borohydride (0.19 mole, 7.1 g). The reaction was stirred one hour at room temperature refluxed for 4.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and treated with 1N hydrochloric acid (310 mL). This mixture was heated to 80 °C and cooled to room temperature. The reaction was treated with water (500 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL) and the organic phases were combined, concentrated *in vacuo* to afford an oil. The oil was dissolved in methylene chloride

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-21-

and filtered through a pad of silica (height of silica = 10 cm) in a scinter glass funnel (inner diameter of funnel = 14.5 cm). Material eluted with methylene chloride. Fractions containing the title compound were combined, concentrated in vacuo to afford 23.32g (77%) of the title compound as an oil: mass spectrum (ion spray): m/z =161(M); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.25 (t, J= 2.93Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.53 (d, J=1.46Hz, 1H), 6.32 (dd, J=2.93, 1.83Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

10

#### Preparation 2

##### 5-Methoxy-6-fluoro-1H-indole

Fuming nitric acid (24 mL) was dissolved in concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in a round bottom flask. 3,4-Difluorobromobenzene (20 g, 104 mmol) was added dropwise via pipette with vigorous stirring. After addition was complete, the reaction was allowed to stir at room temperature for 2 hours. The reaction was poured into ice water and extracted 2x250 mL with Et<sub>2</sub>O. The organic layers were collected, combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed leaving a light yellow oil (24.02 g, 97% yield) of 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitro-benzene.

1-Bromo-4,5-difluoro-2-nitro-benzene (24 g, 100 mmol) was carefully added dropwise to a solution of sodium methoxide (1.2 eq) in MeOH. After addition was complete, the reaction was stirred at room temperature for 2.5 hours. The solvent was removed in vacuo and the residue diluted with water and extracted 2 x 250 mL with Et<sub>2</sub>O. The organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed in vacuo leaving a yellow solid of 1-bromo-4-fluoro-5-methoxy-2-nitro-benzene: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.99 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.83 (d, 1H). MS(FD+): m/z 249, 251 (M+). Calculated for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFNO<sub>3</sub>: C, 33.63; H, 2.02; N, 5.60; found: C, 33.79; H, 1.98; N, 5.62. 1-Bromo-4-fluoro-5-methoxy-2-nitro-benzene (20.5 g, 82 mmol) was hydrogenated over Pt on C (sulfided) at 60 psi (413 kPa) in THF (600 mL) for 4 hours. The reaction was filtered through celite to



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-22-

- remove the catalyst. Removal of the solvent left a brown solid of 2-bromo-5-fluoro-4-methoxy-phenylamine which was taken on without further purification. 2-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-phenylamine (18 g, 81.8 mmol) was dissolved in
- 5 pyridine (200 mL) in a 500 mL round bottom flask equipped with a stir bar, septum, pressure equalizing dropping funnel, and nitrogen line with bubbler. The solution was cooled in an ice bath and ethyl chloroformate (1.5 eq., 122.7 mmol) was added dropwise from the dropping funnel. After
- 10 addition was complete, the reaction was allowed to stir overnight gradually warming to room temperature. The pyridine was removed leaving a brown residue. This residue was taken up in Et<sub>2</sub>O/water and transferred to a separatory funnel. The water was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 X 300 mL). The
- 15 organic layers were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated *in vacuo* to obtain a 23.62 g (99%) of a brown solid: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1.33 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.97 (bd, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M+).
- 20 (2-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (23 g, 78.74 mmol) was converted to the ethynyl compound following a similar example in *J.Org.Chem.* 199, 62, 6507. The compound was purified by absorbing to silica gel and loading onto a pad of silica and using 7.5% EtOAc in
- 25 hexanes as the mobile phase. Fractions containing the product were pooled and the solvent removed *in vacuo* leaving a yellow solid: mass spectra(ES+): m/z 310 (M+H)<sup>+</sup>; (ES-): m/z 308 (M-H)<sup>-</sup>.
- A solution of sodium ethoxide (formed by dissolving NaH
- 30 11.45 g, 60% in oil, 286.2 mmol, 4 eq.) in ethanol was poured into an EtOH solution of (5-fluoro-4-methoxy-2-trimethylsilyl-ethynyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (22.14 g, 71.55 mmol) in EtOH (250 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature for 2 hours and heated
- 35 to 75 °C overnight. The EtOH was removed *in vacuo* and the residue diluted with water. The aqueous suspension was extracted 2 x 300 mL with Et<sub>2</sub>O. The organics were combined

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-23-

and washed with brine. The organic layer was collected, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvent removed *in vacuo* leaving a dark red oil. The oil was purified by silica gel flash column chromatography using 15% EtOAc in hexanes as the mobile phase. Removal of the solvent *in vacuo* from the fractions containing the product left a golden yellow oil which solidified on standing:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.93 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 8.11 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 166 (M+H) $^+$ ; MS(ES-): m/z 164 (M-H) $^-$ ;  
10 Calculated for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$ : C, 65.45; H, 4.88; N, 8.48; found: C, 65.17; H, 4.97; N, 8.70.

#### Preparation 3

##### 3-(1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

To a solution of 1H-indol-5-ol (18.60 g, 0.14 mol) in methanol (250 mL), stirring at room temperature under nitrogen, was slowly added potassium hydroxide (31.4 g, 0.56 mol) in methanol (100 mL). 1-methyl-4-piperidone (29.0 mL, 0.24 mol) was added dropwise to the black solution. The reaction mixture was heated at 70 °C for 8 hours, cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*. The resulting residue was directly purified on silica gel. Elution with a 9:1 mixture of dichloromethane and 7 N ammonia in methanol provided 21.25 g (62%) of the title compound as a tan solid: mp=182-185°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{dms}-d_6$ ): 10.78 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.22 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 7.13 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.10 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 6.59 (dd, 1H,  $J = 8.8, 1.2$  Hz), 5.94 (br s, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.52 (br t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H); MS (APCI): m/e 229.1 (M+1).

#### Preparation 4

##### 5-Benzyloxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

To a solution of potassium hydroxide (22 g, 392 mmol) in methanol (160 mL) was added 5-benzyloxyindole (24.7 g,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-24-

111 mmol) followed by 1-methyl-4-piperidone (17.7 mL, 144 mmol) and methanol (80 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 18h, cooled to ambient temperature and filtered. The precipitate was washed with methanol and dried under vacuum to give 31.7 g (90%) of the title compound: mp=197-199 °C dec; MS(m/e): 318 (M<sup>+</sup>). Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80. Found: C, 79.24; H, 6.99; N, 8.85.

10

#### Preparation 5

##### 6-Fluoro-5-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

By a method similar Preparation 3 using 1-methyl-4-piperidone (18.7mmole, 2.11g), potassium hydroxide (62.3mmole, 3.49g) 6-fluoro-5-methoxy-1H-indole (17.8mmole, 2.94g) to afford 4.11g (88%) of the title compound: Mass spectrum (ion spray): m/z =261(M+1); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.09 (t, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (d, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O: C, 69.21; H, 6.58; N, 10.76. Found: C, 69.14; H, 6.59; N, 10.72.

25

#### Preparation 6

##### 5-Methoxy-7-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole

By a method similar to Preparation 3, using 5-methoxy-7-methyl-1H-indole (0.12mole, 20.02g), methanol (240 mL), potassium hydroxide (0.43mole, 24.39g) and 1-methyl-4-piperidone (0.13mole, 14.76g) afforded 24.72 (78%) of the title compound: Mass spectrum (ion spray): m/z =(ES+) 257(M+1), (ES-) 255(M-1); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.32 (s, 1H), 7.06 (1H), 6.59 (1H), 6.05 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (2H), 2.50 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-25-

Preparation 77-Methoxy-9-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole

5 To a solution of 7-methoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (718 mg, 3.83 mmol) (Clark, R.D.; Muchowski, J.M.; Fisher, L.E.; Flippen, L.A.; Repke, D. B.; Souchet, M. *Synthesis* 10,871-878(1991); Ishikura, M.; Terashima, M. *Tetrahedron Lett.* 33, 6849-6852(1992)) in glacial AcOH (20  
10 mL) at 60°C was added H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (5.0 mL, 10 mmol, 2.0 N) and 1-methyl-4-piperidone (1.2 mL, 11.5 mmol). The reaction was heated for 1h at 60 °C, cooled to room temperature and poured into a mixture of ammonium hydroxide in ice water. This reaction mixture was extracted with ethyl acetate and  
15 washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure yielded 1.07 g (99%) of the title compound as a brown oil: MS (ES+): m/e 283.0 (M+1).

Preparation 87-Methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole-5-ol

20 In a round bottom flask was placed 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (3.9 mmole, 1.01 g) and pyridine hydrochloride (25 g). The flask was then placed in  
25 a preheated oil bath set at 190 °C for 45 minutes. This solution was cooled to room temperature. The resulting solidified material was dissolved in water (200 mL). The pH was adjusted to approximately 10.3, which resulted in a precipitate. The insoluble material was collected by  
30 filtration, rinsed with water to afford 0.781g (82%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z =245(M+1); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 10.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H);  
35 Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: C, 73.74; H, 8.25; N, 11.47. Found: C, 73.76; H, 8.15; N, 11.71.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-26-

Preparation 92-Methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole hydrochloride

By a method similar to Preparation 8, using 2-methyl-5-methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (258 mg, 1.0 mmol) and 25 g of pyridine hydrochloride gave the crude product. Flash chromatography [silica gel, dichloromethane/2N NH<sub>3</sub> (methanol) (90/10)] gave 244 mg (100%) of the final product as a colorless oil. Formation of the hydrochloride salt in Et<sub>2</sub>O provided a white solid: mp=175 °C; MS(m/e): 245 (M+1); Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O·HCl·0.3 Et<sub>2</sub>O·0.3H<sub>2</sub>O: C, 63.08; H, 8.04; N, 9.08. Found: C, 62.97; H, 8.11; N, 8.69.

Preparation 107-Methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-phenethyl-1H-indol-5-ol

By a method similar to Preparation 8, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-phenethyl-1H-indole (0.288 g) and pyridine hydrochloride (25 g) to afford 0.143 (52%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 349 (M+1); Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·0.3H<sub>2</sub>O: C, 78.06; H, 8.15; N, 7.92. Found: C, 78.24; H, 8.18; N, 8.11.

Preparation 116-Fluoro-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole-5-ol

By a method similar to Preparation 8, using 6-fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (0.410 g) and 25 g of pyridine hydrochloride gave 0.360g (93%) the title compound: Mass spectrum (ion spray): m/z =248 (M).

Preparation 121-Benzyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 8, using 1-benzyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (1.62 g) and pyridine hydrochloride (25 g) to afford 0.936 g (60%)

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-27-

of the title compound: Mass spectrum (ion spray):  $m/z = 335$  (M+1).

#### Preparation 13

5 1-Propyl-7-methyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 8, using 1-propyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-1H-indole (1.24 g) and pyridine hydrochloride (25 g) to afford 1.03 g (87%) of the title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 287$  (M+1); Calculated for  $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 0.4 H_2O$ : C, 73.63; H, 9.34; N, 9.23. Found: C, 73.70; H, 9.34; N, 9.33.

#### Preparation 14

15 1-Ethyl-7-methyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 8, using 1-ethyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-1H-indole (1.13 g) pyridine hydrochloride (25 g) to afford 0.996 g (93%) of the title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 273$  (M+1); Calculated for  $C_{17}H_{24}N_2O \cdot 0.6 H_2O$ : C, 72.10; H, 8.97; N, 9.89. Found: C, 72.09; H, 8.97; N, 9.85.

#### Preparation 15

25 1,7-Dimethyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 8, using 5-methoxy-1,7 dimethyl-3-(1-methylpiperdin-4-yl)-1H-indole (1.53 g) and pyridine hydrochloride (25 g) to afford 1.33 g (92%) of the title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 259$  (M+1);  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.47 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (d,  $J=2.20$ Hz, 1H), 6.33 (d,  $J=1.46$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (m, 1H); Calculated for  $C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0.6 H_2O$ : C, 71.39; H, 8.69; N, 10.41. Found: C, 71.39; H, 8.31; N, 10.33.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-28-

Preparation 169-(1-Methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-ol

- 5 7-Methoxy-9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (0.92 g, 3.23 mmol) was dissolved in HBr (8.0 mL, 49%) and heated within a range of 105-115 °C for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between
- 10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, IPA, and aq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was washed with brine, dried (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtered, and reduced under pressure. The residue was purified by PCTLC (silica gel GF rotor; 95:5 CHCl<sub>3</sub>:2M NH<sub>3</sub> in MeOH) to give 705 mg (81%) of a pale pink foam. The hydrochloride was formed in EtOAc to
- 15 give the title compound as a white solid: mp >250°C; MS (ES+): m/e 285.0 (M+1); Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O 1.1HCl: Calcd: C, 65.77; H, 7.50; N, 9.06. Found: C, 65.72; H, 7.53; N, 8.93.

Preparation 173-(1-Methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

- A mixture of 5-benzyloxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (16.4 g, 51.5 mmol) and 5% palladium on carbon (4.0 g) in ethanol (125 mL) and
- 25 tetrahydrofuran (125 mL) was hydrogenated with an initial hydrogen pressure of 60 psi (413 kPa) at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was
- crystallized from methanol and THF to give 6.06 g (51%) of
- 30 the title compound as white crystals: mp=234-237 °C; MS(m/e): 230 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: Calcd: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16. Found: C, 72.79; H, 8.17; N, 12.33.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-29-

Preparation 181-Methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole oxalate hemihydrate

- 5 A mixture of 5-benzyloxy-1-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (955 mg, 2.87 mmol) and 5% palladium on carbon (240 mg) in methanol (100 mL) was hydrogenated with an initial hydrogen pressure of 60 psi (413 kPa) at ambient temperature for 16 h. The reaction
- 10 mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (silica gel, 5% 2M ammonia in methanol/methylene chloride) to give 437 mg (62%) of homogeneous product as purple foam. The product was crystallized as the oxalic acid salt from
- 15 ethyl acetate to give the title compound as a white powder: mp=68-75 °C dec.; MS(m/e): 245 (M+1); Calculated for  $C_{15}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ : C, 57.94; H, 6.86; N, 7.95. Found: C, 58.17; H, 6.53; N, 8.04.

Preparation 195-(t-Butyldimethylsilyloxy)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol

- To a solution of 3-(1-methyl-pyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (8.0 g, 34.7 mmol) and 1-methyl-2-pyrrolidinone
- 25 (10 mL) in dichloromethane (90 mL) stirring at 0 °C, was added tert-butyldimethylsilyl chloride in small portions (5.50 g, 36.5 mmol), followed by imidazole also in small portions (2.48 g, 36.5 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C, then overnight at room
- 30 temperature. The mixture was concentrated in vacuo to a solid residue, which was directly purified on silica gel. Elution with a 9:1 mixture of dichloromethane and methanol provided 7.60 g (63%) of the title compound as a white
- 35 solid: mp=191-195°C;  $^1H$  NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ ): 10.46 (s, 1H), 7.02 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 6.74 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 6.45 (dd, 1H,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz), 2.69 (br d, 2H,  $J$  = 11.2 Hz), 2.46 (tt, 1H,  $J$  = 11.8, 3.6



**PCT/US02/00502**

H<sub>z</sub>), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.50 (qd, 2H, *J* = 12.4, 3.6 Hz), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); MS (APCI): *m/e* 345 .2 (*M*+1).

## Preparation 20

To a solution of 7-methoxy-9-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indole (1.07 g, 3.79 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) was slowly added trifluoroacetic acid added. The clear solution was then cooled to 0 °C and  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.61 mL, 3.79 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to stir for an additional 2 h at 0 °C. The solution was concentrated under reduced pressure, dissolved in tartaric acid, washed with hexanes, basified ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), concentrated under reduced pressure, and purified by PCTLC (silica gel GF rotor; 95:5  $\text{CHCl}_3$ :2M  $\text{NH}_3$  in MeOH) to give 1.05 g (97%) of a yellowish foam: MS (ES+): m/e 285.0 (M+1).

## Preparation 21

By a method similar to Preparation 20, using 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.25g, 5.47 mmol) in dichloromethane (5 mL) trifluoroacetic acid (5 mL), triethylsilane (875 mL, 6.0 mmol) afforded 1.14 g (90%) of the title compound as a tan solid: mp=233-237 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.41 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.80 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.53 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.0 Hz), 2.84 (br d, 2H, *J* = 11.2 Hz), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.85 (br d, 2H, *J* = 12.0 Hz), 1.72-1.57 (m, 2H); MS (ES+) *m/e* 231.0 (M+1).

35

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-31-

Preparation 225-Benzyloxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

- By a method similar to Preparation 20, using
- 5 trifluoroacetic acid (1.6 mL), 5-benzyloxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (222 mg, 0.7 mmol), methylene chloride (3 mL) and triethylsilane (111  $\mu$ L, 0.7 mmol) gave the title compound as a yellow foam (210 mg) which was crystallized from ethyl acetate to give 160 mg of
- 10 pale yellow crystals: mp=163-164 °C; MS(m/e): 321 (M+1), 379 (M+59); Calculated for  $C_{21}H_{24}N_2O$ : Calcd: C, 78.72; H, 7.55; N, 8.74. Found: C, 78.63; H, 7.64; N, 8.78.

Preparation 236-Fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

- A suspension of 6-fluoro-5-methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (15.7 mmole, 4.09 g) in tetrahydrofuran (30 mL) at room temperature was added sodium borohydride (31.4 mmole, 1.19 g). To this suspension was
- 20 carefully added acetic acid (47.1 mmole, 2.83 g). Severe frothing occurred during the addition. The reaction was stirred at room temperature for 1.0 hours. To the heavy suspension was added 5N hydrochloric acid (30 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 1.0
- 25 hour. Reaction was reduced in volume, cooled to 0°C and the pH was adjusted to >12 with 50% wt/wt sodium hydroxide. The reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL), organic phases were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to a solid. The resulting
- 30 material was subjected to Waters LC2000 normal phase chromatography, eluting with a linear gradient of 0 to 10% methanol containing 1% ammonium hydroxide:chloroform over a thirty minute period collecting 150 mL fractions. Fractions containing the title compound were combined, reduced in
- 35 volume and set aside. The resulting crystals were collected by filtration to afford 2.30 g (82%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z =263 (M+1);  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-32-

10.65 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H),  
3.83 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98  
(m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.62 (m, 2H); Calculated for  
C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O: C, 68.21; H, 7.33; N, 6.66. Found: C, 68.09; H,  
5 6.95; N, 10.52.

## Preparation 24

5-Methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

To a suspension of 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methyl-  
10 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (0.1 mole, 24.71  
g) in tetrahydrofuran (295 mL) at room temperature was added  
sodium borohydride (0.2 mole, 7.29 g). Trifluoroacetic acid  
(0.3 mole, 32.97 g) was added over a 15 minute period. The  
reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours. To  
15 the heavy suspension was added 5N hydrochloric acid (200  
mL). The resulting solution was stirred at room temperature  
for 1.5 hours. To the reaction was added ethyl acetate (500  
mL) then the pH was adjusted to >12 with 50% wt/wt sodium  
hydroxide. The phases were separated and the aqueous phase  
20 was extracted with ethyl acetate (2 x 500 mL). The organic  
phases were combined, dried over sodium sulfate then  
filtered. The filtrate was filtered through a pad of silica  
(height of silica = 7.0 cm) in a scinter glass funnel (inner  
diameter of funnel = 14.5 cm). After the first fraction was  
25 collected the next two fractions were eluted with chloroform  
(1.2 L each). The remaining fractions were eluted with  
90:10:1 chloroform:methanol:ammonium hydroxide (1.2 L  
fractions collected). The desired fractions were combined  
and concentrated *in vacuo* to afford 18.94 g (76%) of the  
30 title compound as a white solid: mass spectrum (ion spray):  
m/z =259(M+1); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.02 (d, 1H), 6.81 (d, 1H),  
6.53 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.39  
(s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.67 (m,  
2H).

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-33-

Preparation 255-Methoxy-2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole hydrochloride

- 5 5-Methoxy-2-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (JOC 40, 2525 (1975), (6.1 g, 23.8 mmol) was reacted with hydrogen gas in the presence of Pt<sub>2</sub>O (40 °C/18 h/60 psi (413 kPa)) in an ethanol solution. After filtering the catalyst, the ethanol was
- 10 evaporated to 5.92 g of solid foam. Flash chromatography [silica gel, dichloromethane /2N NH<sub>3</sub>(methanol) (90/10)] gave 5.4 g (88%) of the final product as a light yellow solid. Formation of the hydrochloride salt in EtOAc/MeOH provided the title compound as a white solid: mp=241 °C; ms(m/e):
- 15 259 (M+1); Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·HCl: C, 65.18; H, 7.86; N, 9.50. Found: C, 64.83; H, 7.54; N, 9.32.

Preparation 265-Benzyloxy-1-methyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole oxalate

- 20 To a solution of 5-benzyloxy-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole 1 (1.16 g, 3.64 mmol) in DMF (20 mL) was added sodium hydride (160 mg, 4.0 mmol, 60% dispersion in mineral oil). The reaction was cooled to 5 °C
- 25 on an ice bath and methyl iodide (294 µL, 4.7 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 5 °C for 1 h, quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were washed with water, brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated under reduced
- 30 pressure to give 1.2 g of a yellow oil. The product was purified by flash chromatography (silica gel, 2% 2M ammonia in methanol/methylene chloride) to provide 1.0 g (83%) of green oil. The product was crystallized as the oxalic acid salt from ethyl acetate to give the title compound as a
- 35 yellow powder: mp=184-187 °C dec; ms(m/e): 333 (M+1); Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: Calcd: C, 68.23; H, 6.20; N, 6.63. Found: C, 68.20; H, 6.53; N, 6.35.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-34-

Preparation 275-Methoxy-1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

By a method similar to Preparation 26, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (7.89 mmol, 2.04 g), iodomethane (7.89 mmol, 1.12 g, 0.491 mL), THF (140 mL), potassium hydride (7.89 mmol, 0.904 g), 18-crown-6 (0.79 mmol, 0.209 g) purification of the crude material was by Waters LC2000 eluting with a linear gradient of 2 to 10% 2M ammonia in methanol:methylene chloride. Fractions containing the title compound combined, concentrated in vacuo to afford 1.55g (72%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 273 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.47 (d, J=1.46Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H); Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O 0.1 H<sub>2</sub>O: C, 74.47; H, 8.90; N, 10.22. Found: C, 74.13; H, 8.53; N, 10.25.

Preparation 285-Methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-phenethyl-1H-indole

By a method similar to Preparation 26, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (5.81 mmol, 1.50 g), 35% potassium hydride (5.81 mmol, 0.665 g), toluene-4-sulfonic acid phenethyl ester (5.81 mmole, 1.60 g), additional 18-crown-6 (5.22 mmol, 1.38 g) and additional toluene-4-sulfonic acid phenethyl ester (2.90mmole, 0.802g) were added to afford 0.31g (15%) of the title compound: mass spectrum (ion spray): m/z = 363 (M+1).

Preparation 291-Benzyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

By a method similar to Preparation 26, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (5.81 mmol, 1.50g) and benzyl bromide (5.81mmol, 0.993g), THF (100 mL),

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-35-

35% potassium hydride (5.81 mmol, 0.665g), and 18-crown-6 (0.58 mmol, 0.153 g) afforded 1.63 g (81%) of the title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 349(M+1)$ ; Calculated for  $C_{23}H_{28}N_2O \cdot 0.3H_2O$ : C, 78.06; H, 8.15; N, 7.92.

5 Found: C, 78.13; H, 7.84; N, 8.03.

#### Preparation 30

##### 1-Propyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

10 By a method similar to Preparation 26, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (5.81mmole, 1.50g), iodopropane (5.81mmole, 0.987g, 0.566 mL) in THF (100mL), potassium hydride (5.81mmole, 0.665g), and 18-crown-6 (0.58mmole, 0.153g) afforded 1.26g (72%) of the

15 title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 301(M+1)$ ; Calculated for  $C_{19}H_{26}N_2O \cdot 0.3H_2O$ : C, 74.61; H, 9.43; N, 9.16. Found: C, 74.37; H, 9.03; N, 9.01.

#### Preparation 31

##### 1-Ethyl-5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole

20 By a method similar to Preparation 26, using 5-methoxy-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole (5.81mmole, 1.5g) in THF (100mL), 35% potassium hydride (5.81mmole, 0.665g), 18-crown-6 (0.58mmole, 0.153g), and iodoethane (5.81mmole, 0.906g, 0.464 mL) afforded 1.17g (70%) of the

25 title compound: mass spectrum (ion spray):  $m/z = 287(M+1)$ ; Calculated for  $C_{18}H_{26}N_2O \cdot 0.1 H_2O$ : C, 75.01; H, 9.16; N, 9.72. Found: C, 75.10; H, 9.01; N, 9.79.

30

#### Preparation 32

##### 1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

To solution of 5-(t-butyldimethylsilyloxy)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol (285 mg, 0.83 mmol) in

35 tetrahydrofuran (20 mL) stirring at 0 °C was treated with potassium hydride (99 mg of a 35% dispersion in oil, 0.87 mmol). The light yellow solution was stirred for 20 minutes

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-36-

at 0 °C. Phenethyl tosylate (2.29 g, 8.30 mmol) was added and stirred at 0 °C for 3h, and at room temperature overnight. Addition 35% potassium hydride (94 mg, 0.83 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was treated with tetrabutylammonium fluoride (830 µL of a 1M solution in tetrahydrofuran, 0.83 mmol) and was stirred overnight at room temperature, before concentrating *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography 9:1 dichloromethane: methanol gave 175 mg (63%) of the title compound as orange foam: MS (APCI): m/e 335.2 (M+1).

#### Preparation 33

##### 15 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 32, using 5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol (400 mg, 1.16 mmol), potassium hydride (139mg of a 35% dispersion oil, 1.21mmol) and 4-fluorobenzyl bromide (148 µL, 1.21 mmol), and chromatographic purification with a 9:1 mixture of dichloromethane and methanol provided 353 mg (90%) of the desired compound as an orange foam: <sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 8.61 (s, 1H), 7.25-7.00 (m, 6H), 6.82 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.6 Hz), 5.20 (s, 2H), 2.84 (br d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 25 2.01 (br t, 2H, *J* = 11.0 Hz), 1.85 (br d, 2H, *J* = 13.2 Hz), 1.62 (qd, 2H, *J* = 12.0, 2.4 Hz). MS (APCI): m/e 339.2 (M+1).

#### Preparation 34

##### 30 1-Benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole

By a method similar to Preparation 32, using 5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol (350 mg, 1.02 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (116 mg of a 35% dispersion in oil, 1.02 mmol) and benzyl bromide (121 µL, 1.02 mmol) and after stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-37-

directly treated with tetrabutyl ammonium fluoride (1.02 mL of a 1M solution in tetrahydrofuran, 1.02 mmol) and stirred at room temperature for three days. The solvent was then removed *in vacuo*, and the resulting residue was diluted with methanol (15 mL) and directly applied to a 5 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, the column was eluted with a 8:2 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol. The eluent was concentrated *in vacuo*, and the residue was further purified on silica gel. Elution with a 0% to 2% gradient of methanol in dichloromethane provided 323 mg (99%) of the title compound as an off-white gum: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33-7.20 (m, 4H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.01 (br d, 2H, *J* = 11.2 Hz), 2.71 (tt, 1H, *J* = 11.8, 4.0 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 321.0 (M+1).

#### Preparation 35

##### 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

6-Methoxyquinoline (48 g, 0.30 mol) was dissolved in 500 mL methanol and mixed with PtO<sub>2</sub> (12 g, 52.8 mmol), the mixture was put in a Parr shaker heated to 40 °C under hydrogen (40 psi (275 kPa)) for 24h. The reaction was cooled to room temperature, released the pressure, and then removed the catalyst. The solvent was concentrated resulting the title compound: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.90-1.97 (m, 2), 2.75 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.25 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.72 (s, 3H), 6.44-6.60 (m, 3H).

#### Preparation 36

##### 8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-dione

A solution of 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (10 g, 61.3 mmol) 600 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was slowly added to a solution of oxalyl chloride (8.4 mL, 94.5 mmol) in 100 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0°C. After addition the reaction mixture was at 0 °C for 0.5h, aluminum chloride (24.5g, 184 mmol) was then added to the



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-38-

reaction mixture, the resulting mixture was warmed up to room temperature, stirred over night. The reaction mixture was poured on ice, diluted with 1N HCl, the aqueous layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 x 150 mL), the combined organic layers was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was concentrated, the crude product was purified by flash chromatography (Hexane/ EtOAc), obtained 10.0 g (75%) of pure title compound: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.01-2.05 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.73 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.77 (s, 3H), 6.92-6.93 (m, 2H).

#### Preparation 37

##### 8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline

8-Methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione (3.0 g, 13.8 mmol), was added to BH<sub>3</sub>-THF (1.0 M, 30 mL, 30 mmol) dropwise at 0 °C. After addition the reaction mixture was stirred 0 °C for 5 h, then warmed to room temperature and stirred for 12 h. The reaction was quenched by adding 5N HCl cautiously at 0 °C until no gas evolution to pH = 8. The reaction mixture was diluted with water, extracted with ether, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvate was removed *in vacuo* and purified by flash chromatography using hexanes/ethyl acetate (9:1). After purification, 1.3 g (50%) of title compound was obtained: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.21-2.27 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.13 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.36 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 2.7 Hz).

#### Preparation 38

##### 8-Methoxy-1-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline

By a method similar to Preparation 11, using 8-methoxy-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline (0.28g, 1.5 mmol), and N-methylpiperidone (Aldrich, 0.68g, 6.0 mmol) 0.12 g (27%) of title compound was obtained: <sup>1</sup>H NMR (300

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-39-

MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.18-22.24 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 4H), 3.21 (t, 2H,  $J = 61$  Hz), 3.68-3.49 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (t, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 6.02 (m, 1H), 6.65-6.66 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H); MS (ELECTROSPRAY):  $m/e$  283.0 (M+1).

5

#### Preparation 39

##### Benzenesulfonic acid 7-bromo-1H-indol-5-yl ester

Combine 3-bromo-4-nitrophenol (1 eq.), triethylamine (1.1 eq.) and tert-butyldimethylsilyl chloride (1.1 eq.) in methylene chloride at 0°C. After about 6 hours, pour the reaction mixture into ethyl acetate, wash with brine, dry the organic layer over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then concentrate. Purify to give 3-bromo-4-nitro-1-tert-butyldimethylsilyloxybenzene.

Combine 3-bromo-4-nitro-1-tert-butyldimethylsilyloxybenzene and dry THF. Cool to about -45°C and then treat with vinylmagnesium bromide (1.2 eq.) over a few minutes. After about 45 minutes, pour the reaction mixture into saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl, extract with ether, combined the organic extracts and extract with water, dry over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrate. Purify to give 7-bromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1H-indole.

Combine 7-bromo-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1H-indole and methylene chloride and treat with tetrabutyl ammonium fluoride (1.0 eq.) at 0°C. After the mixture is stirred for about 1 hour, pour into ethyl acetate, wash with brine, dry the organic layer over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrate. Purify to give 7-bromo-5-hydroxy-1H-indole.

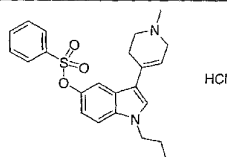
Alternately, 7-bromo-5-hydroxy-1H-indole is prepared by the method of Kita et al, Heterocycles, 1992, 33 (2), 503-506).

Combine 7-bromo-5-hydroxy-1H-indole and 0.2 N NaOH (1.1 eq.) in THF. Cool to about 0°C before adding benzenesulfonyl chloride (1.10 eq.). Allow the reaction mixture to warm to ambient temperature. After 8 hours, pour into ethyl acetate, wash with water, dry the organic layer over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrate. Purify to give the title compound.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-40-

Example 1Benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

5

To a solution of benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 46, (0.2 g, 0.54 mmol) in dimethylformamide (25 mL) at 0 °C under nitrogen was added sodium hydride in one portion (24.0 mg of a 60% dispersion in oil, 0.60 mmol). The light green mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C and 1-propyl bromide (54 mL, 0.60 mmol) was added. After completion of the reaction, the reaction was quenched with water, extracted with ethyl acetate (2 x 125 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* to a residue that was purified on silica gel using 9:1 dichloromethane:methanol as the solvent to afford 58 mg (59%) of the title compound as an orange oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (11.8 mg, 0.22 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and triturated in a minimal amount of diethyl ether. Filtration and drying of the precipitate afforded 58 mg (59%) of the title compound as a yellow solid: mp=170-174 °C; MS (ES+): m/e 411.2 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.04 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 5.71 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (sextuplet, 2H, *J* = 7.2 Hz), 0.87

WO 02/060871

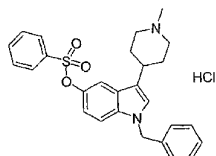
PCT/US02/00502

-41-

(t, 3H,  $J = 7.6$  Hz; Calculated for  $C_{23}H_{26}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 2.1H_2O$ : C 56.93, H 5.56, N 5.77; Found: C 57.20, H 5.27, N 5.35.

Example 2

5 Benzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from
- 10 Example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), benzyl bromide (64  $\mu$ L, 0.54 mmol) dimethylformamide (15 mL) and sodium hydride in one portion (22 mg of a 60% dispersion in oil, 0.54 mmol) gave 198 mg (80%) of the free base of the title compound as a gold-colored oil. The oil was dissolved in methanol (10
- 15 mL) and treated with ammonium chloride (46.0 mg, 0.86 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The solution was concentrated *in vacuo*, and the resulting solid was triturated with a minimal amount of diethyl ether. Filtration and drying of the precipitate afforded 210 mg (98%) of the title
- 20 hydrochloride as an off-white solid: mp=227-230 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $dmsO-d_6$ ):  $\delta$  10.41 (br s, 1H), 7.86-7.72 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.68 (br d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 5.31 (s, 2H), 3.42 (br d, 2H,  $J = 11.6$  Hz), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.94-
- 25 2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H); MS (APCI):  $m/e$  461.0 ( $M+1$ ); Calculated (for  $C_{27}H_{28}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ ): C 63.85, H 5.99, N 5.51, Cl 7.13; Found: C 63.96, H 5.78, N 5.59, Cl 7.11.

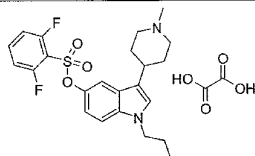
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-42-

## Example 3

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-propyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

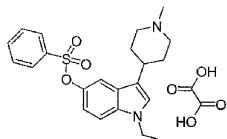


- 5 By a method similar to Example 1, using 2,6-difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 42 or 47, (175 mg)
- 10 dimethylformamide (25 mL), sodium hydride (19 mg of a 60% dispersion in oil, 0.47 mmol) and 1-bromopropane (43 mL, 0.47 mmol) gave 66 mg (34%) of the free base of the title compound as a gold oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (13.2 mg, 0.15 mmol, dissolved in 10 mL of ethyl acetate). An off-white
- 15 precipitate formed immediately, which was filtered and dried to provide 70 mg (89%) of the title compound as an off white solid: mp=185-189 °C; MS (ES+): m/e 449 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 7.94-7.82 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.37 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.35 (br d, 2H, J = 12.0 Hz), 3.02-2.80 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.68 (sextuplet, 2H, J = 6.8 Hz), 0.77 (t, 3H, J = 6.8 Hz);
- 20 Calculated (for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 55.75, H 5.24, N 5.20;
- 25 Found: C 55.63, H 5.17, N 5.13.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-43-

Example 4Benzenesulfonic acid 1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (350 mg, 0.94 mmol), dimethylformamide (20 mL), sodium hydride (42 mg of a 60% dispersion in oil, 1.0 mmol) and ethyl iodide (76 mL, 0.94 mmol) provided 265 mg (70%) of the free base of the desired compound as a golden oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (59.8 mg, 0.66 mmol), dissolved in 10 mL of ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 235 mg (72%) of the title oxalate as an off-white solid: mp=127-130 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.09 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.39 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 11.4 Hz), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ES<sup>+</sup>): m/e 399.1 (M+1); Calculated (for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.6H<sub>2</sub>O): C 57.72, H 5.89, N 5.60; Found: C 57.65, H 5.75, N 5.96.

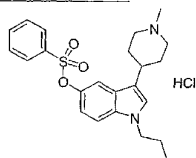
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-44-

## Example 5

Benzenesulfonic acid 1-propyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-pyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (0.25 g, 0.67 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), sodium hydride (30.0 mg of a 60% dispersion in oil, 0.74 mmol), 1-propyl bromide (67 mL, 0.74 mmol) provided 182 mg (65%) of the desired benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-pyridin-4-yl)-1-propyl-1H-indol-5-yl ester free base as a gold oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL), treated with ammonium chloride (23.3 mg, 0.44 mmol), and dissolved in 10 mL methanol. The resulting solution was concentrated in vacuo, and triturated in a minimal amount of diethyl ether. Filtration followed by drying of the resulting precipitate afforded 180 mg (90%) of the title hydrochloride as a tan solid: mp=194-197 °C; MS (ES+) m/e 413.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsd-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.15 (br s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.78 (br d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (br t, 2H, J = 10.8 Hz), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.58-1.40 (m, 2H), 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz); Calculated (for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•1.15H<sub>2</sub>O): C 58.81, H 6.71, N 5.96; found: C 58.64, H 6.31, N 6.36.

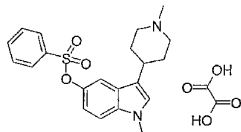
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-45-

## Example 6

Benzenesulfonic acid 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



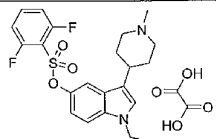
5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (300 mg, 0.81 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (100 mg of a 35% dispersion in oil, 0.88 mmol), methyl iodide (50 mL, 0.81 mmol), 18-crown-6 ether (30 mg, 0.11 mmol) provided 246 mg (79%) of the free base of the desired product as an off-white gum. The gum was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (57.5 mg, 0.64 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 286 mg (94%) of the title oxalate as a white solid: mp=135-142 °C; <sup>1</sup>H NMR<sup>+</sup>(400 MHz, dmsd-d<sub>6</sub>): 7.82-7.73 (m, 3H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.39 (br d, 2H, J = 12.4 Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 12.0 Hz), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): m/e 385.0 (M+1); Calculated (for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.6H<sub>2</sub>O): C 56.91, H 5.64, N 5.77; Found: C 56.89, H 5.32, N 5.42.



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-46-

Example 72,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

5 By a method similar to Example 1, using 2,6-difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 42 or 47, (425 mg, 1.05 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (120 mg of a 35% dispersion in oil, 1.05 mmol), ethyl iodide (84 mL, 1.05 mmol) and 18-crown-6 ether (40 mg, 0.15 mmol) provided 10 274 mg (60%) of the free base of the desired product as a colorless film. The film was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (17.1 mg, 0.63 mmol, 15 dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 297 mg (90%) of the title oxalate as an off-white solid: mp=161-165 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsc-d<sub>6</sub>): 7.93-7.83 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.37 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 4.10 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.36 (br d, 2H, J = 11.6 Hz), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES<sup>+</sup>): m/e 435.1 (M+1); Calculated (for 25 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•0.9C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.1H<sub>2</sub>O): C 55.26, H, 5.07, N 5.42; Found: C 55.44, H 4.94, N 5.50.

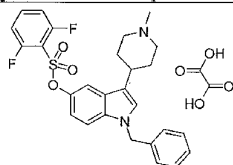
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-47-

Example 8

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



5 By a method similar to Example 1, using 2,6-difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 42 or 47, (250 mg, 0.62 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (77 mg of  
10 a 35% dispersion in oil, 0.68 mmol) benzyl bromide (73 mL, 0.62 mmol) and 18-crown-6 ether (25 mg, 0.09 mmol) provided 100 mg (30%) of the free base of the desired product as a colorless film. The film was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (18.1 mg, 0.20 mmol,  
15 dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 107 mg (90%) of the title oxalate as a tan solid: mp 205-208 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.92-7.82 (m, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.6 Hz), 5.32 (s, 2H), 3.39 (br d, 2H, *J* =  
20 12.0 Hz), 3.06-2.86 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 497.0 (M+1). MS (ES<sup>-</sup>): *m/e* 435.1 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 59.38, H 4.81, N 4.78; Found: C 59.03, H 4.93, N 4.55.

25

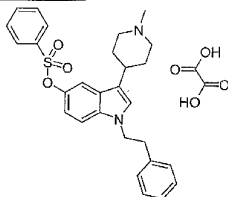
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-48-

## Example 9

Benzenesulfonic acid 1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-  
1H-indol-5-yl ester oxalate



5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 42 or 47, (300 mg, 0.81 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (102 mg of a 35% dispersion in oil, 0.89 mmol) and toluene-4-sulfonic acid phenethyl ester (447 mg, 1.62 mmol) provided 132 mg (34%) of the free base of the desired product as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (25.0 mg, 0.28 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 150 mg (96%) of the title oxalate as a white solid: mp=208-212 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.24-7.08 (m, 7H), 6.65 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 4.27 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 475.1 (*M*+1); Calculated (for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.4H<sub>2</sub>O): C 63.00, H 5.78, N 4.89; Found: C 63.09, H 5.64, N 4.86.

10

15

20

25

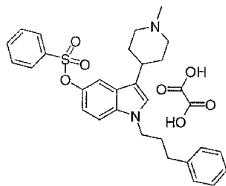
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-49-

Example 10

Benzenesulfonic acid 1-(3-phenylpropyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (250 mg, 0.67 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (77 mg of a 35% dispersion in oil, 0.67 mmol), 1-bromo-3-phenylpropane (113 mL, 0.74 mmol)

10 provided 105 mg (32%) of the free base of the desired product as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (19.3 mg, 0.21 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of

15 the precipitate provided 110 mg (88%) of the title oxalate as a white solid: mp=188-191 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (br t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.50-3.34

20 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H); MS (ES+): m/e 475.1 (M+1). MS (ES+): m/e 489.0 (M+1); Calculated (for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 64.34, H 5.92, N 4.84; found: C 64.23, H 5.78, N 5.01.

25

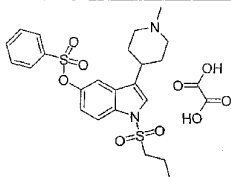
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-50-

## Example 11

Benzenesulfonic acid 1-(propylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 0.60 mmol) and 1-propanesulfonyl chloride (121 mL, 1.08

10 mmol) provided 67 mg (26%) of the free base of the desired compound as a tan gum. The gum was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (12.6 mg, 0.14 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which formation of precipitate was observed. Filtration and

15 drying of the precipitate afforded 72 mg (89%) of the title oxalate as a tan solid: mp=139-142 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsc-d<sub>6</sub>): 7.88-7.73 (m, 4H), 7.63 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.54 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.38 (br d, 2H, J = 10.8

20 Hz), 3.04-2.84 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.88 (m 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.48 (sextuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 0.80 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (ES+): m/e 477.0 (M+1); Calculated (for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 52.99, H 5.34, N 4.94; found: C 53.20, H 5.33, N 4.89.

25

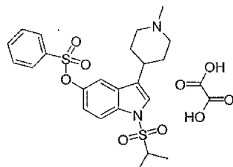
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-51-

## Example 12

Benzenesulfonic acid 1-(isopropylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 10 0.60 mmol), isopropylsulfonyl chloride (121 mL, 1.08 mmol) provided 76 mg (30%) of the free base of the desired compound as a tan gum. This gum was converted to 82 mg (91%) of the title oxalate, isolated as a white solid: mp=134-138 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.86-7.73 (m, 4H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.97 (dd, 15 1H, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 3.75 (septuplet, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.35 (br d, 2H, *J* = 12.4 Hz), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.87 (m 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.13 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz); MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 477.0 (*M*+1); Calculated (for 20 C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 52.99, H 5.34, N 4.94; found: C 53.16, H 5.20, N 4.86.

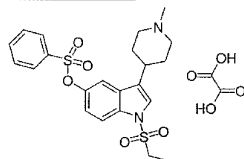
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-52-

Example 13

Benzenesulfonic acid 1-ethylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

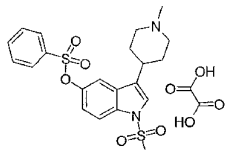


- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from Example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 0.60 mmol), ethylsulfonyl chloride (102 mL, 1.08 mmol) provided 230 mg (92%) of the free base of the desired compound as a colorless gum. This gum was converted to 248 mg (90%) of the title oxalate, isolated as an off-white solid: mp 121-126 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.88-7.73 (m, 4H), 7.64 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 3.58 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.38 (br d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.90 (m 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.01 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 463.0 (M+1); Calculated (for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 52.16, H 5.11, N 5.07; found: C 51.79, H 4.99, N 4.88.
- 15
- 20

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-53-

Example 14Benzenesulfonic acid 1-methylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

5

By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 0.60 mmol), methylsulfonyl chloride (42 mL, 0.54 mmol) provided 37 mg (15%) of the free base of the desired compound as a colorless gum. This gum was converted to 38 mg (86%) of the title oxalate, isolated as an off-white solid:

mp=95-99 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.88-7.74 (m, 4H), 7.64 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 7.00 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.2 Hz), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.00 (br t, 2H, *J* = 11.4 Hz), 2.91 (br t, 2H, *J* = 11.4 Hz), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.90 (m 2H), 1.90-1.76 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 449.0 (*M*+1); MS (APCI): *m/e* 449.1 (*M*+1);

20 Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: calcd: C, 50.44; H, 4.97; N, 5.11; found: C, 50.47; H, 4.66; N, 4.97.



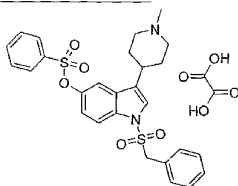
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-54-

## Example 15

Benzenesulfonic acid 1-benzylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

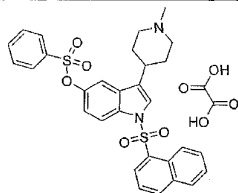


- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 0.60 mmol),  $\alpha$ -toluenesulfonyl chloride (225 mg, 1.08 mmol) provided 30 mg (10%) of the free base of the desired compound as a tan gum. This gum was converted to 30 mg (85%) of the title oxalate, isolated as an off-white solid: mp=120-124 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ): 7.86-7.77 (m, 3H), 7.65 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.48 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 7.28 (br s, 1H), 7.21 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.09 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.00 (br s, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H); MS (ES+):  $m/e$  525.0 (M+1);
- 15
- 20 Calculated (for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ ): C 56.67, H 4.92, N 4.56; found: C 56.71, H 4.88, N 4.35.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-55-

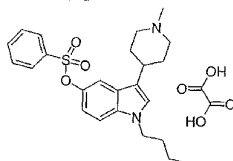
Example 16Benzenesulfonic acid 1-(naphth-1-ylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (200 mg, 0.54 mmol), tetrahydrofuran (5 mL), potassium hydride (68 mg of a 35% dispersion in oil, 0.60 mmol), naphth-1-ylsulfonyl chloride (245 mg, 1.08 mmol) provided 86 mg (28%) of the free base of the desired compound as a tan gum. This gum was converted to 92 mg (92%) of the title oxalate, isolated as a tan solid: mp=121-125 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 8.59 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 9H), 7.27 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.07-2.80 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 4H); MS (APCI): m/e 561.1 (M+1); Calculated (for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.7H<sub>2</sub>O): C 57.94, H 4.77, N 4.22; found: C 57.98, H 4.45, N 4.01.
- 10
- 15
- 20

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-56-

Example 17Benzenesulfonic acid 1-butyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.50 g, 1.35 mmol), tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (161 mg of a 35% dispersion in oil, 1.42 mmol) and 1-iodobutane (161 mL, 1.42 mmol) provided 305 mg (53%) of the free base of the desired product as a golden oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (64.3 mg, 0.71 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 315 mg (85%) of the title oxalate as an off-white solid: mp=193-198 °C; MS (APCI): m/e 427.2 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.68 (br d, 1H, J = 8.8), 4.04 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.36 (br d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.93 (br t, 2H, J = 11.8 Hz), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.63 (quintuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 1.18 (sextuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz);
- 20 Calculated (for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 60.45, H 6.24, N 5.42; found: C 60.36, H 5.91, N 5.41.
- 25

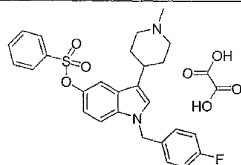
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-57-

## Example 18

Benzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.40 g, 1.08 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (129 mg of a 35% dispersion in oil, 1.11 mmol), 4-fluorobenzyl bromide (141 mL, 1.11 mmol) provided 340 mg (66%) of the free base of the desired product as a golden oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (63.9 mg, 0.71 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 371 mg (91%) of the title oxalate as a white solid: mp=181-184 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.84-7.73 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 5.29 (s, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H); MS (APCI): m/e 479.1 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•1.4H<sub>2</sub>O): C 58.65, H 5.39, N 4.71; found: C 58.87, H 4.72, N 4.56.
- 10
- 15
- 20
- 25

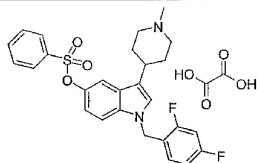
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-58-

## Example 19

Benzenesulfonic acid 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.40 g, 1.08 mmol), tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (129 mg of a 35% dispersion in oil, 1.11 mmol), 2,4-difluorobenzyl bromide (146 mL, 1.11 mmol) provided 357 mg (66%) of the free base of the desired product as a golden oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (64.7 mg, 0.71 mmol, dissolved in 10 mL ethyl acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 390 mg (92%) of the title oxalate as a white solid: mp=141-144 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.86-7.72 (m, 3H), 7.61 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.22 (td, 1H, J = 9.6, 2.6 Hz), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.98 (td, 1H, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.28 (br d, 2H, J = 11.6 Hz), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H); MS (APCI): m/e 497.1 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 59.38, H 4.81, N 4.78; found: C 59.41, H 4.63, N 4.79.
- 10
- 15
- 20
- 25

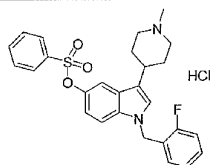
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-59-

## Example 20

Benzenesulfonic acid 1-(2-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.40 g, 1.08 mmol), tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (130 mg of a 35% dispersion in oil, 1.13 mmol) and 2-fluorobenzyl bromide (137 mL, 1.13 mmol) provided 63 mg (12%) of the free base of the desired product as a colorless oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (7.0 mg, 0.13 mmol, dissolved in 10 mL of methanol). The solvent was removed in vacuo, providing a solid residue, which was taken up in diethyl ether and sonicated for 5 minutes. Filtration and drying of the precipitate provided 61 mg (91%) of the title hydrochloride as a white solid: mp=222-224 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsc-d<sub>6</sub>): 7.81 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.61 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.72 (br d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.30 (m, 2H, overlapping with H<sub>2</sub>O), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): m/e 479.2 (M+1).  
 20 Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•0.7H<sub>2</sub>O): C 61.57, H 5.43, N 5.31; found: C 61.45, H 5.50, N 5.34.

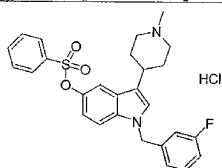
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-60-

## Example 21

Benzenesulfonic acid 1-(3-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.40 g, 1.08 mmol), tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (130 mg of a 35% dispersion in oil, 1.13 mmol) and 3-fluorobenzyl bromide (139 mL, 1.13 mmol) provided 309 mg (60%) of the free base of the desired product as yellow foam. The foam was further purified by preparative reverse-phase HPLC, which provided 293 mg (88%) of the title hydrochloride as an off-white solid: mp=103-105 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.35 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10-6.93 (m, 3H), 6.68 (br d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.43 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): m/e 479.1 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•0.5H<sub>2</sub>O): C 62.00, H 5.39, N 5.35; found: C 61.14, H 5.33, N 5.28.

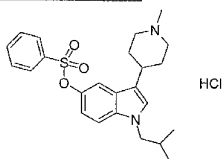
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-61-

## Example 22

Benzenesulfonic acid 1-isobutyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



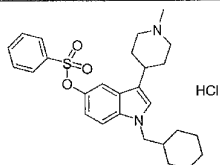
- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.35 g, 0.9 mmol), tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (113 mg of a 35% dispersion in oil, 1.0 mmol) and toluene-4-sulfonic acid isobutyl ester (1.08 g, 4.7 mmol) and isopropylmethyl tosylate (0.65 g, 0.28 mmol) provided 106 mg (26%) of the free base of the desired product as a colorless oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (13.3 mg, 0.25 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was placed in an ultrasound bath for 15 minutes; then it was concentrated in vacuo to a residue, which was triturated with 9:1 diethyl ether-acetonitrile, upon which immediate formation of a precipitate was observed.
- 20 Sonication for 5 minutes, followed by filtration and drying of the solid afforded 83 mg (72%) of the title hydrochloride as a tan solid: mp=186-191 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsd-d<sub>6</sub>): 10.84 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.70 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 3.86 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.40 (br d, 2H, J = 11.6 Hz), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H), 0.76 (d, 6H, J = 6.0 Hz); MS (APCI): m/e 427.2 (M+1); Calculated (for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl): C 62.26, H 6.75, N 6.05; found: C 62.08, H 6.70, N 6.44.
- 30



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-62-

Example 23Benzenesulfonic acid 1-cyclohexylmethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.30 g, 0.81 mmol) tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (97 mg of a 35% dispersion in oil, 0.85 mmol) and cyclohexylmethyl bromide (226 mL, 1.62 mmol) and after 2 hours at 0°C provided 120 mg (31%) of the free base of the desired compound as a colorless oil. The oil was dissolved in methanol (5 mL) and treated with ammonium chloride (13.7 mg, 0.25 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was placed in an ultrasound bath for
- 10 5 minutes before concentrating it in vacuo to a solid residue, which was triturated with diethyl ether and sonicated for 5 minutes. Filtration and drying of the precipitate afforded 111 mg (86%) of the title hydrochloride as a white solid: mp=98-101 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):
- 20 7.83 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.62 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.71 (br d, 1H, J = 7.6 Hz), 3.88 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.45-3.22 (m, 2H, overlapping with H<sub>2</sub>O), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H),
- 25 1.75-1.48 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H); MS (APCI): m/e 467.2 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•1.6H<sub>2</sub>O): C 61.08, H 7.06, N 5.27; found: C 61.26, H 6.77, N 5.25.

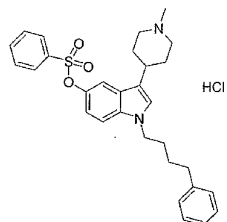
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-63-

Example 24

Benzenesulfonic acid 1-(4-phenylbutyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.30 g, 0.81 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) potassium hydride (97 mg of a 35% dispersion in oil, 0.85 mmol) and 1-chloro-4-phenylbutane (1.37 g, 8.1 mmol) provided 32 mg (8%) of the free base of the title compound
- 10 as a colorless film. The film was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (3.4 mg, 0.06 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was placed in an ultrasound bath for 2 minutes and concentrated
- 15 in vacuo to a residue, which was triturated with diethyl ether. Sonication for 2 minutes, filtration, and drying of the precipitate afforded 27 mg (79%) of the title hydrochloride as a white solid: mp=158-161 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO-d<sub>6</sub>): 7.81 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.61 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26-7.04 (m, 7H), 6.69 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.47-3.28 (m, 2H, overlapping with H<sub>2</sub>O), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): m/e 503.0 (M+1); Calculated (for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•1.5H<sub>2</sub>O): C 63.64, H 6.77, N 4.95; found: C 63.53, H 6.32, N 4.72.
- 20
- 25

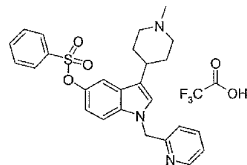
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-64-

## Example 25

Benzenesulfonic acid 1-(pyrid-2-ylmethyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester trifluoroacetate

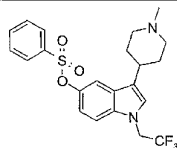


- 5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (0.20 g, 0.54 mmol) tetrahydrofuran (20 mL), potassium hydride (62 mg of a 35% dispersion in oil, 0.54 mmol) and 2-picolyl chloride free base (obtained by SCX purification of 443 mg, 2.7 mmol, of commercial 2-picolyl chloride hydrochloride) as a solution in tetrahydrofuran (3 mL) provided 28 mg (11%) of the free base of the title compound as a colorless film. The film was further purified
- 10 by reverse-phase HPLC, which provided 25 mg (71%) of the corresponding trifluoroacetate salt as a white, filmy solid: MS (APCI): m/e 462.1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.54 (dd, 1H, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.97 (s, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.97 (br d, 2H, J = 12.0 Hz), 2.66 (tt, 1H, J = 11.8, 3.6 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.11 (td, 2H, J = 12.0, 1.2 Hz), 1.92 (br d, 2H, J = 13.2 Hz), 1.74 (qd, 2H, J = 12.4, 3.2 Hz).
- 20

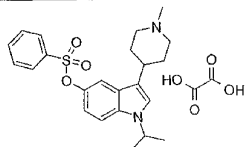
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-65-

Example 26Benzenesulfonic acid 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

5 By a method similar to Example 1, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (435 mg, 1.17 mmol) dimethylformamide (10 mL), sodium hydride (47 mg of a 60% dispersion in oil, 1.17 mmol), 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (273 mg, 1.17 mmol) provided 213 mg (40%) of the title compound as a white solid: mp=126-129 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.86-7.78 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.52 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 2.94 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.61 (tt, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.08 (td, 2H, J = 11.6, 2.0 Hz), 1.88 (br d, 2H, J = 13.2 Hz), 1.70 (qd, 2H, J = 12.4, 3.4 Hz); MS (APCI): m/e 453.1 (M+1); Calculated (for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) : C 58.40, H 5.12, N 6.19; found: C 58.00, H 5.05, N 6.02.

Example 27Benzenesulfonic acid 1-isopropyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate

25

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-66-

To a solution of toluene-4-sulfonic acid isopropyl ester (1.45 g, 6.7 mmol) in dimethylformamide (20 mL) stirring at 0 °C, was added benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34 or 45, (250 mg, 0.67 mmol). The cold reaction mixture was then treated with sodium hydride in one portion (30 mg of a 60% dispersion in oil, 0.74 mmol), upon which the solution turned light yellow and then green. The mixture was diluted with methanol (20 mL) and directly applied to a 10 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, the column was eluted with a 9:1 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol. The eluent was concentrated in vacuo to a residue, which was further purified on silica gel. Elution with a 9:1 mixture of dichloromethane and methanol provided 171 mg (61%) of the free base of the title compound as an off-white foam. The foam was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (37.3 mg, 0.41 mmol, dissolved in 10 mL of ethyl acetate). A precipitate formed immediately, which was filtered and dried to provide 186 mg (89%) of the title oxalate as an off-white solid: mp=103-107 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsc-d<sub>6</sub>): 7.86-7.79 (m, 2H), 7.77 (br t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.33 (br s, 1H), 7.11 (br d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 9.2, 2.0 Hz), 4.63 (septuplet, 1H, J = 6.8 Hz), 3.36 (br d, 2H, J = 10.8 Hz), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.36 (d, 6H, J = 6.4 Hz.); MS (ES+): m/e 413.1 (M+1); Calculated (for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.8H<sub>2</sub>O) : C 58.08, H 6.16, N 5.42; found: C 58.14, H 5.86, N 5.56.

30

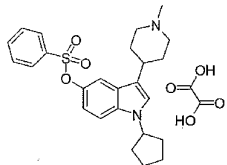
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-67-

## Example 28

Benzenesulfonic acid 1-cyclopentyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



- 5 By a method similar to Example 27, using toluene-4-sulfonic acid cyclopentyl ester (1.95 g, 8.1 mmol), dimethylformamide (20 mL), benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 34
- 10 or 45, (250 mg, 0.67 mmol), sodium hydride (36 mg of a 60% dispersion in oil, 0.89 mmol) provided 158 mg (44%) of the free base of the desired compound as a colorless gum. The gum was dissolved in ethyl acetate (10 mL) and treated with oxalic acid (32.4 mg, 0.36 mmol, dissolved in 10 mL ethyl
- 15 acetate), upon which a precipitate formed immediately. Filtration and drying of the precipitate provided 162 mg (85%) of the title oxalate as an off-white solid: mp=202-205 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsd-d<sub>6</sub>): 7.84-7.74 (m, 3H), 7.62 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.30 (s, 1H),
- 20 7.13 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.38 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.98 (br t, 2H, J = 11.2 Hz), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.68-1.56 (m, 2H); MS (ES+): m/e 439.1 (M+1); Calculated (for
- 25 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): C 61.35, H 6.10, N 5.30; found: C 61.30, H 6.16, N 5.02.

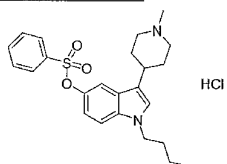
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-68-

## Example 29

Benzenesulfonic acid 1-butyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-  
1H-indol-5-yl ester hydrochloride

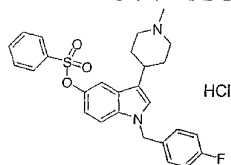


- 5 The oxalate salt of benzenesulfonic acid 1-butyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 17, (0.25 g) was dissolved in methanol (25mL) and directly applied to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with
- 10 methanol, the column was eluted with a 2:1 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol. The eluent was concentrated *in vacuo* to provide 204 mg of the corresponding free base as a golden oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (25.6
- 15 mg, 0.47 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and the residue triturated with a minimal amount of diethyl ether-acetonitrile. Filtration and drying of the precipitate provided 183 mg (82%) of the title hydrochloride as a white
- 20 solid; mp=169-172 C; MS (APCI): m/e 427.2 (M+1); Calculated (for  $C_{24}H_{30}N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ ): C 61.77, H 6.78, N 6.00; found: C 61.72, H 6.52, N 5.92.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-69-

Example 30Benzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

5 The oxalate salt of benzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, from example 18, (0.30 g) was dissolved in methanol (25 mL) and directly applied to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with

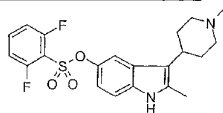
10 methanol, the column was eluted with a 2:1 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol. The eluent was concentrated *in vacuo* to provide 244 mg of the corresponding free base as a golden oil. The oil was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (27.2

15 mg, 0.51 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and the residue triturated with a minimal amount of diethyl ether. Filtration and drying of the precipitate provided 226 mg (86%) of the title hydrochloride as a white solid: mp=169-

20 172 °C; MS (APCI): m/e 479.2 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•0.8H<sub>2</sub>O): C 61.25, H 5.63, N 5.29; found: C 61.20, H 5.42, N 5.68.

Example 31

25 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester





WO 02/060871

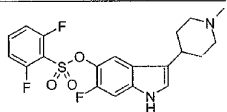
PCT/US02/00502

-70-

A solution of 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (4.05 mmol, 0.989 g) in THF (12 mL) and 1M sodium hydroxide (4.09 mL) was treated with 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (4.46 mmol, 0.948g). After stirring one hour at room temperature the reaction was diluted with water (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The organic phases were combined, concentrated *in vacuo* to afford foam. The free amine was converted to the hydrochloride salt. Acetyl chloride (approximately 1.2 eq) was added to a cooled solution of ethanol (0 °C). After stirring approximately five minutes, this solution was added to a solution of the free amine in ethanol. The biphasic solution was concentrated *in vacuo* to foam. The foam was dissolved in acetone, crystals formed, collected by filtration to afford 1.12 g (60%) of the title compound: mp =138 °C (decomposes); mass spectrum (ion spray): m/z = 420 (M-1); Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-HCl-0.2H<sub>2</sub>O-0.6C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O: C, 55.28; H, 5.49; N, 5.66. Found: C, 55.42; H, 5.46; N, 5.30

## Example 32

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 6-fluoro-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 31, using 0.2N sodium hydroxide (2.4 mmol, 12.2 mL), 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (2.9 mmol, 0.625 g), 6-fluoro-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole-5-ol (2.4 mmol, 0.608 g) in THF (7.7 mL). The crude isolated product was subjected to normal phase silica gel radial chromatography, 4mm plate eluting with 9:1 methylene chloride:2M ammonia in methanol at 10 mL/minute. Fractions containing product combined, concentrated *in vacuo* to a white solid. The title compound was crystallized from methylene chloride to afford 0.282 g (27%) of the title

WO 02/060871

PCT/US02/00502

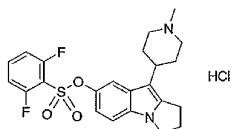
-71-

compound: mp=202 °C; Mass spectrum (ion spray): m/z  
 =425 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.10 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.40  
 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.20  
 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 2H);

- 5 Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.12; H, 4.57; N, 6.54.  
 Found: C, 56.13; H, 4.56; N, 6.48.

#### Example 33

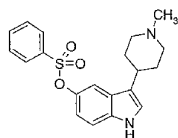
- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-  
 10 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-yl ester hydrochloride



- By a method similar to Example 31, using 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-6-ol (270 mg, 1.0 mmol) in NaOH (6.5 mL, 1.3 mmol, 0.2 N), THF  
 15 (3.0 mL), and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride gave a crude residue that was purified by PCTLC (silica gel GF rotor; 95:5 CHCl<sub>3</sub>:2M NH<sub>3</sub> in MeOH) and the hydrochloride formed in EtOAc affording 388 mg (81%) of the title compound as a white powder: mp=149°C (transition) and 229°C; MS  
 20 (ES+): m/e 447.1 (M+1); Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SHCl: Calcd: C, 57.20; H, 5.22; N, 5.80. Found: C, 56.90; H, 5.07; N, 5.74.

#### Example 34

- 25 Benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



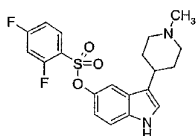
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-72-

- By a method similar to Example 31, using benzenesulfonyl chloride (280  $\mu$ L, 2.2 mmol), 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (418 mg, 1.8 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (10 mL, 2.0 mmol) and THF (6mL) gave 650 mg of an off white solid. The crude product was recrystallized from ethyl acetate to give 505 mg (75%) of tan needles: mp= 192-194 °C; MS(m/e): 370 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64.84; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 64.92; H, 6.19; N, 7.67.

10

Example 352,4-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

- By a method similar to Example 31, using 2,4-difluorobenzenesulfonyl chloride (463 mg, 2.2 mmol) was added to a solution of 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (418 mg, 1.8 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (10 mL, 2.0 mmol) and THF (5 mL) gave 735 mg of product. The crude product was recrystallized from ethyl acetate/hexanes to give 680 mg (92%) of white crystals: mp=163-164 °C; MS(m/e): 406 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59.10; H, 4.96; N, 6.89. Found: C, 58.86; H, 4.94; N, 6.95.

20

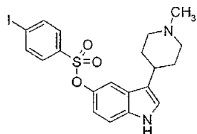
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-73-

## Example 36

4-Iodobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

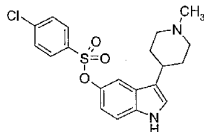


5 By a method similar to Example 31, using 4-Iodobenzenesulfonyl chloride (347 mg, 1.15 mmol) in THF (4 mL), 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (220 mg, 0.96 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (5.2 mL, 1.05 mmol) and  
10 THF (4 mL) gave 470 mg of an off white solid. The crude product was recrystallized from ethyl acetate/hexanes to give 404 mg (85%) of tan crystals: mp=174-176 °C; MS(m/e): 495 (M-1); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: Calcd: C, 48.40; H, 4.26; N, 5.64. Found: C, 48.74; H, 4.20; N, 5.59.

15

## Example 37

4-Chlorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

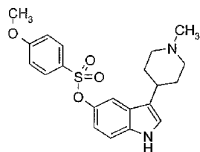


20 By a method similar to Example 31, using 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (242 mg, 1.15 mmol) and 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (220 mg, 0.96 mmol), 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) gave 380 mg of a white solid. The crude product was recrystallized from  
25 ethyl acetate/hexanes to give 300 mg (78%) of the title compound as an off white powder: mp=182-183.5 °C; MS(m/e): 404 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59.33; H, 5.23; N, 6.92. Found: C, 59.24; H, 5.22; N, 6.90.

WO 02/060871

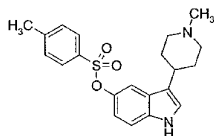
PCT/US02/00502

- 74 -

Example 384-Methoxybenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

5 By a method similar to Example 31, using 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (248 mg, 1.2 mmol) and 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (230 mg, 1.0 mmol), 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) gave 225 mg  
 10 of crude product. The crude product was recrystallized from ethyl acetate to give 195 mg (49%) of the title compound as a white powder: mp=186-187 °C; MS(m/e): 400 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: Calcd: C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99. Found: C, 63.10; H, 6.18; N, 7.04.

15

Example 394-Methylphenylsulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

20 By a method similar to Example 31, using 4-methylbenzenesulfonyl chloride (228 mg, 1.2 mmol) and 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (230 mg, 1.0 mmol), 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) gave 400 mg  
 25 of crude product. The crude product was recrystallized from ethyl acetate to give 305 mg (79%) of a white powder: mp=186-187 °C. MS(m/e): 384 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S:

WO 02/060871

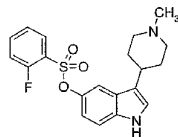
PCT/US02/00502

-75-

Calcd: C, 65.60; H, 6.29; N, 7.29. Found: C, 65.50; H, 6.35; N, 7.23.

Example 40

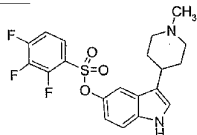
5 2-Fluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 31, using 2-fluorobenzenesulfonyl chloride (234 mg, 1.2 mmol) added  
 10 dropwise to a solution of 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (231 mg, 1.0 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) and THF (5 mL) gave 448 mg of the title compound as a crystalline solid. The product was recrystallized from ethyl acetate/hexanes to give 320 mg  
 15 (82%) of the title compound an off white powder: mp=180-182 °C; MS(m/e): 389 (M+1); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: Calcd: C, 61.84; H, 5.45; N, 7.21. Found: C, 61.83; H, 5.57; N, 7.26.

Example 41

20 2,3,4-Trifluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 31, using 2,3,4-trifluorobenzenesulfonyl chloride (280 mg, 1.2 mmol) and 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (231 mg, 1.0  
 25 mmol) and 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) gave 449 mg of a purple foam. The crude product was purified by

WO 02/060871

PCT/US02/00502

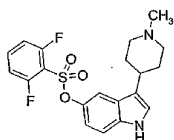
-76-

radial chromatography (silica gel, 2000 micron rotor, 100/10 methylene chloride/methanol then 100/10/0.5 methylene chloride/methanol/ammonium hydroxide) to give 418 mg (98%) of homogeneous product. The product was crystallized from ethyl acetate/hexanes to give 280 mg of the title compound as a white powder: mp=160-162 °C; MS(m/e): 424 (M<sup>+</sup>); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.60; H, 4.51; N, 6.60. Found: C, 56.53; H, 4.78; N, 6.51.

10

Example 42

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

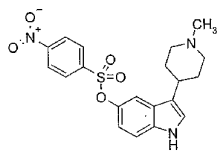


By a method similar to Example 31, using 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (256 mg, 1.2 mmol) and 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (231 mg, 1.0 mmol), and 0.2 N sodium hydroxide (5.5 mL, 1.1 mmol) gave 400 mg (98%) of the title compound as an off white powder were obtained. The product was recrystallized from ethyl acetate/methanol/hexanes: mp=214-215 °C; MS(m/e): 407 (M+1); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59.10; H, 4.96; N, 6.89. Found: C, 59.07; H, 5.16; N, 6.73.

25

Example 43

4-Nitrobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



WO 02/060871

PCT/US02/00502

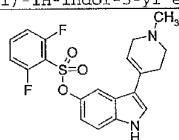
-77-

By a method similar to Example 31, using 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (997 mg, 4.05 mmol) was added to a mixture of 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (777 mg, 3.4 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (18.6 mL, 3.7 mmol) and THF (20 mL) gave 1.4 g of an orange foam. The product was crystallized from ethyl acetate/hexanes to give 485 mg (35%) of an orange powder. The mother liquors were purified by flash chromatography (silica gel, 5%, 7% 2M ammonia in methanol/ methylene chloride) to give 800 mg (57%) of the title compound as yellow foam: Total yield was 92%; mp=171-172 °C; MS(m/e): 416 (M+1), 414 (M-1); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 57.82; H, 5.09; N, 10.11. Found: C, 57.35; H, 4.96; N, 9.88.

15

Example 44

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 31, using a solution of 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (380 mg, 1.79 mmol) in THF (5 mL) was added to a mixture of 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (340 mg, 1.49 mmol) in 0.2 N sodium hydroxide (8.2 mL, 1.64 mmol) and THF (5 mL) gave 170 mg (28%) of homogeneous product as a tan solid. The product was crystallized from ethyl acetate to give 96 mg (16%) of the title compound as a yellow powder: mp 183 °C dec; MS(m/e): 405 (M+1), 403 (M-1); Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59.40; H, 4.49; N, 6.93. Found: C, 59.22; H, 4.24; N, 6.65.

30



WO 02/060871

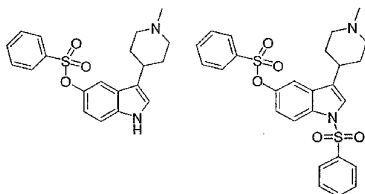
PCT/US02/00502

-78-

## Example 45

Benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester and

- 5 Benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methylpiperidine-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



- To a solution of 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (4.75 g, 20.6 mmol) in dimethylformamide (25 mL), stirring at 0 °C under nitrogen, was added sodium hydride in one portion (0.83 g of a 60% dispersion in oil, 20.6 mmol). The green solution turned brown; after stirring for 30 minutes at 0°C benzenesulfonyl chloride (2.63 mL, 20.6 mmol) was added in one portion, then the reaction mixture was allowed to stir until the reaction was complete. The solution was poured into water (125 mL), then extracted with ethyl acetate (4 x 125 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to a residue which was further purified on silica gel. Elution with a 9:1 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol provided 5.40 g (70%) of benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester as a tan solid: mp=189-194 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.97 (br s, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 2.77 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (br t, 2H, J = 11.2 Hz), 1.67 (br d, 2H, J = 12.0 Hz), 1.58-1.44 (m, 2H); MS(ES<sup>+</sup>): m/e 371.0 (M+1).

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-79-

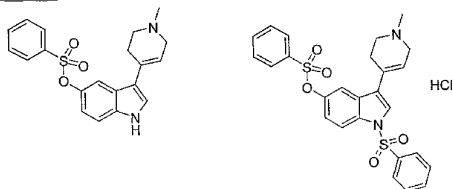
Benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester was also obtained as a side product. Chromatography provided 290 mg (3%) of the aforementioned compound as a gold-colored oil. A solution of the oil in methanol (10 mL) was treated with ammonium chloride (30.3 mg, 0.56 mmol, dissolved in 10 mL of methanol). Concentration *in vacuo*, followed by trituration in a minimal amount of diethyl ether, filtration, and drying of the resulting precipitate afforded 272 mg (87%) of benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester as a tan solid: mp=123-127 °C; MS (ES+): m/e 511.0 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.98-7.92 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 2H), 2.77 (br d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (br t, 2H, J = 10.8 Hz), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H); Calculated (for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•HCl•1.5H<sub>2</sub>O) : C 54.39, H 5.26, N 4.88, Cl 6.17; found: C 54.21, H 4.93; N 5.06; Cl 6.38.

20

Example 46

Benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester and  
Benzenesulfonic acid 1-(benzenesulfonyl) acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester  
hydrochloride

25



By a method similar to Example 45, using 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.25 g, 5.47 mmol) in dimethylformamide (20 mL), sodium hydride (0.22 g of a 60% dispersion in oil, 5.47 mmol), and

30

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-80-

benzenesulfonyl chloride (699  $\mu$ L, 5.47 mmol) provided 700 mg (35%) of Benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester as a tan solid: mp=186-190  $^{\circ}$ C; MS (APCI): m/e 369.3 (M+1);  $^1$ H NMR (400 MHz, dms $o$ -d $_6$ ): 11.32 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.77 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.62 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.41 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.30 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.13 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 6.74 (dd, 1H,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz), 5.60 (br s, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.49 (br t, 2H,  $J$  = 5.6 Hz), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

Benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride 450 mg (16%) was isolated by chromatography as a gold colored oil which was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (65.3 mg, 1.22 mmol, added as a solution in 10 mL of methanol). The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was triturated in a minimal amount of diethyl ether. Separation of the supernatant followed and drying of the precipitate afforded 270 mg (56%) of benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride as a white solid: mp=257-260  $^{\circ}$ C;  $^1$ H NMR (400 MHz, dms $o$ -d $_6$ ): 10.62 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.92 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.38 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 6.97 (dd, 1H,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz), 5.93 (br s, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.82 (s, 3H); IR (KBr): 3431, 3145, 2671, 2539, 1583, 1577, 1455, 1448, 1351, 1195, 1175, 1166  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (APCI): m/e 509.4 (M+1); Calculated (for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ ): C 57.49, H 4.66, N 5.16; found: C 57.85, H 4.73, N 5.30.

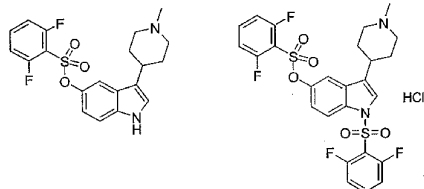
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-81-

## Example 47

- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester and
- 5 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-(2,6-difluorobenzenesulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- By a method similar to Example 45, using 3-(1-methylpyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.50 g, 6.5 mmol) in dimethylformamide (40 mL), sodium hydride (0.29 g of a 60% dispersion in oil, 7.2 mmol), 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (1.52 g, 7.2 mmol) provided 1.35 g (51%) of 2,6-difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester as an off-white solid: mp 235-238 °C; MS(ES<sup>+</sup>): m/e 407.0 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sup>o</sup>-d<sub>6</sub>): 11.04 (br s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz), 2.78 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (br t, 2H, J = 11.8 Hz), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H).
- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-(2,6-difluorobenzenesulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester was also obtained. Chromatography provided 236 mg (6%) of the aforementioned compound as a yellow solid. The free base was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (21.6 mg, 0.41 mmol, dissolved in 10 mL of methanol). The resulting solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was triturated with a minimal amount

WO 02/060871

PCT/US02/00502

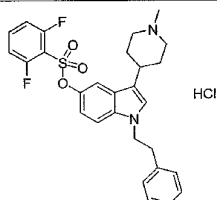
-82-

of diethyl ether. Filtration and drying of the precipitate provided 219 mg (87%) of 2,6-difluorobenzenesulfonic acid 1-(2,6-difluoro-benzenesulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester as an off-white solid: mp 95-98 °C; MS (ES+): m/e 583.0 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 7.96-7.84 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.10 (br d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.40-3.22 (br m, 2H, overlapping with H<sub>2</sub>O), 3.04-2.82 (br m, 3H), 2.68 (br s, 3H), 2.00-1.78 (br m, 4H);

Calculated (for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>•HCl•0.6H<sub>2</sub>O): C 49.58, H 3.87, N 4.44, Cl 5.62; found: C 49.58, H 3.76, N 4.51, Cl 5.48.

## Example 48

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



To a solution of 1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (175 mg, 0.52 mmol) and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (133 mg, 0.58 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), stirring at room temperature, was added 2,6-lutidine dropwise (134 mL, 1.16 mmol). The reaction mixture was stirred for 72 hours at room temperature, before diluting it with methanol (15 mL) and applying it directly to a 5 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, the column was eluted with a 9:1 mixture of dichloromethane and 2 N ammonia in methanol. The eluent was concentrated in vacuo to a residue, which was purified on silica gel. Elution with a 9:1 mixture of dichloromethane and methanol provided 191 mg (64%) of the

WO 02/060871

PCT/US02/00502

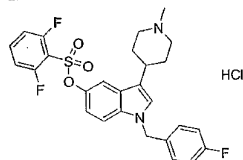
-83-

free base of the desired compound as a tan gum. The gum was further purified by preparative reverse-phase HPLC, which provided 156 mg (44%) of the title hydrochloride as an off-white solid: mp=209-212 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.55 (br s, 1H), 7.95-7.82 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 6H), 6.76 (br d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.41 (br d, 2H, J = 12.4 Hz), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H); MS (APCI): m/e 511.2 (M+1);

Calculated (for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•0.6H<sub>2</sub>O) : C 60.39, H 5.28, N 5.03; found: C 60.43, H 5.41, N 5.14.

Example 49

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

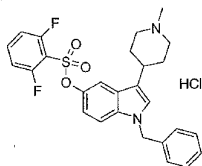


By a method similar to Example 48, using 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (325 mg, 0.96 mmol), 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (306 mg, 1.44 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), 2,6-lutidine dropwise (335 mL, 2.88 mmol) gave 323 mg (65%) which provided 303 mg (93%) of the corresponding hydrochloride salt as a white solid: mp=114-118 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.43 (br s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, J = 8.8, 1.6 Hz), 5.31 (s, 2H), 3.42 (br d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.03-1.80 (m, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>): m/e 515.1 (M+1); Calculated (for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S•HCl•1.5H<sub>2</sub>O) : C 56.20, H 4.89, N 4.85; found: C 56.11, H 4.53, N 4.64.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-84-

Example 502,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

- 5 By a method similar to Example 48, using 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (320 mg, 1.0 mmol), 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (234 mg, 1.1 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), 2,6-lutidine (255  $\mu$ L, 2.2 mmol) provided 382 mg (77%) of the free base of the desired
- 10 compound as a colorless oil. A portion of this oil (182 mg) was dissolved in methanol (10 mL) and treated with ammonium chloride (19.6 mg, 0.37 mmol, dissolved in 10 mL methanol). The resulting solution was placed in an ultrasound bath for 5 minutes before removing the solvent *in vacuo*. The
- 15 resulting residue was triturated with diethyl ether. Filtration and drying of the precipitate afforded 160 mg (82%) of the title hydrochloride as a white solid: mp=225-227  $^{\circ}$ C;  $^1$ H NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ ): 7.93-7.82 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.30-7.12 (m, 5H), 6.78 (dd, 1H,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.42-3.24 (m, 2H, overlapping with H $_2$ O),
- 20 3.04-2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H); MS (ES $^{+}$ ): m/e 496.9 (M+1); Calculated (for C $_{27}$ H $_{26}$ F $_2$ N $_2$ O $_3$ S•HCl) : C 60.84, H 5.11, N 5.26; found: C 60.69, H 5.00, N 5.26.

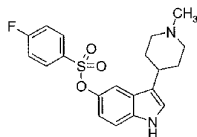
WO 02/060871

PCT/US02/00502

- 85 -

Example 51

4-Fluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



5 To a solution of 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (500 mg, 2.2 mmol) and triethylamine (333  $\mu$ L, 2.4 mmol) in THF (5mL) and DMF (5mL) was added 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (465 mg, 2.4 mmol). The  
 10 reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was cooled on an ice bath and diluted with ethyl acetate. The diluted reaction mixture was washed with cold 0.2 N NaOH, cold water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure  
 15 to give a white foam. The foam was crystallized from ethyl acetate to give 360 mg of a white powder. The mother liquors were purified by radial chromatography (silica gel, 2000 micron rotor, 5% methanol and 0.5% ammonium hydroxide in methylene chloride then 10% methanol and 0.5% ammonium  
 20 hydroxide in methylene chloride) to give 297 mg (78%) total yield of a clear oil. The oil was crystallized from ethyl acetate/hexanes to give a white powder: mp 170-172  $^{\circ}\text{C}$ ; MS (m/e): 388 ( $\text{M}^+$ ); Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 61.84; H, 5.45; N, 7.21. Found: C, 62.13; H, 5.58; N, 7.25.

25



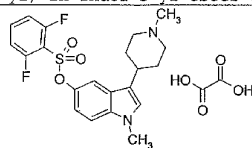
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-86-

## Example 52

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



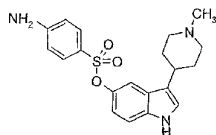
5 A solution of 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (312 mg, 1.47 mmol) in methylene chloride (2 mL) was added to a solution of 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (327 mg, 1.34 mmol) and triethylamine (226  $\mu$ L, 1.6 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL), methylene chloride (2 mL) and DMF (6 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with water and ethyl acetate, basified with saturated  $\text{NaHCO}_3$ , and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were washed with water, brine, dried ( $\text{NaSO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure to give 550 mg of a white solid. The product was purified by flash chromatography (silica gel, 5%, 10% 2M ammonia in methanol/methylene chloride) to give 440 mg (78%) of homogeneous title compound as a white foam. The product was crystallized as the oxalic acid salt from ethyl acetate to give a white powder: mp=195-198  $^{\circ}\text{C}$  dec; MS(m/e): 421 (M+1); Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ : C, 54.11; H, 4.74; N, 5.49. Found: C, 53.86; H, 4.62; N, 5.29.

25

WO 02/060871

PCT/US02/00502

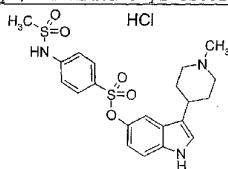
-87-

Example 534-Aminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

5 A mixture of 4-nitrobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester (800 mg, 1.92 mmol) and 5% palladium on carbon (230 mg) in ethanol (100 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was

10 purified by flash chromatography (silica gel, 10,11,12,15% 2M ammonia in methanol/methylene chloride) to give 580 mg (78%) of homogeneous product as a yellow oil that

15 crystallized upon standing: mp=217-219 °C dec; MS(m/e): 386 (M+1), 384 (M-1);  
Calculated for  $C_{26}H_{23}N_3O_3S$ : C, 62.32; H, 6.01; N, 10.90.  
Found: C, 62.30; H, 5.91; N, 10.69.

Example 544-Methylsulfonylaminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

25 Methylsulfonyl chloride (130  $\mu$ L, 1.68 mmol) was added dropwise to a solution of 4-aminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester (480 mg, 1.25

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-88-

mmol) and diisopropylethylamine (434  $\mu$ L, 2.49 mmol) in THF (20 mL) and stirred at ambient temperature for 1 h. The reaction mixture was stored at 5  $^{\circ}$ C for 18 h. The THF solution was decanted from the yellow glass that had formed.

5 The yellow glass was dissolved in ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer contained unreacted starting material and was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure to give 330 mg of 4-aminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester. The aqueous layer was basified with 1N

10 NaOH and was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure to give 79 mg of crude product. The crude product was purified by radial

15 chromatography (silica gel, 1000 micron rotor, 5%-20% methanol/1% ammonium hydroxide/methylene chloride) to give 51 mg (8.8%) of homogeneous product as a clear foam. Methylsulfonyl chloride (73  $\mu$ L, 0.94 mmol) was added to a solution of the recovered 4-aminobenzenesulfonic acid 3-(1-

20 methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester (330 mg, 0.86 mmol) and pyridine (76  $\mu$ L, 0.94 mmol) in methylene chloride (10 mL) and dimethylformamide (2 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture was concentrated onto silica gel under reduced

25 pressure and purified by flash chromatography (silica gel, 5%-15% 2M ammonia in methanol/methylene chloride) to give 210 mg of a yellow solid. This product was repurified by radial chromatography (silica gel, 2000 micron rotor, 10% methanol/1% ammonium hydroxide/methylene chloride) to give

30 62 mg (16%) of homogeneous product as a yellow film. Both lots of the product (4-methylsulfonylaminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester) were combined and crystallized as the hydrochloric acid salt from ethyl acetate to give 91 mg of the title compound as a white

35 powder: mp=238  $^{\circ}$ C dec; MS(m/e): 464 (M+1), 462 (M-1);

WO 02/060871

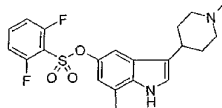
PCT/US02/00502

-89-

Calculated for  $C_{21}H_{22}N_3O_5S_2 \cdot HCl$ : C, 50.44; H, 5.24; N, 8.40.  
 Found: C, 50.04; H, 5.18; N, 8.19.

Example 55

5 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 31, using 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indole-5-ol (3.1 mmol, 0.756 g),  
 10 tetrahydrofuran (10 mL), 0.2N sodium hydroxide (3.1 mmol, 15.5 mL) and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (3.7 mmol, 0.7895 g) in tetrahydrofuran (10 mL) afforded the title compound as a fractional salt of 2,6-difluorobenzene sulfonic acid. The material was dissolved in methanol and 5N  
 15 sodium hydroxide (1 eq) was added. The mixture was then applied to a Mega Bond Elute SCX column. The column was treated with one column volume of the following: methylene chloride, methanol, 3:1 methylene chloride:methanol. The product was eluted with 3:1 methylene chloride: 2M ammonium  
 20 in methanol. Fractions containing the title compound were concentrated in vacuo to an oil. The oil was dissolved in diethyl ether, then placed in freezer (approximately -4 °C). The resulting crystals were collected by filtration to afford 0.296 g of the title compound. The filtrate was  
 25 concentrated in vacuo and resubjected to SCX chromatography as described above. An additional 0.313 g of material was collected. A total of 0.609 g (47%) of the title compound was isolated: MS (ion spray):  $m/z = 421 (M+1)$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 11.04 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.16 (1H), 6.88  
 30 (1H), 6.69 (1H), 2.78 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.51 (m, 2H);  
 Calculated for  $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3S$ : C, 59.99; H, 5.27; N, 6.66.  
 Found: C, 59.96; H, 5.21; N, 6.65.

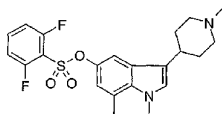
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-90-

## Example 56

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



5 A suspension of 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.0 eq, 1.98 mmol, 0.511g) in THF (5.0 mL) at room temperature was added 60% sodium hydride (1.2 eq, 2.37 mmol, 0.095 g). After stirring five minutes  
 10 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (1.1 eq, 2.18 mmol, 0.384 g) was added. The reactions were stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was treated with water (25 mL) and 1N sodium hydroxide (2 mL) then extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The organic phases were combined,  
 15 washed with water (25 mL) then brine (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to an oil. This material was subjected to radial chromatography, 4mm plate, eluting with 9:1 chloroform:2M ammonia in methanol. Fractions containing product were combined,  
 20 concentrated in vacuo to afford an oil. The title compound was crystallized from diethyl ether to afford 0.592 g (59%) of the title compound: mp=139 °C; Mass spectrum (ion spray): m/z = 439 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.95-7.85 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.64 (d, J=1.46Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.44 (m, 1H); Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>F<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60.89; H, 5.57; N, 6.45. Found: C, 60.67; H, 5.64; N, 5.54.

30

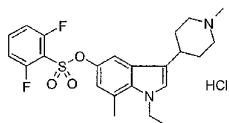
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-91-

Example 57

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



- 5 By a method similar to Example 56, using 1-ethyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (2.22 mmol, 0.605 g), sodium hydride (2.67 mmol, 0.107 g), and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (2.44 mmol, 0.519 g) afforded the free amine which was converted to the hydrochloride salt. Acetyl chloride (approximately 1.2 eq) was added to a cooled solution of ethanol (0°C). After stirring approximately five minutes, this solution was added to a solution of the free amine in diethyl ether. The insoluble material was collected by filtration to afford 0.844 g (78%) of the title compound: MS (ion spray): m/z = 449 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.93-7.87 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.46 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.09 Hz, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3H); Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·HCl: C, 56.96; H, 5.61; N, 5.78. Found: C, 56.97; H, 5.70; N, 5.78.
- 10
- 15
- 20

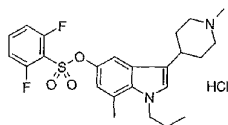
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-92-

Example 58

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-propyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride

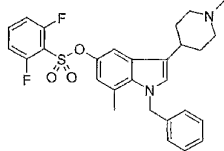


5 By a method similar to Example 56, using 1-propyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (0.619 g), sodium hydride (2.59 mmol, 0.104 g, 60% dispersion in mineral oil), and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (2.38 mmol, 0.505 g) afforded 0.589 g (55%) of the free base which  
10 was converted to the hydrochloride salt to give the title compound: MS (ion spray):  $m/z = 463 (M+1)$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.97-7.87 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J=8.78, 3.11$  Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.22 (t,  $J=7.32$  Hz, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H),  
15 2.50 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.68 (q,  $J=14.27, 7.32$  Hz, 2H), 0.84 (t,  $J=7.51$  Hz, 3H); Calculated for  $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S \cdot HCl$ : C, 57.77; H, 5.86; N, 5.61. Found: C, 57.38; H, 5.79; N, 5.58.

20

Example 59

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



25 By a method similar to Example 56, using 1-benzyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.81

WO 02/060871

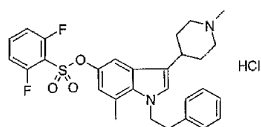
PCT/US02/00502

-93-

mmol, 0.604 g) in THF (4.5 mL), sodium hydride (2.17 mmol, 0.087g, 60% dispersion in mineral oil), and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (1.99 mmol, 0.422 g) afforded 0.411 g (45%) of the title compound: mp=158 °C; mass spectrum (ion spray):  $m/z = 511(M+1)$ ;  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 7.96-7.86 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J=5.73, 3.48$ Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 4H), 6.94 (d,  $J=2.20$ Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=6.59$ Hz, 2H), 6.62 (d,  $J=1.87$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 2H); Calculated for  $C_{28}H_{28}F_2N_2O_3S \cdot 0.3H_2O$ : C, 65.17; H, 5.59; N, 5.43. Found: C, 65.27; H, 5.47; N, 5.49.

**Example 60**

2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester hydrochloride



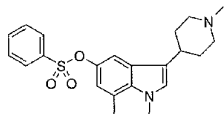
By a method similar to Example 56, using 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-phenethyl-1H-indol-5-ol (0.55 mmol, 0.190 g) in THF (1.4 mL), sodium hydride (0.65 mmol, 0.026 g, 60% dispersion in mineral oil), and 2,6-difluorobenzenesulfonyl chloride (0.60 mmol, 0.128 g) afforded 0.136 g (44%) of the title compound: MS (ion spray):  $m/z = 511(M+1)$ ;  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 7.97-7.87 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.63 (d,  $J=1.10$ Hz, 1H), 4.53 (t,  $J=7.50$ Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.94-1.71 (m, 4H); Calculated for  $C_{29}H_{28}F_2N_2O_3S \cdot 1.9 H_2O$ : C, 61.73; H, 5.88; N, 5.14. Found: C, 61.43; H, 5.51; N, 4.93.



WO 02/060871

PCT/US02/00502

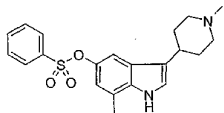
-94-

Example 61Benzenesulfonic acid 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester

- 5 By a method similar to Example 56, using 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (1.98 mmol, 0.511 g) in THF (5.0 mL), sodium hydride (2.37 mmol, 0.095 g, 60% dispersion in mineral oil), and benzenesulfonyl
- 10 chloride (2.18 mmol, 0.384 g), afforded 0.501 g (64%): ms (ion spray):  $m/z = 399$  ( $M+1$ );  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): 7.85-7.77 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.64 (d,  $J=2.56$ Hz, 1H), 6.55 (d,  $J=1.83$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82-2.72 (bd, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (tt,  $J=3.72$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H),
- 15 1.91 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); Calculated for  $C_{22}H_{26}N_2O_3S$ : C, 66.31; H, 6.58; N, 7.03. Found: C, 66.18; H, 6.58; N, 7.08.

Example 62

- 20 Benzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



- To a suspension of 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (2.52 mmol, 0.616 g) in THF (6.4 mL) at
- 25 room temperature was added 60% sodium hydride (3.03 mmol, 0.121 g). After stirring 15 minutes, benzenesulfonyl chloride (2.77 mmol, 0.490 g) was added. Reaction stirred at room temperature for 24 hours. Reaction then treated with

WO 02/060871

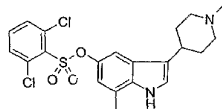
PCT/US02/00502

-95-

ethyl acetate (25 mL) and washed with water (2 x 25 mL) then brine (25 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* to afford an oil. The oil was subjected to normal phase radial chromatography, 5 4mm plate eluting with 9:1 chloroform:2M ammonia in methanol. Fractions containing product combined, concentrated *in vacuo* to afford an oil. The oil was dissolved in diethyl ether. The solution was cooled at -4 °C which resulted in crystal formation. Crystals collected by 10 filtration to afford 0.639g (66%) of the title compound: mp=118 °C; mass spectrum (ion spray): m/z = 385 (M); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.85-7.77 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.12 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.60 (d, J=1.46Hz, 1H), 2.77-2.68 (bd, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); 15 Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65.60; H, 6.29; N, 7.29. Found: C, 65.64; H, 6.45; N, 7.19.

Example 63

20 2,6-Dichlorobenzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



By a method similar to Example 62, using 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (2.54 mmol, 0.620 25 g), sodium hydride (3.04 mmol, 0.122 g, 60% dispersion in mineral oil), and 2,6-dichlorobenzenesulfonyl chloride (2.79 mmol, 0.685 g) afforded the title compound which crystallized at room temperature to afford 0.845 g (73%) of the title compound: mp=179 °C; MS (ion spray): m/z = 453 (M), 30 455 (M+2); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.77-7.68 (m, 3H), 7.14 (d, J=1.46Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.83Hz, 1H), 6.70 (d, J=1.10Hz, 1H), 2.84-2.77 (bd, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H);

WO 02/060871

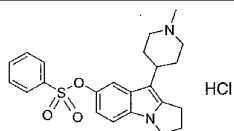
PCT/US02/00502

-96-

Calculated for  $C_{21}H_{22}ClN_2O_3S$ : C, 55.63; H, 4.89; N, 6.18.  
 Found: C, 55.48; H, 4.87; N, 6.12.

Example 64

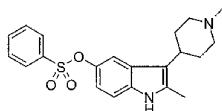
- 5 Benzenesulfonic acid 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-yl ester hydrochloride



- By a method similar to Example 31, using 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-ol (135 mg, 0.5 mmol), NaOH (3.25 mL, 0.65 mmol, 0.2 N), benzenesulfonyl chloride (99 mg, 0.564 mmol), and THF (1.5 mL) gave a crude residue which was purified by PCTLC (silica gel GF rotor; 95:5  $CHCl_3$ :2M  $NH_3$  in MeOH) and the hydrochloride was formed in EtOAc affording 196 mg (88%) of the title compound as an off-white powder: mp=202-204 °C; MS (ES+): m/e 411.0 (M+1); Calculated for  $C_{23}H_{26}N_2O_3SHCl$ : C, 61.80; H, 6.09; N, 6.27. Found: C, 61.49; H, 6.10; N, 6.27.

- 20 Example 65

Benzenesulfonic acid 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



- By a method similar to Example 31, using 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-hydroxy-1H-indole (250 mg, 1.03 mmol), benzenesulfonyl chloride (0.22 g, 1.25 mmol), 0.2N sodium hydroxide and THF (2 mL) gave 96 mg (24%) of the title compound: mass spectrum (ES+)= 385.1.

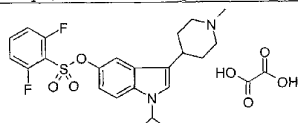
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-97-

Example 66

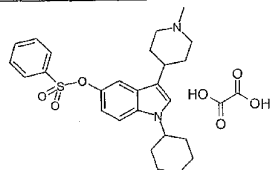
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-isopropyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



- 5 By a method similar to Example 27, using 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester (400mg, 0.98mmol), isopropyl tosylate (2.11g, 0.8 mmol) and dimethylformamide (20 mL) and sodium  
10 hydride (60% dispersion in mineral oil, 43 mg, 1.08 mmol) to afford 54 mg (12%) of the free base of the title compound which was converted to the oxalic salt (58mg): mp=248-251 °C.

Example 67

- 15 Benzenesulfonic acid 1-cyclohexyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester oxalate



- 20 By a method similar to Example 27, using benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester (400 mg, 1.07 mmol), toluene-4-sulfonic acid cyclohexyl ester (2.75 g, 10.7 mmol) and dimethylformamide (20 mL) and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 47 mg, 1.18 mmol) to afford 189 mg (39%) of the free base of  
25 the title compound which was converted to the oxalic salt (110 mg): mp=96-102 °C.

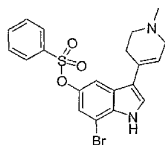
WO 02/060871

PCT/US02/00502

- 98 -

Example 68

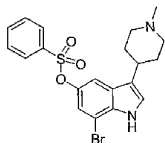
Benzenesulfonic acid 7-bromo-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-  
pyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



- 5        Combine benzenesulfonic acid 7-bromo-1H-indole-5-yl  
      ester and 1-methyl-4-piperidone (4 eq.) in acetic acid.  
      Heat to about 75°C before adding 2.0 N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 eq.). After  
      about 6 hours, cool to room temperature and pour into a  
10    mixture of ammonium hydroxide in ice water. Separate the  
      organic layer and dry over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purify  
      to give the title compound.

Example 69

- 15    Benzenesulfonic acid 7-bromo-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-  
      indol-5-yl ester



- A method similar to Preparation 20, using  
      benzenesulfonic acid 7-bromo-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-  
20    pyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester gives the title compound.

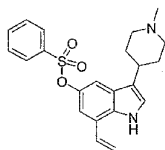
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-99-

## Example 70

Benzenesulfonic acid 7-vinyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester



- 5 A mixture of benzenesulfonic acid 7-bromo-3-(1-methylpyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.2 eq.) in dry toluene was degassed and then treated with vinyl tributyltin (1.1 eq.). Heat the reaction mixture to reflux.
- 10 After 5 hours, cool to room temperature, pour into ethyl acetate, wash with brine, dry the organic layer over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrate. Purify to give the title compound.

- The compounds of the present invention can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition, that is, combined with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, the proportion and nature of which are determined by the solubility and chemical properties of the compound selected, the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice. The compounds of the present invention, while effective themselves, may be formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable salts, for purposes of stability, convenience, solubility, and the like. In practice, the compounds of formula I are usually administered in the form of pharmaceutical compositions, that is, in admixture with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.
- 15
- 20
- 25

- Thus, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the formula I and a pharmaceutically acceptable diluent.
- 30

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-100-

The compounds of formula I can be administered by a variety of routes. In effecting treatment of a patient afflicted with disorders described herein, a compound of formula I can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in an effective amount, including oral and parenteral routes. For example, compounds of formula I can be administered orally, by inhalation, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, ocularly, topically, sublingually, buccally, and the like. Oral administration is generally preferred for treatment of the disorders described herein.

One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected, the disorder or condition to be treated, the stage of the disorder or condition, and other relevant circumstances. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like.

The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-101-

invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

For the purpose of parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 90% of the weight thereof. The amount of the compound of formula I present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-102-

adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations are able to be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical formulations may contain a concentration of the formula I or its pharmaceutical salt from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

The compounds of formula I are antagonists of 5-HT<sub>6</sub> receptors. Moreover the compounds of formula I are selective antagonists of that particular serotonin receptor. Such antagonism can be identified by the methods below.

#### Example A

##### 30 Assay description for 5HT<sub>6</sub> binding

The assay buffer used is 50 mM Tris-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA. The radioligand used is <sup>3</sup>H - LSD from New England Nuclear Cat. # NET 638 - 75.9 Ci/mmol. The membranes used are from Receptor Biology, Cat. No. RB-HS6. These are membranes from HEK-293 cells expressing the Human 5HT<sub>6</sub> receptor.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-103-

Test compounds are obtained as 10 mM stocks in 100% DMSO. They are diluted to 1 mM in 100% DMSO by adding 180  $\mu$ l DMSO to 20  $\mu$ l of stock in 96 well plates using a multidrop. The 1 mM stocks are then diluted to make an 11 point concentration range from 125  $\mu$ M down to 1.25 nM in half log increments using 10% DMSO as diluent. This is done using a TECAN robot. The final DMSO at this stage is 21.25%.

Radioligand is diluted in assay buffer to make a 125 nM solution and each vial of membranes is diluted up to 92 mL in assay buffer. The final assay volume is 250  $\mu$ l consisting of 210  $\mu$ l of diluted membranes, 20  $\mu$ l of compound or 21.25% DMSO for total binding, and 20  $\mu$ l of diluted radioligand. The compounds are transferred from drug dilution plates into corning 96 well assay plates using a 96 well Multimek pipettor. Radioligand and membranes are added to assay plates using multidrop pipettors. Non-specific binding is determined in wells containing a final serotonin concentration of 10  $\mu$ M. In the final assay volume the radioligand is 10 nM and the membrane protein is approximately 25  $\mu$ g/well. The final drug concentration range in half logs is from 10  $\mu$ M down to 0.1 nM. The final DMSO in the assay is 1.7%.

After addition of drug, membrane, and ligand, the plates are incubated for one hour at room temperature. During this time 96 well Millipore filter plates (MAPENOB50) are soaked for a least 30 minutes with 200  $\mu$ l per well of 0.5% polyethyleneimine.

The 0.5% PEI is removed from filterplate wells using a TiterTek MAP aspirator and 200  $\mu$ l of the incubation mixture is transferred from the incubation plate to the filterplate after mixing. This transfer is done using the 96 tip Mutimek pipettor. After transfer to the filterplate filterplates are extracted and washed twice with 220  $\mu$ l per well of cold buffer on the MAP aspirator. The peel away bottoms are removed from the filterplates and 100  $\mu$ l per well of microscint 20 scintillation fluid is added per well using a multidrop. Plates are placed into suitable holders and are

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-104-

left at room temperature for three hours and are counted for  $^3\text{H}$  in either a Wallac Microbeta counter or on a Packard Topcount.

In one embodiment, the present invention provides  
5 methods of treating disorders associated with the 5-HT<sub>6</sub>  
receptor, comprising: administering to a patient in need  
thereof an effective amount of a compound of formula I.  
Thus, the present invention contemplates the various  
disorders described to be treated herein and others which  
10 can be treated by such antagonists as are appreciated by  
those skilled in the art.

In particular, because of their ability to antagonize  
the 5-HT<sub>6</sub> receptor, it is recognized that the compounds of  
the present invention are useful for treating cognitive  
15 disorders, that is, disorders involving cognitive deficits.  
A number of the disorders which can be treated by 5-HT<sub>6</sub>  
antagonists are known according to established and accepted  
classifications, while others are not.

Some of the disorders to be treated according to the  
20 present invention are not well categorized and classified  
because cognition is a complicated and sometimes poorly  
defined phenomenon. It is, however, widely recognized that  
cognition includes various "domains." These domains include  
short term memory, long term memory, working memory,  
25 executive function, and attention.

While many of the disorders which can be treated  
according to the present invention are not uniformly  
described and classified in the art, it is understood that  
the compounds of the present invention are useful for  
30 treatment of disorders characterized by a deficit in any of  
the cognitive domains listed above or in other aspects of  
cognition. Thus the term "cognitive disorders" is meant to  
encompass any disorder characterized by a deficit in one or  
more cognitive domain, including but not limited to short  
35 term memory, long term memory, working memory, executive  
function, and attention.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-105-

One cognitive disorder to be treated by the present invention is age-related cognitive decline. This disorder is not well defined, but includes decline in the cognitive domains, particularly the memory and attention domains, which accompany aging. Another is mild cognitive impairment. Again, this disorder is not well defined in the art, but involves decline in the cognitive domains, and is believed to represent a group of patients the majority of which have incipient Alzheimer's disease. Also, a wide variety of insults, including stroke, ischemia, hypoxia, inflammation, and infectious processes can result in cognitive deficits as a sequella which can be treated according to the present invention.

Where the disorders which can be treated by 5-HT<sub>2</sub> antagonists are known according to established and accepted classifications, these classifications can be found in various sources. For example, at present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool for identifying many of the disorders described herein. Also, the International Classification of Diseases, Tenth Revision, (ICD-10) provides classifications for many of the disorders described herein. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for disorders described herein, including those as described in the DMS-IV and ICD-10, and that terminology and classification systems evolve with medical scientific progress.

In one embodiment, the present invention provides methods of treating disorders selected from the group consisting of: age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia), anxiety (particularly including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder), idiopathic and drug-induced Parkinson's disease,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-106-

epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, learning disorders, dementia (including Alzheimer's disease and AIDS-induced dementia), Huntington's Chorea, cognitive deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal damage, vascular dementia, multi-infarct dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I. That is, the present invention provides for the use of a compound of formula I or pharmaceutical composition thereof for the treatment disorders associated with the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

It is recognized that the terms "treatment" and "treating" are intended to include improvement of the cognitive deficit associated with each of the disorders associated with the 5-HT<sub>6</sub> receptor described herein. Also, it is also recognized that one skilled in the art may affect the disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient believed to be susceptible to such disorders with an effective amount of the compound of formula I. Thus, the terms "treatment" and "treating" are intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all symptoms, and is intended to include prophylactic treatment of such disorders. For example, the present invention specifically encompasses the treatment of the cognitive deficits associated with schizophrenia, stroke, Alzheimer's disease, and the other disorders described herein. Thus, it is

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-107-

understood that the present invention includes adjunctive treatment of the disorders described herein. More specifically, the compounds of formula I are useful to treat schizophrenia in combination with typical and atypical antipsychotics; to treat stroke in combination with a variety of agents such as mGluR agonists, NMDA antagonists, IL 1-6 inhibitors, and the like; to treat Alzheimer's disease in combination with cholinergics, including cholinesterase inhibitors, and compounds that inhibit amyloid protein processing.

As used herein, the term "patient" refers to a warm blooded animal such as a mammal which is afflicted with one or more disorders associated with the 5-HT<sub>6</sub> receptor. It is understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, horses, cattle, sheep, pigs, and humans are examples of animals within the scope of the meaning of the term. It is also understood that this invention relates specifically to the antagonists of the 5-HT<sub>6</sub> receptor.

As used herein, the term "effective amount" of a compound of formula I refers to an amount, that is, the dosage which is effective in treating the disorders described herein.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining an effective amount, the dose of a compound of formula I, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the compound of formula I to be administered; the co-administration of other therapies, if used; the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disorder involved; the degree of involvement or the severity of the disorder; the response of the individual patient; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-108-

of other concomitant medication; and other relevant circumstances.

An effective amount of a compound of formula I is expected to vary from about 0.1 milligram per kilogram of  
5 body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day. Preferred amounts are able to be determined by one skilled in the art.

Of the disorders to be treated according to the present invention a number are particularly preferred.

10 In a preferred embodiment the present invention provides a method of treating cognitive disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

In another preferred embodiment the present invention  
15 provides a method for treating Alzheimer's disease, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for treating schizophrenia, comprising:  
20 administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

The fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a  
25 diagnostic tool including schizophrenia and related disorders.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for treating migraine, comprising:  
administering to a patient in need thereof an effective  
30 amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

In one of the available sources of diagnostic tools, *Dorland's Medical Dictionary* (23<sup>rd</sup> Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA), migraine is defined as a symptom  
35 complex of periodic headaches, usually temporal and unilateral, often with irritability, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, and photophobia. As used herein

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-109-

the term "migraine" includes to these periodic headaches, both temporal and unilateral, the associated irritability, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, photophobia, and other associated symptoms. The skilled artisan will  
5 recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for neurological and psychiatric disorders, including migraine, and that these systems evolve with medical scientific progress.

In a preferred embodiment the present invention  
10 provides a method for treating anxiety disorders, including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

At present, the fourth edition of the Diagnostic and  
15 Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool including anxiety and related disorders. These include: panic disorder with or without  
20 agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to a general medical condition, substance-induced anxiety  
25 disorder and anxiety disorder not otherwise specified. As used herein the term "anxiety" includes treatment of those anxiety disorders and related disorder as described in the DSM-IV. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification  
30 systems for neurological and psychiatric disorders, and particular anxiety, and that these systems evolve with medical scientific progress. Thus, the term "anxiety" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

35 A number of preclinical laboratory animal models have been described for the disorders described herein.



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-110-

Example BAnimal Model of Dural Protein Extravasation

Harlan Sprague-Dawley rats (250-350 g) were anesthetized with sodium pentobarbital intraperitoneally (65 mg/kg) and placed in a stereotaxic frame (David Kopf Instruments) with the incisor bar set at -3.5 mm. Following a midline sagittal scalp incision, two pairs of bilateral holes were drilled through the skull (6 mm posteriorly, 2.0 and 4.0 mm laterally, all coordinates referenced to bregma). Pairs of stainless steel stimulating electrodes, insulated except at the tips (Rhodes Medical Systems, Inc.), were lowered through the holes in both hemispheres to a depth of 9 mm.

The femoral vein was exposed and a dose of the test compound was injected intravenously (i.v.) at a dosing volume of 1 mL/kg or, in the alternative, test compound was administered orally (p.o.) via gavage at a volume of 2 mL/kg. Approximately 8 minutes post i.v. injection, a 50 mg/kg dose of Evans Blue, a fluorescent dye, was also injected intravenously. The Evans Blue complexed with proteins in the blood and functioned as a marker for protein extravasation. Exactly 10 minutes post-injection of the test compound, the left trigeminal ganglion was stimulated for 3 minutes at a current intensity of 1.0 mA (5 Hz, 4 msec duration) with a Model 273 potentiostat/ galvanostat (EG&G Princeton Applied Research).

Fifteen minutes following stimulation, the animals were killed and exsanguinated with 40 mL of saline. The top of the skull was removed to facilitate the collection of the dural membranes. The membrane samples were removed from both hemispheres, rinsed with water, and spread flat on microscopic slides. Once dried, the tissues were coverslipped with a 70% glycerol/water solution.

A fluorescence microscope (Zeiss) equipped with a grating monochromator and a spectrophotometer was used to quantify the amount of Evans Blue dye in each sample. An excitation wavelength of approximately 535 nm was utilized

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-111-

and the emission intensity at 600 nm was determined. The microscope was equipped with a motorized stage and also interfaced with a personal computer. This facilitated the computer-controlled movement of the stage with fluorescence measurements at 25 points (500 nm steps) on each dural sample. The mean and standard deviation of the measurements were determined by the computer.

The extravasation induced by the electrical stimulation of the trigeminal ganglion was an ipsilateral effect (i.e. occurs only on the side of the dura in which the trigeminal ganglion was stimulated). This allows the other (unstimulated) half of the dura to be used as a control. The ratio of the amount of extravasation in the dura from the stimulated side, over the amount of extravasation in the unstimulated side, was calculated. Control animals dosed only with saline, yielded a ratio of approximately 1.9. In contrast, a compound which effectively prevented the extravasation in the dura from the stimulated side would yield a ratio of approximately 1.0.

The fear potentiated startle response model has been extensively used as a model of anxiety and can be used to evaluate the present compounds. Davis, *Psychopharmacol.*, 62: 1 (1979); Davis, *Behav. Neurosci.*, 100: 814 (1986); Davis, *Tr. Pharmacol. Sci.*, 13: 35 (1992).

#### Example C

##### Fear Potentiated Startle Paradigm

Male Sprague-Dawley rats weighing 325-400 g were purchased from Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) and given a one week acclimation period before testing. Rats were individually housed with food and water ad libitum in an animal room on a 12-hour light/dark cycle with lights on between 6:00 A.M. and 6:00 P.M. The compound of Example 16 was prepared in a suspension of 5% ethanol, 0.5% CMC, 0.5% Tween 80 and 99% water. 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxycyclopropan-1-yl)-3-(xanth-9-yl) propionic acid was

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-112-

prepared in sterile water. Control rats were given the respective vehicle.

The fear potentiated startle paradigm is conducted over three consecutive days. All three days begin with a 5-minute adaptation period before the trial starts. On day one (baseline startle) after the adaptation period, the animal receives 30 trials of 120dB auditory noise. The mean startle amplitude ( $V_{max}$ ) is used to assign animals to groups with similar means before conditioning begins. Day two consists of conditioning the animals. Each animal receives 0.5 mA of shock for 500 msec preceded by a 5 second presentation of light which remains on for the duration of the shock. Ten presentations of the light and shock are administered. Day three is the testing trial where drug administration occurs prior to testing. Twenty-four hours after conditioning, startle testing sessions are conducted. Ten trials of acoustic startle (120 dB), non-light paired, are presented at the beginning of the session. This is followed by 20 random trials of the noise alone and 20 random trials of noise preceded by light. Excluding the first 10 trials, the startle response amplitudes for each trial type are averaged for each animal. Data is presented as the difference between light + noise and noise-alone. Differences in startle response amplitudes were analyzed by JMP statistical software using a One-way Anova (analysis of variance, t-test). Group differences were considered to be significant at  $p < 0.05$ .

The radial arm maze model can be used as a model of cognition and can be used to evaluate the present compounds.

#### Example D

##### Radial Arm Maze

The delayed non-match to sample task has been used to study the effect of drugs on memory retention (Pussinen, R. and Sirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179(1999); Staubli, U., et al. *Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781(1994)) in the eight arm radial maze.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-113-

- Well-trained rats were allowed to retrieve food rewards from four randomly selected arms of the maze (sampling phase). Some time later, the rats were exposed to eight open arms and were tested for their ability to remember and avoid the arms they had previously entered to obtain food. Re-entry into an arm that was baited during the sampling session was counted as a reference error, whereas entry into the same arm more than once during the retention session was counted as working error. The total (reference + working) number of errors made during the retention test increases with increasing delay periods. For example, young male rats made 0.66 (+ 0.4) errors at a 1 minute delay, 2 (+ 0.5) errors at a one hour delay, and 3.95 (+ 0.2) errors at a seven hour delay (observations of this lab).
- Male Sprague-Dawley rats were individually housed and maintained on a 12h light-dark cycle (lights on at 6 am). The rats were given free access to water and maintained at 85% of their free-feeding weight by supplemental feedings of Purina Lab Chow.
- The rats were initially trained to search for food at the end of each of the eight arms. Once the rats had reached the criteria of no more than two errors (i.e. entering the same arm more than once during a session) on three consecutive days, a delay of one minute was imposed between the fourth and the fifth arm choices. This training ensured that the rats were thoroughly familiar with the procedural aspects of the task before any drugs were administered. Once stable performance had been obtained on the delay task (i.e. no more than one error was made on three consecutive days), drug and vehicle tests commenced using a seven hour delay period. A novel set of arms was baited each day for each rat and the maze was thoroughly cleaned during the delay period.
- During the sampling session, each rat was placed on the center platform with access to all eight arms of the maze blocked. Four of the eight arms were randomly selected and baited with food. The gates of the baited arms were raised and the rat was allowed five minutes to obtain the food at

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-114-

the end of each of the four arms. As soon as the rat had obtained the food, it was removed, administered vehicle or various doses of compounds, and placed back in its home cage. Seven hours later (retention session), the rat was placed back onto the center platform with access to all eight arms blocked. The four arms that were previously baited during the sampling session, were baited and the gates to all eight arms were raised. The rat was allowed five minutes to obtain the remaining four pieces of food. An entry into a non-baited arm or a re-entry into a previously visited arm was counted as an error. Significance ( $p < 0.05$ ) was determined using a repeated measure ANOVA followed by a Dunnett's test for comparison with control.

In order to compare test compounds with standards, scopolamine and tacrine were administered s.c. immediately after the sampling phase. The effects of scopolamine, a known amnesic, were tested after a three-hour delay, whereas the effect of tacrine, a cholinesterase inhibitor used in the treatment of Alzheimer's disease was tested after a six-hour delay. Scopolamine disrupted retention after a three-hour delay in a dose-related fashion. Tacrine significantly improved retention after a six-hour delay at 10, but not at 3 mg/kg.

25

#### Example E

##### Acquisition in the Radial Maze 8-arm radial maze acquisition

A prominent early feature of Alzheimer's disease (AD) symptomology is a pronounced deficit in declarative memory (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993).

As the disease progresses, other domains of cognition become severely affected as well. Among the brain regions affected early in the progression of AD is the hippocampus, which is a critical neural substrate for declarative memory (West M.J., Coleman P.D., Flood D.G. & Troncoso J.C.).

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-115-

Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772(1994). One behavioral test that is often used to assess hippocampal function in animal models is the 8-arm radial maze (Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)).

Lesions or pharmacological blockade of the hippocampus disrupt performance of this task. Moreover, aged animals generally show deficits in this task (Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. Animal models of dementia. *Drug Development Research*, 35: 214-229(1995)).

In this test of spatial learning and memory, a hungry rat is placed in the center of the maze and allowed to traverse the maze in search of food located at the end of each runway arm. In this version of the maze, the rat learns a win-shift strategy in which a visited arm is not replaced. Therefore, the most efficient foraging strategy is to visit each arm once. The version of the maze also taps into general learning processes as the rat is naive to the maze on day one of the four day experiment.

Upon arrival, male Sprague Dawley®, rats were individually housed in a regular light-cycle colony room and allowed to acclimate for at least 4 days prior to testing. Each rat was reduced to and maintained at 85% of their target body weight throughout the experiment. Proper body weight was maintained by adjusting the allotment of lab chow based on a combination of age and the rat's daily bodyweight reading.

A session began with an individual rat being placed into the hub of the maze and then all guillotine doors were raised, allowing free access to all areas of the maze. A food hopper was located at the end of each of the 8 runway arms and a single food pellet was placed in each food hopper. Each daily session terminated when either all 8 food-hoppers had been visited or when the rat timed out (15 min on Day 1: 5 min on Days 2-4). The number of arm entries was recorded. Errors were counted as repeat arm entries or

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-116-

failures to visit an arm in the session period. An animal was excluded from the study if it failed to visit at least one arm on Day 1, 2 arms on Day 2, and at least 4 arms on Days 3 & 4.

- 5        Each rat was pseudo-randomly assigned to either a vehicle or drug group and received the same treatment throughout the experimental period. Vehicle consisted of 5% acacia within sterile water. Injections were administered subcutaneously 20-30 minutes prior to each daily session.
- 10       In this acquisition task, vehicle-treated animals do not consistently show significant acquisition of maze learning as compared to the number of errors committed on Day 1. We have found that in compounds that facilitate acquisition of maze learning, the effects are often not
- 15       observed until the fourth day of training. Therefore, results consisted of total Day 4 errors across treatment groups.

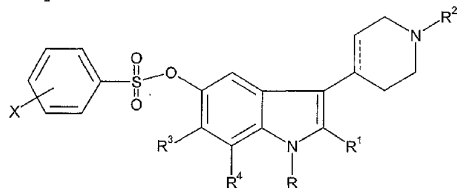
WO 02/060871

PCT/US02/00502

-117-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula



5 wherein

R is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, substituted phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, benzylsulfonyl, or substituted benzylsulfonyl;

10

R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl or where R<sup>4</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or halo then R<sup>1</sup> and R may be taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

15

R<sup>2</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl;

R<sup>3</sup> is hydrogen or halo;

20

R<sup>4</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, vinyl, allyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, or halo or when R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl then R<sup>4</sup> and R may be taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

25

X is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, nitro, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulfonylamino, and cyano or X is 5 halo substituents;

||

represents either a single or a double bond;



WO 02/060871

PCT/US02/00502

-118-

and pharmaceutically acceptable addition salts thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein R is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, or substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.
- 5 3. A compound according to Claim 2 wherein R is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.
4. A compound according to Claim 3 wherein R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl.
5. A compound according to Claim 1 wherein R and R<sup>1</sup> are taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.
- 10 6. A compound according to Claim 1 wherein R and R<sup>1</sup> are taken together to form -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
7. A compound according to anyone of Claims 2-6 wherein R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.
- 15 8. A compound according to anyone of Claims 2-6 wherein R<sup>2</sup> is methyl.
9. A compound according to A compound according to anyone of Claims 2-8 wherein X is halo.
- 20 10. A compound according to Claim 9 wherein X is fluoro.
11. A compound according to Claim 10 wherein X is 2,6-difluoro.
12. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of
  - 25 Benzenesulfonic acid 1-propyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,
  - Benzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,
  - 30 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-propyl-1H-indol-5-yl ester,
  - Benzenesulfonic acid 1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,
  - Benzenesulfonic acid 1-propyl-3-(1-methylpyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,
  - 35 Benzenesulfonic acid 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-119-

- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
5 Benzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-phenethyl-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(3-phenylpropyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(propylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
10 Benzenesulfonic acid 1-(isopropylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-ethylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
15 Benzenesulfonic acid 1-methylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-benzylsulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(naphth-1-ylsulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
20 Benzenesulfonic acid 1-butyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
25 Benzenesulfonic acid 1-(2,4-difluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(2-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(3-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
30 Benzenesulfonic acid 1-isobutyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-cyclohexylmethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
35 Benzenesulfonic acid 1-(4-phenylbutyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-120-

- Benzenesulfonic acid 1-(pyrid-2-ylmethyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
5 Benzenesulfonic acid 1-isopropyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-cyclopentyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
10 Benzenesulfonic acid 1-butyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-difluorobenzenesulfonic acid 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
15 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 6-fluoro-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
20 2,4-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Iodobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
25 4-Chlorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Methoxybenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Methylphenylsulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
30 2-Fluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,3,4-Trifluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
35 4-Nitrobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-121-

- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
5 Benzenesulfonic acid 1-benzenesulfonyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
10 Benzenesulfonic acid 1-(Benzenesulfonyl) acid 3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
15 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-(2,6-difluorobenzenesulfonyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-(4-fluorobenzyl)-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
20 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Fluorobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
25 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Aminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
4-Methylsulfonylaminobenzenesulfonic acid 3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
30 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
35 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-ethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-122-

- 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-propyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-benzyl-7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
5 2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 7-methyl-1-phenethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1,7-dimethyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
10 2,6-Dichlorobenzenesulfonic acid 7-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 9-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-7-yl ester,  
15 Benzenesulfonic acid 2-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
2,6-Difluorobenzenesulfonic acid 1-isopropyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester,  
Benzenesulfonic acid 1-cyclohexyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester, and  
20 Benzenesulfonic acid 7-bromo-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol-5-yl ester.
13. A pharmaceutical composition comprising a compound of anyone of Claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable diluent.  
25 14. A method of treating disorders associated with the 5-HT<sub>2</sub> antagonism, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of anyone of Claims 1 to 6.

WO 02/060871

PCT/US02/00502

-123-

15. A method of treating cognitive disorders,  
comprising: administering to a patient in need thereof  
an effective amount of a compound of anyone of Claims 1  
to 6.
- 5 16. A method of treating Alzheimer's disease,  
comprising: administering to a patient in need thereof  
an effective amount of a compound of anyone of Claims 1  
to 6.
- 10 17. A method of treating schizophrenia, comprising:  
administering to a patient in need thereof an effective  
amount of a compound of anyone of Claims 1 to 6.
18. The use of a compound of Claim 1 as a medicament.
- 15 19. The use of a compound of anyone of Claims 1 to 6  
for the preparation of a medicament for treating  
disorders associated with the 5-HT<sub>2</sub> antagonism.
20. The use of a compound of anyone of Claims 1 to 6  
for the preparation of a medicament for treating  
cognitive disorders.
- 20 21. The use of a compound of anyone of Claims 1 to 6  
for the preparation of a medicament for treating  
Alzheimer's disease.
22. The use of a compound of anyone of Claims 1 to 6  
for the preparation of a medicament for treating  
schizophrenia.
- 25

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/060871 A3(51) International Patent Classification: C07D 487/04,  
401/04, 401/14, A61K 31/434, A61P 25/28, 25/18

(21) International Application Number: PCT/US02/00502

(22) International Filing Date: 17 January 2002 (17.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/264,996 30 January 2001 (30.01.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FILLA, Sandra, Ann** [US/US]; 14 Belknap Circle, Ashland, MA 01721 (US). **FLAUGH, Michael, Edward** [US/US]; 9224 Kinlock Drive, Indianapolis, IN 46256 (US). **GILLIG, James, Ronald** [US/US]; 3634 Toronto Court, Indianapolis, IN 46268 (US). **HEINZ, Lawrence, Joseph** [US/US]; 212 Lawn Court, Pittsboro, IN 46167 (US). **KRUSHINSKI, Joseph, Herman, Junior** [US/US]; 6915 Windjammer Drive, Brownsburg, IN 46112 (US). **LIU, Bin** [CN/US]; 12254 Limestone Drive, Fishers, IN 46038 (US). **PINEIRO-NUNEZ, Marta, Maria** [ES/US]; 364 Thornburg Parkway, Brownsburg, IN 46112 (US). **SCHAUS, John, Mehnert** [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US). **WARD, John, Stanley** [US/US]; 812 Corriente Pointe Drive, Redwood City, CA 94065 (US).(74) Agents: **STEMERICK, David, M.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DL, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Declarations under Rule 4.17:

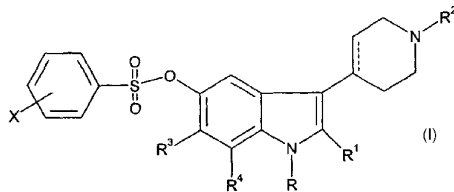
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,

[Continued on next page]

(54) Title: BINZINESULFONIC ACID INDOL-5-YL ESTERS AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR

WO 02/060871 A3

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula I, which are antagonists of 5-HT<sub>6</sub> receptor.

WO 02/060871 A3



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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Published:**

— with international search report

**(88) Date of publication of the international search report:**  
12 September 2003

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.



## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/060871 A3(51) International Patent Classification: C07D 487/04,  
401/04, 401/14, A61K 31/454, A61P 25/28, 25/18

(21) International Application Number: PCT/US02/00502

(22) International Filing Date: 17 January 2002 (17.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/264,996 30 January 2001 (30.01.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): ELI  
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate  
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

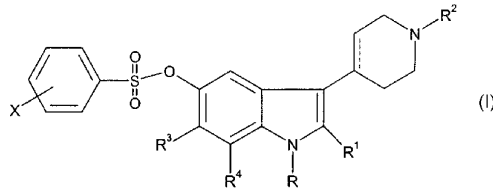
(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FILLA, Sandra,  
Ann [US/US]; 14 Belknap Circle, Ashland, MA 01721  
(US). FLAUGH, Michael, Edward [US/US]; 9224  
Kinlock Drive, Indianapolis, IN 46256 (US). GILLIG,  
James, Ronald [US/US]; 3634 Toronto Court, Indi-  
anapolis, IN 46268 (US). HEINZ, Lawrence, Joseph  
[US/US]; 212 Java Court, Pittsboro, IN 46167 (US).  
KRUSHINSKI, Joseph, Herman, Junior [US/US]; 6915  
Windjammer Drive, Brownburg, IN 46112 (US). LIU, Bin  
[CN/US]; 12254 Limestone Drive, Fishers, IN 46038 (US).  
PINEIRO-NUNEZ, Marta, Maria [ES/US]; 364 Thorn-  
burg Parkway, Brownsburg, IN 46112 (US). SCHAUS,  
John, Mehner [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville,  
IN 46077 (US). WARD, John, Stanley [US/US]; 812  
Corriente Pointe Drive, Redwood City, CA 94065 (US).(74) Agents: STEMERICK, David, M. et al.; Eli Lilly and  
Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285  
(US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-  
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (util-  
ity model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE  
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SI, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent:  
(BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NI, SN, TD, TG).

## Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,  
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: BENZENESULFONIC ACID INDOL-5-YL ESTERS AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT<sub>6</sub> RECEPTOR(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula I: which are antagonists of 5-HT<sub>6</sub> receptor.

WO 02/060871 A3

WO 02/060871 A3



as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations: 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, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, HT, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— with international search report

**(88) Date of publication of the international search report:**  
12 September 2003

**(48) Date of publication of this corrected version:**  
18 December 2003

**(15) Information about Correction:**

see PCT Gazette No. 51/2003 of 18 December 2003, Section II

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.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/00502
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D487/04 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/454 A61P25/28 A61P25/18		
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 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 63203 A (ALLELIX BIOPHARMA) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document ---	1-22
A	WO 93 11106 A (PFIZER) 10 June 1993 (1993-06-10) the whole document -----	1-22
<input 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 principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 June 2003		Date of mailing of the international search report 18/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, J-C

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 02/00502
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b>		
<small>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</small>		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	<small>Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</small>  Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/>	<small>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:</small>	
3. <input type="checkbox"/>	<small>Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</small>	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b>		
<small>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</small>		
1. <input type="checkbox"/>	<small>As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</small>	
2. <input type="checkbox"/>	<small>As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</small>	
3. <input type="checkbox"/>	<small>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.:</small>	
4. <input type="checkbox"/>	<small>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.:</small>	
<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**  
 in  
 on patent family members

 International Application No.  
 PCT/US 02/00502

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0063203 A	26-10-2000	WO 0063203 A1	26-10-2000
		AU 3403599 A	02-11-2000
		CA 2370147 A1	26-10-2000
		EP 1173432 A1	23-01-2002
		JP 2002542241 T	10-12-2002
WO 9311106 A	10-06-1993	AT 190608 T	15-04-2000
		AU 671959 B2	19-09-1996
		AU 2896192 A	28-06-1993
		BR 9206810 A	31-10-1995
		CA 2124206 A1	10-06-1993
		CN 1072679 A , B	02-06-1993
		CZ 9401280 A3	15-02-1995
		DE 69230803 D1	20-04-2000
		DE 69230803 T2	07-12-2000
		DK 619805 T3	05-06-2000
		EG 21209 A	31-01-2001
		EP 0619805 A1	19-10-1994
		ES 2143992 T3	01-06-2000
		FI 942395 A	24-05-1994
		GR 3033370 T3	29-09-2000
		HU 69705 A2	28-09-1995
		IL 103798 A	13-08-2000
		JP 8239363 A	17-09-1996
		JP 2840448 B2	24-12-1998
		JP 6510793 T	01-12-1994
		KR 184911 B1	01-05-1999
		MX 9206762 A1	01-05-1993
		NO 941918 A	24-05-1994
		NZ 245243 A	21-12-1995
		NZ 272130 A	24-06-1997
		PL 173875 B1	29-05-1998
		PT 101087 A , B	30-06-1994
		RU 2126399 C1	20-02-1999
		WO 9311106 A1	10-06-1993
		US 5639752 A	17-06-1997
		ZA 9209082 A	24-05-1994

## 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 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	A 6 1 P 43/00	1 1 4
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 401/14	
	C 0 7 D 487/04	1 3 7

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,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 サンドラ・アン・フィラ  
アメリカ合衆国 0 1 7 2 1 マサチューセッツ州アッシュランド、ベルクナップ・サークル 1 4 番
- (72)発明者 マイケル・エドワード・フロー  
アメリカ合衆国 4 6 2 5 6 インディアナ州インディアナポリス、キンロック・ドライブ 9 2 2 4 番
- (72)発明者 ジェイムズ・ロナルド・ジリグ  
アメリカ合衆国 4 6 2 6 8 インディアナ州インディアナポリス、トロント・コート 3 6 3 4 番
- (72)発明者 ローレンス・ジョゼフ・ハインツ  
アメリカ合衆国 4 6 1 6 7 インディアナ州ピッツボロ、フォーン・コート 2 1 2 番
- (72)発明者 ジョゼフ・ハーマン・クルシンスキー・ジュニア  
アメリカ合衆国 4 6 1 1 2 インディアナ州ブラウンズバーグ、ウィンドジャマー・ドライブ 6 9 1 5 番
- (72)発明者 リュー・ピン  
アメリカ合衆国 4 6 0 3 8 インディアナ州フィッシャーズ、ライムストーン・ドライブ 1 2 2 5 4 番
- (72)発明者 マルタ・マリア・ピネイロ・ヌネス  
アメリカ合衆国 4 6 1 1 2 インディアナ州ブラウンズバーグ、ソーンバーグ・パークウェイ 3 6 4 番
- (72)発明者 ジョン・メーナート・ショース  
アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、レインツリー・ドライブ 1 3 5 番
- (72)発明者 ジョン・スタンリー・ウォード

アメリカ合衆国 9 4 0 6 5 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、コリエント・ポイント・ドラ  
イブ 8 1 2 番

F ターム(参考)	4C050	AA01	AA07	BB04	CC04	EE01	FF01	GG03	HH04		
	4C063	AA01	AA03	BB01	CC10	CC11	CC12	DD06	EE01		
	4C086	AA01	AA02	AA03	BC16	BC17	CB03	GA07	GA08	MA01	MA04
		NA14	ZA02	ZA05	ZA06	ZA08	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA22
		ZA36	ZA94	ZC14	ZC20	ZC39	ZC42				