

(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2004-527467

(P2004-527467A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 209/80
A61K 31/365
A61K 31/404
A61P 1/04
A61P 3/04

F I

C07D 209/80
A61K 31/365
A61K 31/404
A61P 1/04
A61P 3/04

テーマコード (参考)

4C086
4C204

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-546522 (P2002-546522)
(86) (22) 出願日 平成13年10月12日 (2001.10.12)
(85) 翻訳文提出日 平成15年4月15日 (2003.4.15)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/011814
(87) 国際公開番号 W02002/044152
(87) 国際公開日 平成14年6月6日 (2002.6.6)
(31) 優先権主張番号 00122539.0
(32) 優先日 平成12年10月16日 (2000.10.16)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 591003013
エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCHE
E AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
グレンツアーヘルストラツセ124
(71) 出願人 500201521
バーナリス リサーチ リミテッド
イギリス国 アールジー41 5ユーエイ
ウォーキングム, ウィナーシュ, リ
ーディング ロード 613, オークデ
ン コート
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドリン誘導体、および5-HT₂受容体リガンドとしてのその使用

(57) 【要約】

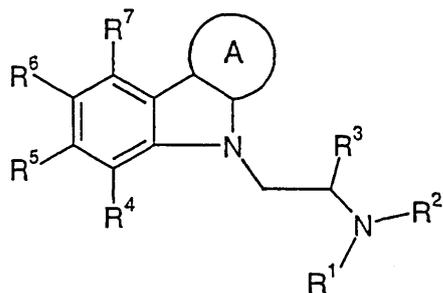
本発明は、式 I (式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および環 A は、明細書に記載されたとおりである) で示される化合物に関する。これらの化合物は、特に中枢神経系の障害；中枢神経系に対する損傷；心血管障害；胃腸障害；糖尿病および睡眠時無呼吸の予防および治療に、とりわけ肥満症の予防および治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



(I)

10

(式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルから選ばれ；

R^3 は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、アリール、アミノ、モノ-およびジ-アルキルアミノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホキシル、アルキルスルホニル、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリール、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノおよびカルボキシルから選ばれ、

20

環 A は、部分的に不飽和であるか、もしくは飽和された炭素環式、または飽和されているか、もしくは部分的に不飽和の複素環式の五または六員環を表わし、ここで環 A が縮合しているインドリン環の 2 個の原子は、飽和 C - C 単結合を形成する)

で示される化合物、その薬学的に許容され得る塩、エステルおよび/または付加化合物。

【請求項 2】

R^1 および R^2 が、独立して、水素またはアルキルから選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 3】

R^1 および R^2 が水素である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 がアルキルまたはシクロアルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 がアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 がメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 、 R^6 および R^7 が、独立して、水素、ハロゲン、アルキルおよびアルコキシから選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 8】

R^4 が水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 が、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヘテロアリールカルボニルアミノである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が、水素、クロロ、メトキシ、ピリジルカルボニルアミノまたはチエニルカルボニルアミノである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

R⁶ が、水素、ハロゲンまたはアルコキシである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁶ が水素またはフルオロである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

R⁷ が水素、ハロゲンまたはアルコキシである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁷ が水素、クロロまたはメトキシである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物 10

【請求項 1 5】

環 A が五員環である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 6】

環 A が飽和炭素環式環である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 7】

環 A がシクロペンチルである、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 8】

環 A が、N、O および S から選ばれるヘテロ原子を含有する複素環式環である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項記載の化合物。 20

【請求項 1 9】

環 A が、場合によりアルキルまたはオキソで置換された、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよびジヒドロフラニルからなる群より選ばれる、請求項 1 8 記載の化合物。

【請求項 2 0】

(a) (2 S, 3 a S, 8 b S) - 1 - { 4 - (6 - クロロ - 1, 2, 3, 3 a, 4, 8 b - ヘキサヒドロシクロペンタ [b] インドリル) } - 2 - プロピルアミン、

(b) (2 S) - 1 - { 4 - (7 - フルオロ - 6 - 1, 2, 3, 3 a, 4, 8 b - ヘキサヒドロ - 6 - メトキシシクロペンタ [b] インドリル) } - 2 - プロピルアミン、および 30

(c) (2 S) - 1 - { 4 - (7 - フルオロ - 1, 2, 3, 3 a, 4, 8 b - ヘキサヒドロシクロ - 8 - メトキシペンタ [b] インドリル) } - 2 - プロピルアミン

からなる群より選ばれる、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

処置に用いるための請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物の使用であって、中枢神経系の障害；中枢神経系に対する損傷；心血管障害；胃腸障害；尿崩症、および睡眠時無呼吸の処 40
置用医薬の製造における使用。

【請求項 2 4】

中枢神経系の障害が、うつ病、非定型うつ病、双極性障害、不安障害、強迫性障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、偏頭痛、および頭痛もしくはその他の疼痛に付随するその他の状態、頭蓋内圧の上昇、てんかん、人格異常、年齢関連行動障害、痴呆症に付随する行動障害、器質的精神障害、幼児期の精神障害、攻撃性、年齢関連記憶障害、慢性疲労症候群、薬物およびアルコール中毒症、肥満症、過食症、神経性食欲不振、ならびに月経前緊張から選ばれる、請求項 2 3 記載の使用 50

【請求項 25】

中枢神経系に対する損傷が、外傷、卒中、神経変性疾患、または中毒性もしくは感染性 CNS 疾患に起因する、請求項 24 記載の使用。

【請求項 26】

中毒性または感染性 CNS 疾患が、脳炎または髄膜炎である、請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】

心血管障害が血栓症である、請求項 24 記載の使用。

【請求項 28】

胃腸障害が、胃腸運動性の機能不全である、請求項 24 記載の使用。

【請求項 29】

肥満症の処置用医薬の製造における、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物の使用。

10

【請求項 30】

糖尿病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III 型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性の処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 31】

II 型糖尿病の処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 32】

処置が予防的処置である、請求項 24 ~ 31 のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項 33】

請求項 23 ~ 31 に記載の障害のいずれかを処置する方法であって、そのような処置を要する患者に、有効量の、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 34】

障害が肥満症である、請求項 33 記載の処置法。

【請求項 35】

障害が、糖尿病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III 型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性から選ばれる、請求項 33 記載の処置法。

30

【請求項 36】

障害が II 型糖尿病である、請求項 33 記載の処置法。

【請求項 37】

処置が予防的処置である、請求項 33 ~ 36 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 38】

肥満症の処置を要するヒトにおいて、肥満症を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物、および治療有効量のリパーゼ阻害剤を投与することを含む方法。

【請求項 39】

リパーゼ阻害剤がオルリスタットである、請求項 38 記載の方法。

40

【請求項 40】

同時、分離または逐次投与のための、請求項 33 ~ 39 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 41】

リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者の肥満症の治療および予防用医薬の製造における、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 42】

リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者の、糖尿病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III 型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性の治療および予防用医薬の製造における、請求項

50

1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 43】

リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者の I I 型糖尿病の治療および予防用医薬の製造における、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

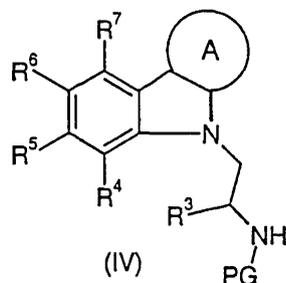
【請求項 44】

リパーゼ阻害剤がオルリスタットである、請求項 41 ~ 43 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 45】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載された式 (I) の化合物を製造する方法であって、(a) 式 (I V) :

【化 2】



10

(式中、 $R^3 \sim R^7$ および A は、請求項 1 に定義されたとおりであり、PG は、NH 保護基である) 20

で示される化合物を、 R^1 および R^2 が水素である式 (I) の化合物の製造のために、該保護基を除去するのに適した試薬と反応させる工程、あるいは

(b) R^1 および R^2 が、請求項 1 に定義されたとおりであるが、水素であることがないか、または R^1 および R^2 の一方のみが水素である、式 (I) の化合物の製造のために、工程 (a) に従って製造された化合物を還元的にアルキル化する工程を含む方法。

【請求項 46】

請求項 45 記載の方法によって製造される化合物。

【請求項 47】

請求項 21 記載の組成物を製造する方法であって、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物を、薬学的に許容され得る担体または賦形剤と組み合わせることを含む方法。

30

【請求項 48】

本明細書に定義された限りの発明。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、インドリン誘導体、その製造のための方法および中間体、それを含む医薬組成物、ならびにその医学的使用に関する。本発明の活性化合物は、肥満症、糖尿病およびその他の疾患を処置するのに役立つ。

40

【0002】

肥満症は、環境的要因に影響される疾患過程であって、食餌および運動の慣用の減量法は、治療薬によって補強されるのを必要とすることが認識されている [S . P a r k e r , " O b e s i t y : T r e n d s a n d T r e a t m e n t s " , S c r i p R e p o r t s , P J B P u b l i c a t i o n s L t d . , 1 9 9 6]] 。

【0003】

人が太りすぎまたは肥満症であると分類されるか否かは、一般的には、体格指数 (B M I) を根拠に決定されるが、それは、体重 (k g) を平方身長 (m ²) で除することによって算出される。したがって、B M I の単位は、k g / m ² であり、一生の各 10 年ごとの最低死亡率に関連する B M I 範囲を算出することが可能である。太りすぎは、25 ~ 30

50

kg/m^2 の範囲のBMIとして、また肥満症は、 30kg/m^2 より大きいBMIとして定義される。この定義には、筋肉である体の部分の脂肪（脂肪組織）に対する比率を考慮に入れないという点で、問題がある。これを考慮するために、肥満症は、男子および女子における、それぞれ25%および30%より大きい、体脂肪含量を根拠に定義することもできる。

【0004】

BMIが増加するにつれて、他の危険因子とは無関係の、様々な原因からの死亡の危険性が増大する。肥満症による最も一般的な疾患は、心血管疾患（特に高血圧）、糖尿病（肥満症が糖尿病の発症を悪化させる）、胆嚢疾患（特に癌）、および生殖疾患である。研究によって、体重の最も控えめの減少でさえ、冠状動脈性心疾患を発症する危険性の有意な低下に対応し得ることが示されている。

10

【0005】

抗肥満剤として市販されている化合物は、オルリスタット（XENICAL（登録商標））およびシブトラミンである。オルリスタット（リパーゼ阻害剤）は、脂肪吸収を直接阻害し、下痢などの不快（比較的無害であるが）な副作用の高い発生率を生じる傾向がある。シブトラミン（混合5-HT/ノルアドレナリン再吸収阻害剤）は、何人かの患者で血圧および心拍数を上昇させることがある。セロトニン放出物質/再吸収阻害剤であるフェンフルラミン（Pondimin（登録商標））およびデクスフェンフルラミン（Redux（登録商標））は、食物摂取および体重を長期にわたって（6ヶ月以上）低下させることが報告されている。しかし、両製品とも、その使用に付随する心臓弁異常の予備的証拠の報告後に、回収された。そのため、安全な抗肥満剤の開発の必要性が存在する。

20

【0006】

非選択的5-HT_{2c}受容体作用薬/部分的作用薬であるm-クロロフェニルピペラジン（mCPP）およびトリフルオロメチルフェニルピペラジン（TFMPP）は、ラットにおける食物摂取を低下させ〔G. A. Kennett & G. Curzon, Psychopharmacol., 1988, 98, 93-100; G. A. Kennett, C. T. Dourish and G. Curzon, Eur. J. Pharmacol., 1987, 141, 429-453〕、行動満腹連鎖の出現を加速する〔S. J. Kitchener & C. T. Dourish, Psychopharmacol., 1994, 113, 369-377〕ことが示されている。正常なヒト志願者、および肥満症の被験者におけるmCPPによる研究からの最近の知見も、食物摂取の低下を示している。こうして、mCPPの一回注射は、女子志願者における食物摂取を低下させ〔A. E. S. Walsh et al., Psychopharmacol., 1994, 116, 120-122〕、肥満症の男女被験者の食欲および体重を、14日の期間の亜慢性投与の間に低下させた〔P. A. Sargeant et al., Psychopharmacol., 1997, 113, 309-312〕。mCPPの食欲減退作用は、5-HT_{2c}受容体ノックアウトの突然変異マウスでは不在であり〔L. H. Tecott et al., Nature, 1995, 374, 542-546〕、ラットでは、5-HT_{2c}受容体拮抗薬であるSB-242084によって打ち消された〔G. A. Kennett et al., Neuropharmacol., 1997, 35, 609-620〕。そのため、mCPPは、5-HT_{2c}受容体における作用薬の作用を通じて食物摂取を低下されるように思われる。

30

40

【0007】

肥満症の処置に用いるための5-HT_{2c}受容体作用薬として提唱された、その他の化合物は、EP-A-0655440に開示された置換1-アミノエチルインドールを包含する。CA-2132887およびCA-2153937は、三環の1-アミノエチルピロール誘導体、および三環の1-アミノエチルピラゾール誘導体が、5-HT_{2c}受容体に結合し、肥満症の処置に用い得ることを開示している。WO-A-98/30548は、CNS疾患および食欲調節障害の処置用の5-HT_{2c}作用薬としての、アミノアルキルインダゾール化合物を開示している。置換1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバゾールは

50

、 J . Med . Chem . , 1970 , 13 , 327 および J . Med . Chem . , 1973 , 16 , 1411 で、合成殺トリパノソーマ剤として報告されている。9 - (2 - ジアルキルアミノプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾールは、米国特許第 2 , 687 , 414 号および第 2 , 541 , 211 号明細書に開示されている。7 - 置換 9 - (2 - ジアルキルアミノエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾールは、DE 930 , 988 に開示されている。2 , 3 - ポリメチレンインドールの薬理学的効果は、J . Med . Chem . , 1964 , 69 , 2910 に記載されている。多核インドールの誘導體は、J . Med . Chem . , 1964 , 7 , 625 に抗うつ病剤として記載されている。薬理学的特性を有するアミノ置換ペンチエノインドールは、米国特許第 3 , 142 , 678 号公報に開示されている。1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドールは、FR 2 , 242 , 983 および DE 2 , 438 , 413 に開示されている。4 - (3 - アミノブチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドールは、Khim . Geterotskik l . Soedin . , 1970 , 6 , 371 に記載されている。

【0008】

治療に用いるため、特に抗肥満剤として用いるための、選択的な、直接作用する 5 - HT₂ 受容体リガンドを提供することが、本発明の目的である。治療に用いるため、特に抗肥満剤として用いるための、5 - HT_{2B} および / または 5 - HT_{2C} 受容体を選択的な、直接作用するリガンドを提供することは、本発明のさらに一つの目的である。治療に用いるため、特に抗肥満剤として用いるための、選択的な、直接作用する 5 - HT_{2C} 受容体リガンド、好ましくは 5 - HT_{2C} 受容体作用薬を提供することは、本発明のさらに一つの目的である。

【0009】

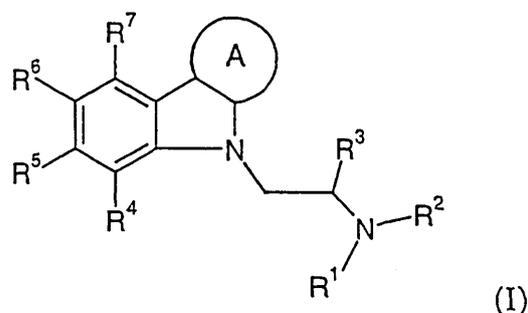
上昇した血漿中グルコースを伴う障害、特に糖尿病、II 型または非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) ; I 型またはインスリン依存性糖尿病 (IDDM) ; ならびに III 型または栄養不良関連糖尿病の治療および / または予防に役立つ式 (I) の化合物を提供することは、本発明のさらに一つの目的である。糖尿病は、膵臓疾患に続発する糖尿病 ; またはステロイドの使用に関連する糖尿病であってもよい。式 (I) の化合物は、高血糖症の後遺症の治療および / または予防 ; 糖尿病合併症の治療および / または予防 ; ならびにインスリン依存症の処置にも役立つ。

【0010】

本発明の一態様は、式 (I) :

【0011】

【化3】



【0012】

(式中、R¹ および R² は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルから選ばれ ;

【0013】

R³ は、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであり ;

【0014】

R⁴ 、 R⁵ 、 R⁶ および R⁷ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、

シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、アリール、アミノ、モノ - およびジ - アルキルアミノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホキシル、アルキルスルホニル、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリール、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノおよびカルボキシルから選ばれ、

【0015】

環 A は、部分的に不飽和であるか、もしくは飽和された炭素環式、または飽和されているか、もしくは部分的に不飽和の複素環式の五または六員環を表わし、ここで、環 A が縮合しているインドリン環の 2 個の原子が、飽和 C - C 単結合を形成する) で示される化合物、その薬学的に許容され得る塩、エステルおよび/または付加化合物を対象とする。

10

【0016】

本記載において、単独でか、または組み合わせての用語「アルキル」は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖アルキル基、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。直鎖または分枝鎖 C₁ ~ C₈ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、異性体のペンチル、異性体のヘキシル、異性体のヘプチル、および異性体のオクチル、好ましくはメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルである。特に好ましいのは、メチルおよびエチルである。

【0017】

用語「アルケニル」は、少なくとも一つのオレフィン性二重結合を有する、アルキルについて定義されたとおりの炭化水素鎖を意味する(たとえばビニル、アリルおよびブテニルを包含する)。

20

【0018】

用語「アルキニル」は、少なくとも一つのオレフィン性三重結合を有する、アルキルについて定義されたとおりの炭化水素鎖を意味する(たとえばプロピニル、ブチン - (1) - イル等々を包含する)。

【0019】

単独でか、または組み合わせての用語「シクロアルキル」は、3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル環、好ましくは 3 ~ 6 個の炭素原子を有するシクロアルキル環を意味する。C₃ ~ C₈ シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチルシクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル、好ましくはシクロプロピル、特にシクロペンチルである。

30

【0020】

用語「ハロゲン」は、フルオロ、プロモ、クロロおよびヨードを意味する。

【0021】

単独でか、または組み合わせての用語「ハロアルキル」は、一つまたはいくつかの水素原子、好ましくは 1 個の水素原子がハロゲンで置き換えられた、上記に定義されたとおりのアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロメチルおよびトリクロロメチルである。好適な例は、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルである。

40

【0022】

用語「ヒドロキシル」は、基 - OH を意味し、用語「シアノ」は、基 - CN を意味する。

【0023】

用語「アミノ」は、基 - NH₂ を意味する。

【0024】

単独でか、または組み合わせての用語「アルコキシ」は、用語「アルキル」が前記に与えられた意味を有するアルキルエーテル基、たとえばメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキ

50

シなどを意味する。

【0025】

単独でか、または組み合わせての用語「オキシ」は、基 - O - を意味する。

【0026】

単独でか、または組み合わせての用語「チオ」は、基 - S - を意味する。

【0027】

用語「スルホニル」は、基 - S (O₂) - を意味し、用語「スルホキシル」は基 - S (O) - を、「ヒドロキシル」は、 - OH を、「ニトロ」は、 - NO₂ を意味する。

【0028】

用語「カルボキシル」は、基 - C (O) OH を意味する。

10

【0029】

用語「カルボニル」は、基 - C (O) - を意味し、用語「カルボニルアミノ」は、基 - C (O) - NH - を意味する。

【0030】

用語「アルコキシカルボニル」は、R_c が上記に定義されたとおりのアルコキシである、式 - C (O) R_c を意味する。

【0031】

用語「炭素環式環」は、すべての環形成原子が炭素原子である環を意味する。

【0032】

R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ についての、単独でか、または組み合わせての用語「アリー

ール」は、芳香族炭素環式基、すなわち六ないし十員の芳香環または部分的芳香環、たとえばフェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチル、好ましくはフェニルを意味する。アリー

ール部分は、場合により、ハロゲン、好ましくはフルオロ、アルコキシカルボニル、たとえばメチルカルボニル、カルボキシル、シアノ、アルキル、アルコキシ、フェニル、フェ

ノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1, 3 - ジオキソリルもしくは

1, 4 - ジオキソリル、アルキルチオ、アルキルスルホキシルおよびアルキルスルホニル

から独立して選ばれる、1個またはそれ以上の、好ましくは1 ~ 3個の基で置換されている。最も好適な基は、アルコキシおよび/またはアルキルスルホニルである。

20

【0033】

R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ についての、単独でか、または組み合わせての用語「ヘテロ

アリーール」は、たとえば窒素、酸素もしくは硫黄からなる群より独立して選ばれる、1 ~

3個のヘテロ原子、好ましくは1個のヘテロ原子を含む、5 ~ 10個、好ましくは5 ~ 6

個の環原子を有する、芳香族の単環式または二環式の基を意味する。ヘテロアリーール基の

例は、ピリジル、ピロリル、キノリニル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、チア

ジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル

、イミダゾリルおよびピリミジニルである。好適なヘテロアリーール基は、チエニル、フラ

ニルおよびピリジルである。ヘテロアリーール基は、場合により、ハロゲン、好ましくはフル

オロ、アルコキシカルボニル、たとえばメチルカルボニル、カルボキシル、シアノ、アル

キル、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキ

シ、1, 3 - ジオキソリルもしくは1, 4 - ジオキソリル、アルキルチオ、アルキルスル

ホキシルおよびアルキルスルホニルから独立して選ばれる、1個またはそれ以上の基で置

換されている。最も好適な基はアルコキシおよび/またはアルキルスルホニルである。

30

40

【0034】

単独でか、または組み合わせての用語「複素環式環」は、たとえば窒素、酸素もしくは硫

黄からなる群より独立して選ばれる、1 ~ 3個のヘテロ原子、好ましくは1個のヘテロ原

子を含む、5 ~ 10個、好ましくは5 ~ 6個の環原子を有する、非芳香族の単環式または

二環式の基を意味する。場合により、この複素環は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、

オキソカルボキシルおよびアルコキシカルボニル等からなる群より独立して選ばれる基で

、かつ/あるいは第二級窒素原子(すなわち - NH -)においてアルキル、アリーールアル

コキシカルボニルアリーールカルボニルで、または第三級窒素原子(すなわち = N -)にお

50

いてオキシドで置換されていることができる。複素環式基の例は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジル、テトラヒドロフラニルおよびヘキサヒドロピラニルである。

【0035】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、式(I)の化合物の薬学的に許容され得るいかなる塩も意味する。塩は、薬学的に許容され得る無害の、無機および有機の酸および塩基を包含する酸および塩基から製造してよい。そのような酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソエチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモエ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸などを包含する。特に好ましいのは、フマル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、コハク酸、硫酸およびメタンスルホン酸、特にフマル酸である。許容され得る塩基塩は、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(たとえばカルシウム、マグネシウム)、およびアルミニウム塩を包含する。

10

【0036】

「薬学的に許容され得るエステル」は、一般式(I)の化合物が、官能基において誘導体化されてよく、*in vivo*で親化合物に逆変換させることができる誘導体を与えることを意味する。そのような化合物の例は、生理学的に許容され得る、かつ代謝上は不安定なエステル誘導体、たとえば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステルおよびピバロイルオキシメチルエステルを包含する。加えて、*in vivo*で一般式(I)で示される親化合物を生成できる、代謝上は不安定なエステルに類似する、一般式(I)で示される化合物の生理学的に許容され得るいかなる等価体も、本発明の対象範囲内にある。

20

【0037】

用語「付加化合物」は、式(I)の化合物の薬学的に許容され得るいかなる付加化合物も意味する。付加化合物は、式(I)の化合物と、1種類またはそれ以上のその他の分子、特に溶媒和物、水和物および包接錯体(たとえばシクロデキストリン錯体)との間の結合からの原子価の変化なしに形成されるものを包含する。

【0038】

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に適切な誘導体を明示的に包含する。この状況で、用語「誘導体」は、式(I)の化合物に*in vivo*で代謝される、式(I)の化合物の薬学的に許容され得るいかなる誘導体(プロドラッグ)も意味する。たとえば、 $R^4 \sim R^7$ のCOOH基は、エステル化することができる。アルキルおよびアラルキルエステルは、適切なエステルの例である。メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびベンジルエステルは、好適なエステルである。メチルおよびエチルエステルが、特に好ましい。

30

【0039】

式(I)の化合物は、溶媒和、たとえば水和することもできる。溶媒和は、製造工程の途中で実施するか、またはたとえば、当初は無水である式(I)の化合物の吸湿性の結果として生じることができる(水和)。

【0040】

式(I)の化合物は、いくつかの不斉中心を有し、光学的に純粋な鏡像異性体、たとえばラセミ化合物のような、鏡像異性体の混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ的ラセミ化合物、またはジアステレオ異性ラセミ化合物の混合物の形態で存在することができる。光学的活性形態はたとえば、ラセミ化合物の分割、不斉合成、または不斉クロマトグラフィー(キラル吸着剤または溶離剤によるクロマトグラフィー)によって得ることができる。

40

【0041】

式(I)の化合物は、 R^1 および R^2 が、独立して、水素またはアルキルから選ばれる化合物から選ばれるのが好ましい。一実施態様では、式(I)の化合物は、 R^1 が R^2 と同じである化合物から選ばれる。好ましくは、 R^1 および R^2 は水素である。

50

【0042】

式(I)の化合物は、好ましくは、 R^3 が、アルキルまたはシクロアルキル、好ましくはアルキル、より好ましくはメチルである化合物から選ばれる。

【0043】

好ましくは、 R^4 、 R^6 および R^7 は、独立して、水素、ハロゲン、アルキルおよびアルコキシから選ばれる。より好ましくは、 R^4 は水素である。 R^6 は、好ましくは、水素、ハロゲンまたはアルコキシ、より好ましくは水素またはフルオロである。 R^7 は、好ましくは、水素、ハロゲンまたはアルコキシ、より好ましくは水素、クロロまたはメトキシである。

【0044】

もう一つの好適実施態様では、 R^5 は、水素、ハロゲン、アルコキシまたはヘテロアリールカルボニルアミノ、好ましくは水素、クロロ、メトキシ、ピリジルカルボニルアミノまたはチエニルカルボニルアミノである。

10

【0045】

上記のとおり、環Aは、部分的に不飽和であるか、または飽和された炭素環式もしくは複素環式の五もしくは六員環を表わし、ここで、環Aが縮合しているインドリン環の2個の原子は、飽和C-C単結合を形成する。本発明の好適実施態様では、環Aは、五員環、たとえば、飽和されているか、または部分的に不飽和である環、たとえばシクロペンチル、シクロペンテニル、テトラヒドロフラニルおよびジヒドロフラニル、好ましくは飽和炭素環式環、たとえばシクロペンチルである。

20

【0046】

本発明のもう一つの好適実施態様では、環Aは、場合によりアルキルまたはオキソで置換された、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよびジヒドロフラニルからなる群から選んでよい。

【0047】

環Aは、置換または非置換であってよい。置換されている場合、一般的には、1~3個の置換基、好ましくは1個の置換基が存在することになる。置換基は、下記を包含してよい：

【0048】

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール(たとえば置換および非置換フェニル)、アリールアルキル(たとえば置換および非置換ベンジル)；

30

【0049】

(b) ハロゲン原子、およびハロゲン含有基、たとえば、ハロアルキル(たとえばトリフルオロメチル)、ハロアリール(たとえばクロロフェニル)；

【0050】

(c) 酸素含有基、たとえば、オキソ、アルコール〔たとえばヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、(アリール)(ヒドロキシ)アルキル〕、エーテル(たとえばアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアリール、アリールオキシアリール)、アルデヒド(たとえばカルボキシアルデヒド)、ケトン(たとえばアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアリール、アリールカルボニルアルキル、アリールカルボニルアリール、アリールアルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニルアルキル、アリールアルキルカルボニルアリール)；

40

【0051】

(d) 酸(たとえばカルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキシアリール)、酸誘導体、たとえばエステル(たとえばアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアリール、アリールオキシカルボニルアリール、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルオキシアルキル)；

【0052】

50

(e) アミド (たとえばアミノカルボニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノカルボニルアルキル、アリールアミノカルボニルもしくはアリールアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、またはアリールアルキルカルボニルアミノ) ;

【 0 0 5 3 】

(f) カルバマート (たとえばアルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アリールアルキルオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノカルボニルオキシ、アリールアミノカルボニルオキシ、またはアリールアルキルアミノカルボニルオキシ) ;

10

【 0 0 5 4 】

(g) 尿素 (たとえばモノ - もしくはジ - アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノまたはアリールアルキルアミノカルボニルアミノ) ;

【 0 0 5 5 】

(h) アミンのような窒素含有基 (たとえばアミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル)、アジ化物、ニトリル (たとえばシアノ、シアノアルキル)、ニトロ ;

【 0 0 5 6 】

(i) チオール、チオエーテル、スルホキシドおよびスルホンのような硫黄含有基 (たとえばアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオアルキル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアルキル ; ならびに

20

【 0 0 5 7 】

(j) 1 個またはそれ以上、好ましくは 1 個のヘテロ原子を有する複素環式基 (たとえばチエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ピロニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアナフチル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、インドリル、オキシインドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、7 - アザインドリル、ベンゾピラニル、クマリニル、イソクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフトリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ピリドピリジル、ベンゾオキサジニル、キノキサリニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、フトラジニルおよびカルボリニル) 。

30

【 0 0 5 8 】

好適な置換基を、水素またはアルキルから選んでよい。

【 0 0 5 9 】

本発明の特に好適な化合物は、(2 S , 3 a S , 8 b S) - 1 - [4 - (6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 8 b - ヘキサヒドロシクロペンタ [b] インドリル)] - 2 - プロピルアミン、(2 S) - 1 - [4 - (7 - フルオロ - 6 - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 8 b - ヘキサヒドロ - 6 - メトキシシクロペンタ [b] インドリル)] - 2 - プロピルアミン、および (2 S) - 1 - [4 - (7 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 8 b - ヘキサヒドロシクロ - 8 - メトキシペンタ [b] インドリル)] - 2 - プロピルアミンである。

40

【 0 0 6 0 】

本発明は、上記に定義された化合物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含有する医薬組成物も意味する。本発明は、上記の式 (I) の化合物を薬学的に許容され得る担体または賦形剤と組み合わせることを含む、医薬組成物を製造する方法も意味する。本発明は、処置に用いるための上記の式 (I) の化合物も意味する。

50

【0061】

さらに、本発明は、上記の式(I)の化合物の使用であって、中枢神経系の障害；中枢神経系に対する損傷；心血管障害；胃腸障害；尿崩症、および睡眠時無呼吸の処置用医薬の製造における使用を意味する。上記の使用において、中枢神経系の障害は、うつ病、非定型うつ病、双極性障害、不安障害、強迫性障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、偏頭痛、および頭痛その他の疼痛に付随するその他の状態、頭蓋内圧の上昇、てんかん、人格異常、年齢関連行動障害、痴呆症に付随する行動障害、器質的精神障害、幼児期の精神障害、攻撃性、年齢関連記憶障害、慢性疲労症候群、薬物およびアルコール中毒症、肥満症、過食症、神経性食欲不振、ならびに月経前緊張から選ばれる。本発明の好適実施態様では、上記の中枢神経系に対する損傷は、外傷、卒中、神経変性疾患、または中毒性もしくは感染性CNS疾患に起因する。上記の使用において、中毒性または感染性CNS疾患は、脳炎または髄膜炎であり、心血管障害は、血栓症である。上記の使用において、胃腸障害は、胃腸運動性の機能不全である。本発明の特に好適な実施態様は、該医薬が肥満症の処置用である、上記の使用である。本発明のさらに好適な実施態様は、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性の処置用医薬の製造における、式(I)の化合物の使用である。特に好ましいのは、II型糖尿病の処置のための式(I)の化合物の使用である。上記の使用における処置は、予防的処置であってよい。本発明は、5-HT_{2c}受容体作用薬としての化合物の使用にも関する。

10

20

【0062】

本発明は、上記の障害のいずれかを処置する方法であって、そのような処置を要する患者に、有効用量の上記の式(I)の化合物を投与することを含む方法にも関する。上記の障害のいずれかを処置する方法は、予防的処置であってよい。好適実施態様では、上記の処置方法における障害は、肥満症であってよい。さらに一つの好適実施態様では、上記の処置方法における障害は、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性からなる群より選ばれる。特に好ましいのは、該障害がII型糖尿病である、上記の処置方法である。上記の処置方法は、予防的処置であってよい。

30

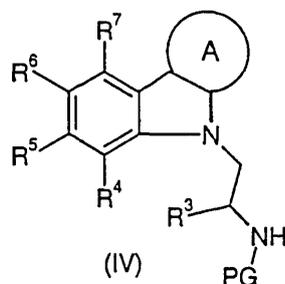
【0063】

本発明は、上記に定義された式(I)の化合物を製造する方法であって、

(a)式(IV)：

【0064】

【化4】



40

【0065】

(式中、A、R³ ~ R⁷は、上記のとおりであり、PGは、NH保護基、たとえばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、エトキシカルボニルおよび9-フルオレニルメトキシカルボニルである)で示される化合物を、R¹およびR²が水素である式(I)の化合物の製造のために、該保護基を除去するのに適した試薬と反応させる工程(たとえばtert-ブトキシカルボニルは、酸、たとえば塩酸、トリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸を用いて除去することができ、ベンジルオキシカルボニルは、炭素

50

担持パラジウムもしくは水酸化パラジウムのような触媒上での接触水素分解を用いてか、あるいは水酸化ナトリウムのような塩基の存在下での加水分解、または酢酸中の臭化水素による処理、または三臭化ホウ素もしくはトリメチルシリルエーゼドのようなルイス酸による処理によって除去することができ、エトキシカルボニルは、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下での加水分解、または酢酸中の臭化水素による処理、または三臭化ホウ素もしくはトリメチルシリルエーゼドのようなルイス酸による処理によって除去することができ、9-フルオレニルメトキシカルボニルは、モルホリンまたは水酸化ナトリウムのような塩基による処理によって除去することができる)、または

【0066】

(b) R^1 および R^2 が、上記に定義されたとおりであるが、水素であることがないか、または R^1 および R^2 の一方のみが水素である、式(I)の化合物の製造のために、工程(a)に従って製造された化合物を還元的にアルキル化する工程を含む方法にも関する。

10

【0067】

さらに、本発明は、上記に定義されたとおりの方法によって製造される化合物に関する。

【0068】

本発明の化合物は、簡便には、下記の反応スキーム($R^1 \sim R^7$ および A は、上記に定義されたとおりであり、PGは、NH保護基、たとえばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルおよびエトキシカルボニルである)によって製造することができる。水酸化カリウムのような塩基の存在下、メチルスルホキシドのような溶媒中でのインドール(II)と、tert-ブチル[2-[(1-メタンスルホニル)オキシ]プロピル]カルバマートのようなアルキル化剤との反応は、インドール-カルバマート(III)を与える。酢酸のような溶媒中において、還元剤、たとえばシアノ水素化ホウ素ナトリウムによる(III)の還元は、インドリン-カルバマート(IV)を生成する。次いで、(IV)の個々のジアステレオ異性体は、たとえばカラムクロマトグラフィー、HPLCまたは再晶出を用いて、分離してよい。 $R^1 = R^2 = H$ である式(I)の化合物は、メタノールのような適切な溶媒中において、塩酸のような酸による(V)の処理によって製造することができる。 R^1 および/または $R^2 =$ アルキルである式(I)の化合物は、 $R^1 = R^2 = H$ である式(I)の化合物から、ギ酸、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシホウ素化ナトリウムのような還元剤の存在下で、アルデヒドまたはケ

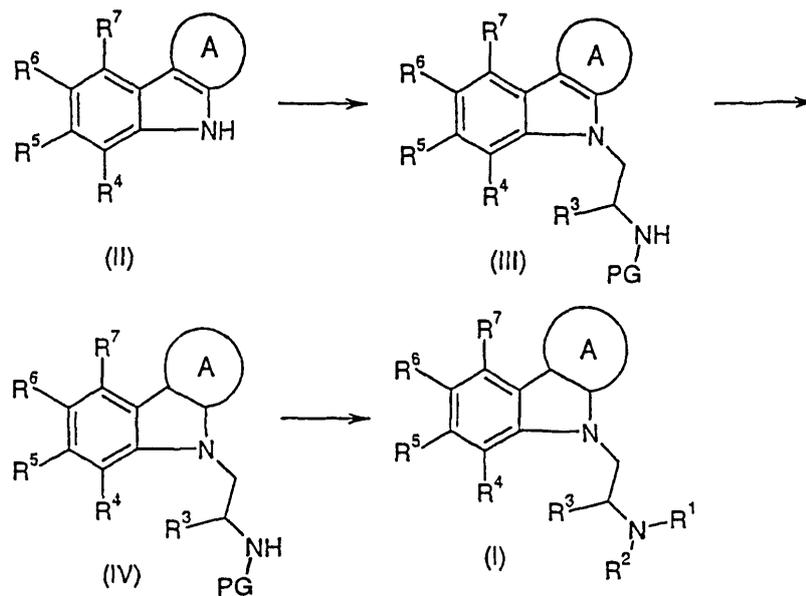
20

30

【0069】

【化5】

反応スキーム：



10

【0070】

式 (II) のインドールは、酸性の条件下、適切な溶媒、たとえばエタノールまたは水中で、必要な場合は加熱しつつ、フェニルヒドラジンをケトンで処理することによって得てよい。適切な場合、フェニルヒドラジンは、当業者に公知の方法、たとえば水のような溶媒中、塩酸のような酸の存在下での、亜硝酸ナトリウムと塩化スズ (II) との逐次反応に従って、対応するアニリンから合成してよい。

20

【0071】

本明細書に列挙されたその他の方法のいずれかで、置換基 R⁴、R⁵、R⁶ または R⁷ が、要求されるもの以外であるならば、公知の方法によって、置換基を所望の置換基に変換してよい。置換基 R⁴、R⁵、R⁶ または R⁷ は、反応が実施される条件に対して保護することも必要であり得る。そのような場合は、反応が完了した後に、保護基を除去してよい。

30

【0072】

アッセイの手順

1. セロトニン受容体との結合

式 (I) の化合物のセロトニン受容体との結合を、標準的な方法によって *in vitro* で決定した。調製品を、以下に示すアッセイにしたがって調べた。

【0073】

方法 (a) : 5-HT_{2c} 受容体との結合については、5-HT_{2c} 受容体を、[³H]-5-HT で放射線標識化した。CHO細胞系における5-HT_{2c} 受容体に対する化合物の親和性を、D. Hoyer, G. Engel & H.O. Kalkman, European J. Pharmacol., 1985, 118, 13-23 の手順に従って測定した。

40

【0074】

方法 (b) : 5-HT_{2b} 受容体との結合については、5-HT_{2b} 受容体を、[³H]-5-HT で放射線標識化した。CHO細胞系におけるヒト5-HT_{2b} 受容体に対する化合物の親和性を、K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels & H. Lubbert, FEBS Lett., 1994, 342, 85-90 の手順に従って測定した。

【0075】

方法 (c) : 5-HT_{2a} 受容体との結合については、5-HT_{2a} 受容体を、[¹²⁵I]

50

I) - DOIで放射線標識化した。CHO細胞系における5-HT_{2A}受容体に対する化合物の親和性を、D. J. McKenna & S. J. Peroutka, J. Neurosci., 1989, 9/10, 3482-90の手順に従って測定した。

【0076】

こうして決定された実施例の活性を、表1に示す。

【0077】

【表1】

表1：放射性リガンド結合データ

化合物	Ki (2C)	Ki (2B)	Ki (2A)
例2	133 nM	302 nM	726 nM
例10	164 nM	109 nM	983 nM
例19	88 nM	513 nM	1156 nM
例20	318 nM	367 nM	481 nM

10

【0078】

2. 機能的活性

式(I)の化合物の機能的活性を、蛍光測定用造影プレートリーダー(FLIPR)を用いてアッセイした。

【0079】

h5-HT_{2C}またはh5-HT_{2A}受容体のいずれかを発現するCHO細胞を、計数し、標準的な96穴微量滴定プレートに播種して、試験の日に密集した単層を得た。翌日、この細胞に、DMSOに溶解したプルロン酸およびカルシウム感受性染料のFluo-3-AMを含有する無血清培養維持培地とともに、95%の湿度のCO₂インキュベーター内で37℃で、約90分間温置することによって、Fluo-3-AMを染着させた。取り込まれなかった染料は、自動化された細胞洗浄装置を用いて、20mM HEPESおよび2.5mMプロベネシドを含有するハックス均衡塩類溶液(アッセイ緩衝液)で洗浄することによって除去して、100μl/ウェルの総容量とした。

20

30

【0080】

薬物(アッセイ緩衝液50μlに溶解)は、蛍光測定の際に、FLIPR96穴プレートの各ウェルに70μl/秒の速度で加えた。測定は、1秒の間隔で実施し、最大蛍光シグナルを測定し(薬物添加後約10~15秒)、10μM 5-HTが生成する反応(100%と定義)と比較し、これを反応百分率として表わした(相対的薬効)。Graphpad Prism(Graph Software Inc.)を用いて、用量反応曲線を構成した。

【0081】

こうして測定された、実施例の活性を表2に示す。

【0082】

【表2】

40

表2：機能のデータ

化合物	h5-HT _{2A}		h5-HT _{2C}	
	EC ₅₀ (nM)	相対的薬効 (%)	EC ₅₀ (nM)	相対的薬効 (%)
例2	10000	7	585	90
例10	10000	20	737	84
例19	10000	0	391	84
例20	5490	17	464	62

10

【0083】

本発明のさらに一つの態様によれば、肥満症の処置を要するヒトにおいて、肥満症を処置する方法であって、治療有効量の式(I)による化合物、および治療有効量のリパーゼ阻害剤をヒトに投与することを含む方法、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである方法が提供される。本発明のさらに一つの態様によれば、糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性の処置を要するヒトにおいて、そのような疾患を処置する方法であって、治療有効量の式(I)による化合物、および治療有効量のリパーゼ阻害剤をヒトに投与することを含む方法、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである方法が提供される。特に好ましいのは、II型糖尿病の処置を要するヒトにおいて、II型糖尿病を処置する上記の方法であって、治療有効量の式(I)による化合物、および治療有効量のリパーゼ阻害剤をヒトに投与することを含む方法、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである方法が提供される。本発明の主題は、投与が、同時的、分離的または逐次的である、列挙された方法でもある。上記の処置方法における列挙された方法は、予防的処置であってもよい。

20

【0084】

本発明のさらに一つの好適実施態様は、リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者の肥満症の治療および予防用の医薬の製造における、式(I)の化合物の使用、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである使用である。本発明のもう一つの好適実施態様は、リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者の糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、膵臓疾患に続発する糖尿病、ステロイドの使用に関連する糖尿病、III型糖尿病、高血糖症、糖尿病合併症およびインスリン耐性の治療および予防用の医薬の製造における、式(I)による化合物の使用、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである使用である。さらに特に好ましいのは、リパーゼ阻害剤による治療も受けている患者のII型糖尿病の治療または予防のための式(I)による化合物の上記の使用、特に好ましくはリパーゼ阻害剤がオルリスタットである使用である。上記の使用における治療は、予防的治療であってよい。

30

【0085】

用語「リパーゼ阻害剤」は、リパーゼ、たとえば胃および膵臓のリパーゼの作用を阻害できる化合物を意味する。たとえば、米国特許第4,598,089号明細書に記載のオルリスタットおよびリプスタチンは、リパーゼの強力な阻害剤である。リプスタチンは、微生物起源の天然産物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリパーゼ阻害剤は、パンクリシンと一般的に呼ばれる一群の化合物を包含する。パンクリシンは、オルリスタットの類似体である〔Mutoh et al., 1994〕。用語「リパーゼ阻害剤」は、たとえば国際公開第WO99/34786号公報(Gelte x Pharmaceuticals Inc.)に記載された、重合体結合リパーゼ阻害剤も意味する。これらの重合体は、リパーゼを阻害する一つまたはそれ以上の基で置換されていることを特徴とする。用語「リパーゼ阻害剤」は、これらの化合物の薬学的に許容

40

50

され得る塩も含む。用語「リパーゼ阻害剤」は、好ましくは、オルリスタットを意味する。

【0086】

オルリスタットは、肥満症および高脂質血症のコントロールまたは予防に有用な公知化合物である。オルリスタットの製造法も開示する1986年7月1日付け発行の米国特許第4,598,089号明細書、および適切な医薬組成物を開示する米国特許第6,004,996号明細書を参照されたい。それ以外の適切な医薬組成物は、たとえば、国際公開第WO 00/09122号および第WO 00/09123号公報に記載されている。オルリスタットの製造のためのさらなる方法は、ヨーロッパ特許出願第185,359号、第189,577号、第443,449号および第524,495号公報に記載されている。オルリスタットは、好ましくは、1日あたり60~720mgを、分割された用量で1日2~3回経口投与する。好ましいのは、1日あたり180~360mg、最も好ましくは360mgのリパーゼ阻害剤を、対象者に、好ましくは分割された用量で、1日2回、または特に3回投与する場合である。対象者は、好ましくは、肥満症または太りすぎのヒト、すなわち、体格指数が25またはそれ以上であるヒトである。一般的には、リパーゼ阻害剤を、脂肪を含有する食事の摂取後約1ないし2時間以内に投与するのが好ましい。一般的には、上記に定義されたリパーゼ阻害剤を投与するには、処置を、肥満症の強い家族歴を有し、体格指数が25またはそれ以上であるヒトに与えるのが好ましい。オルリスタットは、慣用の経口組成物、たとえば、錠剤、被覆錠剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、乳剤または懸濁剤としてヒトに投与することができる。錠剤、被覆錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤に用いることができる担体の例は、乳糖、その他の糖、およびソルビトール、マンニトール、マルトデキストリンのような糖アルコール、または他の賦形剤；ラウリル硫酸ナトリウム、Brij 96、もしくはTween 80のような界面活性剤；澱粉グリコール酸ナトリウム、トウモロコシ澱粉もしくはその誘導体のような崩壊剤；ポビドン、クロスポビドンのような重合体；タルク；ステアリン酸またはその塩などである。軟ゼラチンカプセル剤に適する担体は、たとえば、植物油、蠟、脂肪、ならびに半固体および液体のポリオールなどである。その上、医薬組成物は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変えるための塩類、緩衝剤、コーティング剤および酸化防止剤を含有することができる。それらは、さらに、治療上有用なその他の物質を含有することもできる。処方は、好都合には、単位投与量形態で提示してよく、製薬業界に公知のいかなる方法によって製造してもよい。好ましくは、オルリスタットは、実施例および米国特許第6,004,996号明細書にそれぞれ示された処方に従って投与する。

10

20

30

【0087】

前記したとおり、式(I)の化合物を含有する医薬も、本発明の目的であり、同様に、そのような医薬を製造する方法であって、式(I)の1種類またはそれ以上の化合物、および所望であれば、その他の治療上有用な1種類またはそれ以上の物質を製剤投与形態にする工程を含む方法もそうである。

【0088】

医薬組成物は、たとえば、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬もしくは軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態で、経口投与してよい。投与は、たとえば坐薬を用いて経直腸的に；たとえば軟膏、クリーム剤、ゲルまたは液剤を用いて、局所的もしくは経皮的に；またはたとえば注射可能液剤を用いて、非経口的に実施することもできる。

40

【0089】

錠剤、被覆錠剤、糖衣錠または硬ゼラチンカプセル剤を製造するには、本発明の化合物を、薬学的に不活性の、無機または有機賦形剤と混合してよい。錠剤、糖衣錠または硬ゼラチンカプセル剤に適する賦形剤の例は、乳糖、トウモロコシ澱粉もしくはその誘導体、タルク、またはステアリン酸もしくはその塩を包含する。

【0090】

軟ゼラチンカプセル剤とともに用いるのに適する賦形剤は、たとえば、植物油、蠟、脂肪

50

、ならびに半固体および液体ポリオール等々を包含するが；活性成分の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤に対しては、賦形剤を全く必要としない場合もあり得る。

【0091】

液剤およびシロップ剤の製造には、用いてよい賦形剤は、たとえば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖およびグリコールを包含する。

【0092】

注射可能液剤のためには、用いてよい賦形剤は、たとえば、水、アルコール、ポリオール、グリセリンおよび植物油を包含する。

【0093】

坐薬、および局所的または経皮的適用のためには、用いてよい賦形剤は、たとえば、天然もしくは硬化油、蝋、脂肪および半固体もしくは液体ポリオールを包含する。 10

【0094】

医薬組成物は、防腐剤、酸化防止剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変えるための塩類、緩衝剤、コーティング剤または酸化防止剤を含有してもよい。また、治療上有益なその他の薬剤を含有することもできる。

【0095】

式(I)の化合物が有効量で投与される投与量は、具体的な活性成分の性質、患者の年齢および必要条件、ならびに適用の様式に依存する。一般的には、1日あたり0.1~100mg/kg体重の投与量が考慮されるが、引用された上限は、それが指示されるべきであると示されたときは越えることができる。 20

【0096】

下記の具体的な実施例は、本発明の実施を支援するための指針として与えられ、本発明の対象範囲に対する限定として意図されてはいない。

【0097】

実施例

例I：(3aR, 8bR)および(3aS, 8bS) 2-(1, 2, 3, 3a, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドール-4-イル)エチルアミンフマル酸塩 (A) 2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-4-イル)エチルアミン塩酸塩

アセトニトリル(60ml)中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール(2.0g、13mmol)、粉末化した水酸化ナトリウム(2.0g、50mmol)、および硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.17g、0.5mmol)の混合物を、10分間攪拌した。混合物に塩酸クロロエチルアミン(2.2g、19mmol)を加え、混合物を、還流まで加熱し、90分間攪拌し、次いで室温に冷却した。混合物を、水(100ml)中に注ぎ、エーテル(100ml)で2回抽出した。併せた有機抽出物を、洗浄(水、ブライン)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で濃縮して、黄色の油(2.65g)を得た。この油を、エーテル(50ml)に溶解し、追加されたエーテル(35ml)中の塩酸エーテル溶液(1.0M、13ml、13mmol)の攪拌溶液に滴加した。混合物を、0℃に冷却し、15分間攪拌し、次いで濾過した。フィルターケーキを、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、生成物を乳白色の固体(2.66g、88%)として得た；融点276~277℃； $C_{13}H_{17}N_2Cl \cdot 0.125H_2O$ についての測定値：C、65.37%、H、7.22%、N、11.66%、理論値：C、65.33%、H、7.28%、N、11.72%。 30 40

【0098】

(B) tert-ブチル-2-[4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]エチルカルバマート

2-プロパノール(15ml)および水(15ml)中の2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-4-イル)エチルアミン塩酸塩(1.0g、4.2mmol)の攪拌溶液に、水(5ml)中の水酸化ナトリウム(0.34g、8.5mmol)の溶液を滴加した。混合物を5分間攪拌し、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル 50

(1.0 g、4.6 mmol)を加え、混合物をさらに1時間攪拌した。沈澱を、濾取し、水洗し、減圧下で乾燥して、未精製生成物を白色固体(1.32 g、>100%)として得て、これをさらに精製することなく用いた; NMR(400 MHz, CDCl₃)
_H 7.42 (1H, dd, J 1.5, 7 Hz), 7.25 (1H, d, J 7 Hz), 7.08 (2H, m), 4.53 (1H, m, NH), 4.16 (2H, t, J 6 Hz), 3.44 (2H, q, J 6 Hz), 2.84 (4H, t, J 7 Hz), 2.53 (2H, quint, J 7 Hz)および1.43 (9H, s); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分、勾配溶離、4分間のメタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液(50:50)~(80:20)、次いで(80:20)] 97% (6.72分)。

10

【0099】

(C) tert-ブチル-2-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]エチルカルバマート
 酢酸(5 ml)中のtert-ブチル-2-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]エチルカルバマート(0.20 g、0.66 mmol)の攪拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.13 g、2.0 mmol)を加えた。混合物を、2時間攪拌し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(2 N、30 ml)中に注ぎ、2部分のエーテル(20 ml)で抽出した。併せた有機抽出物を、洗浄(水、ブライン)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で濃縮して、未精製生成物を粘稠な油(0.216 g、>100%)として得て、これをさらに精製することなく用いた; NMR(400 MHz, CDCl₃)
_H 6.99 (2H, dt, J 1.5, 7 Hz), 6.64 (1H, dt, J 1, 7 Hz), 6.34 (1H, d, J 7 Hz), 4.77 (1H, m, NH), 4.13 (1H, m), 3.72 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.30 (2H, m), 3.26 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.51 (1H, m)および1.42 (9H, s); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分、勾配溶離、4分間のメタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液(50:50)~(80:20)、次いで(80:20)] 95% (6.64分)。

20

【0100】

(D) (3aR, 8bR)および(3aS, 8bS)2-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドール-4-イル)エチルアミンフマル酸塩
 メタノール(5 ml)中のtert-ブチル-2-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]エチルカルバマート(0.15 g、0.5 mmol)および濃塩酸(0.2 ml)の攪拌溶液を、還流まで加熱し、4時間攪拌し、室温に冷却し、水(30 ml)中に注いだ。混合物を、エーテル(10 ml)で洗浄し; エーテルを棄却した。水層を、水酸化ナトリウム水溶液(2 N、5 ml)で塩基性化し、次いでエーテル(2 x 20 ml)で抽出した。併せたエーテル抽出物を、洗浄(水、ブライン)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下で濃縮して、黄色の油(0.067 g)を得た。この油を、熱2-プロパノール(1 ml)に溶解し、熱2-プロパノール(1 ml)中のフマル酸(0.06 g)の攪拌溶液に滴加した。溶液を、0 に冷却し、エーテル(5 ml)で希釈し、濾過した。フィルターケーキを、洗浄(エーテル)し、減圧下で乾燥して、生成物を白色固体(0.081 g、51%)として得た。; 融点172 (分解); NMR(400 MHz, DMSO-d₆)
_H 6.96 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.53 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.18 (1H, m), 3.69 (1H, dt, J 3.9 Hz), 3.34 (2H, m), 2.92 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.62 (2H, m)および1.40 (1H, m)。

30

40

【0101】

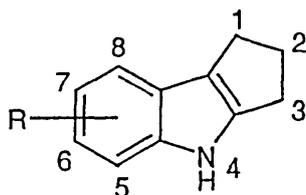
例II: 出発化合物の製造

50

式 A :

【 0 1 0 2 】

【 化 6 】



A

10

【 0 1 0 3 】

(式中、Rは、式(I)で定義されたとおりのR⁴、R⁵、R⁶およびR⁷からなる置換パターンを表わす)で示される化合物は、フィッシャーのインドール合成〔たとえば、Catal. Lett., 1999, 61(1, 2), 93-97を参照されたい〕に従って製造してよい。フェニルヒドラジンを出発化合物として用いてよい。フェニルヒドラジンは、商業的に入手できるか、または塩酸4-フルオロ-3-メトキシフェニルヒドラジンについて下記に示したとおりに製造してもよい。

【 0 1 0 4 】

(A)フェニルヒドラジン：塩酸4-フルオロ-3-メトキシフェニルヒドラジンの製造
 攪拌した0の塩酸(100ml)に、3-メトキシ-4-フルオロアニリン(10g、
 71mmol)、次いで水(10ml)、およびさらに塩酸(10ml)を加えた。混合
 物を、室温まで温め、20分間攪拌し、次いで-5に冷却した。水(25ml)中の垂
 硝酸ナトリウム(5.14g、75mmol)の溶液を、内部温度が0未満に留まるよ
 うに滴加した。混合物を、室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を-5に冷却し、塩
 酸(200ml)中の塩化スズ(II)二水和物(64g、284mmol)の溶液を、
 内部温度が0未満に留まるように滴加した。混合物を、室温まで温め、3時間攪拌し、
 次いで濾過した。フィルターケーキを、塩酸で洗浄し、減圧下で乾燥して、桃色の固体(
 7.4g)を得た。併せた濾液から出現した沈澱を濾取し、塩酸で洗浄して、生成物の追
 加の収穫(1.8g、併せた収量は、9.2g、67%)を得た；融点250+ (分解
)；NMR(400MHz, DMSO-d₆)_H 10.17(3H, s, NH₃
), 8.14(1H, s, NH), 7.15(1H, dd, J 11.6, 8.
 6Hz), 6.95(1H, dd, J 7.6, 3.0Hz), 6.54(1H,
 dt, J 8.6, 3.0Hz), 3.83(3H, s, MeO)。

20

30

【 0 1 0 5 】

(B-1)環A：1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ〔b〕インドールの合成(例1aおよび4a~7a)：

2-プロパノール(300ml)中のフェニルヒドラジン(32.44g、300mmol)の溶液を、シクロペンタノン(27ml、25.7g、305mmol)で処理した。溶液を、20で1時間攪拌し、氷(900g)および水(300ml)の混合物上に注いだ。氷冷混合物を、氷が融解するまで攪拌し、次いで濾過した。フィルターケーキを水(2x300ml)で洗浄し、得られた多湿固体(85g)を水(540ml)に加えた。攪拌した懸濁液を、濃硫酸(33ml、61g、600mmol)で処理し、次いで還流下で30分間加熱し、0に冷却し、15分間攪拌した。暗赤色固体を、濾取し、水(2x60ml)で洗浄し、18時間空気乾燥した。未精製生成物を、ジクロロメタン(300ml)に加え、30分間攪拌し、次いでジクロロメタン(100ml)で洗浄しつつ濾過した。濾液を、シリカ(48g)で処理し、1時間攪拌し、濾過し、ジクロロメタン(400ml)で洗浄した。濾液を濃縮して、固体を得て、これをヘキサンで粉碎して、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ〔b〕インドール(30g、65%)を桃色の固体として得た。1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロペンタ〔b〕インドールについての分析データは、下記の表3に含める。

40

50

【0106】

中間体のヒドラゾンを経油として得た場合は、下記の方法を用いた：

【0107】

ベンゼン(100ml)中のアリアルヒドラジン(100mmol)の溶液を、シクロペンタノン(9ml、8.6g、102mmol)で処理した。溶液を、還流下で、水を共沸除去しつつ、30～60分間加熱した。溶液を冷えるに任せ、減圧下で濃縮して、アリアルヒドラゾンを経油として得て、これを、上記の環化工程に直接用いた。

【0108】

(B-2)環A：1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシシクロペンタ〔b〕インドールの合成(例21aおよび22a)：

遮光し、周囲温度で、Arの雰囲気下で攪拌し、脱気したエタノール(20ml)に、塩酸3-メトキシフェニルヒドラジン(1.0g、5.6mmol)およびシクロペンタノン(0.5ml、5.7mmol)を加えた。混合物を、還流下で24時間加熱し、室温に冷却し、次いで、氷水300ml上に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて(pH8まで)塩基性にした。懸濁液を、濾過し、得られた固体を、水洗し、乾燥して、未精製生成物を暗褐色の固体(0.95g、89%)として得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー〔SiO₂；イソヘキサン-ジクロロメタン(3：2 1：1)〕によって、分離された異性体のインドール生成物を得た。

10

【0109】

あるいは、未精製生成物の精製を、ジクロロメタン中の溶解、次いでシリカのプラグ越しの濾過、および減圧下での濃縮によって達成した後、トルエンで粉碎し、濾過し、得られた固体を氷冷トルエン-ヘプタン(1：1)で洗浄して、6-異性体を独占的に得た。1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシシクロペンタ〔b〕インドールについてのデータは、下記の表3に列挙する。

20

【0110】

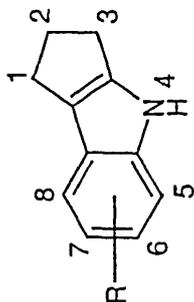
適切な例のために、非対称アリアルヒドラジンの使用から生じるペンタインドール位置異性体を、トルエン、シクロヘキサン、イソヘキサンもしくはエタノールからの再晶出、またはトルエンもしくはペンタンとの粉碎によって分離した。

【0111】

【表3】

30

表3：出発化合物



実施例 (方法)	出発化合物： フェニルラジン	式Aの化合物	R	データ
2a, 3a (i)	3-クロロ-7-フェニルラジン	6-クロロ-1, 2, 3, 4- テトラヒドロシクロペンタ[b]- インドール	6-Cl	融点 188~191 °C (EtOH); C ₁₁ H ₁₀ ClN についての測定値： C, 69.21; H, 5.18; N, 7.31 %. 理論値 C, 68.94; H, 5.26; N, 7.30 %.
4a-7a (i)	7-フェニルラジン	1, 2, 3, 4- テトラヒドロシクロペンタ[b]- インドール	H	融点 107~108 °C (ヘキサ); C ₁₁ H ₁₁ N. 0.1H ₂ O についての測定 値: C, 83.04; H, 7.12; N, 8.78 %. 理論値 C, 83.09; H, 7.10; N, 8.81 %.
8a, 9a, 18a, 19a (ii)	4-フルオロ-3-メトキシフェニル- ラジン	7-フルオロ-6-メトキシ- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロシクロ- ペンタ[b]-インドール	7-F, 6-OMe	未精製生成物をトルエン中で10分間攪拌し、濾過し、 フィルターケーキを減圧下で乾燥。それ以上精製せずに 使用; NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ _H 10.69 (1H, s, NH), 7.08 (1H, d, J 12.0 Hz), 6.98 (1H, d, J 7.6 Hz), 3.83 (3H, s, MeO), 2.79 (2H, m), 2.69 (2H, t, J 7.0 Hz), 2.50 (2H, m).
10a, 11a, 16a, 17a (i)	3-クロロ-4-フルオロフェニル- ラジン	6-クロロ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4- テトラヒドロシクロペンタ[b]- インドール	6-Cl, 7-F	融点 139.5~140 °C (シクロヘキサン); C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N についての測 定値: C, 62.87; H, 4.35; N, 6.69 %. 理論値 C, 63.02; H, 4.33; N, 6.68 %.

12a, 13a (i)	3-クロロ-4-メチルフェニルヒドラージン	8-クロロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	8-Cl, 7-Me	低融点の固体; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.61 (1H, m, NH), 6.97 (1H, d, J 8 Hz), 6.87 (1H, d, J 8 Hz), 3.01 (2H, tt, J 1.5, 7 Hz), 2.75 (2H, tt, J 1.5, 7 Hz), 2.47 (2H, m) および 2.41 (3H, s). HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 90 % (8.90 分) [および 6-クロロ-7-メチル 10 % (8.54 分)].
14a, 15a (i)	3-クロロ-4-フルオロフェニルヒドラージン	8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	8-Cl, 7-F	低融点の固体. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.86 (1H, m, NH), 7.07 (1H, dd, J 3.5, 9 Hz), 6.86 (1H, t, J 9 Hz), 3.03 (2H, tt, J 1.5, 7 Hz), 2.84 (2H, t, J 7 Hz) および 2.53 (2H, quintet, J 7 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 99.5 % (8.29 分).
20a (ii)	4-フルオロ-3-メトキシフェニルヒドラージン	7-フルオロ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	7-F, 8-OMe	例 8a, 9a, 18a および 19a からの母液のカラムクロマトグラフィーから。それ以上精製または分析せずに直ちに使用。
21a, 22a (ii)	3-メトキシフェニルヒドラージン	6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	6-OMe	融点 136~137.5 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.68 (1H, m, NH), 7.29 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J 2 Hz), 6.74 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 3.83 (3H, s), 2.85-2.76 (4H, m), 2.55-2.47 (2H, m).

10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

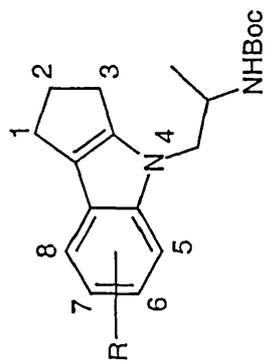
例 I I I : インドールのアルキル化

式 B :

【 0 1 1 3 】

【 化 7 】

表 4：一般的方法Bを用いて合成されたインドール-カルバマート



実施例	式Bの化合物	R	データ
2b, 3b	(2'S)-tert-7-yl[2-[1-[4-(6-クロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピロリド]]ピロリド]-カルバマート	6-Cl (S)	融点 172~174 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.29 (1H, m) 7.29 (1H, d, J 8 Hz), 7.01 (1H, dd, J 1.5, 8 Hz), 4.42 (1H, m, NH), 4.12-3.89 (3H, m), 2.85 (2H, t., J 7 Hz), 2.81 (2H, t, J 7 Hz), 2.52 (2H, quint., J 7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 6.5 Hz).
4b, 5b	(2'R)-tert-7-yl[2-[1-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピロリド]]ピロリド]-カルバマート	H(R)	融点 170~172 °C (メタン); C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ . 0.67 H ₂ O についての測定値: C, 71.08; H, 8.27; N, 8.71 %. 理論値 C, 71.22; H, 8.39; N, 8.74 %.
6b, 7b	(2'S)-tert-7-yl[2-[1-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピロリド]]ピロリド]-カルバマート	H(S)	融点 172~173 °C (1,1,2,2-テトラヒドロキノリン); C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ . 0.25 H ₂ O についての測定値: C, 71.46; H, 8.22; N, 8.78 %. 理論値 C, 71.55; H, 8.38; N, 8.78 %.
8b, 9b	(2'R)-tert-7-yl[2-[1-[4-(7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピロリド]]ピロリド]-カルバマート	7-F, 6-OMe (R)	EtOH/水 (5:1) から晶出; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.05 (2H, d, J 12.2 Hz), 4.48-4.34 (1H, m), 4.2-3.98 (2H, m), 3.92 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, dd, J 14.0, 7.1 Hz), 2.80 (2H, t, J 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J 7.2 Hz), 2.48 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 1.09 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (70:30)] 99 % (8.82 分) および [Xterra; 2.0 ml/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 最初の 4 分間はメタノール 50-80 % の勾配溶離, 次いで 80:20] 96 % (6.89 分).

10b, 11b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]-プロピル]カルバマート	6-Cl, 7-F (S)	融点 173.5~176 °C (ハサシ); C ₁₉ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂ ·0.25 H ₂ O についての測定値: C, 61.45; H, 6.54; N, 7.49 %. 理論値 C, 61.45; H, 6.65; N, 7.54 %.
12b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]-プロピル]カルバマート	8-Cl, 7-Me (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.12 (1H, d, J 8 Hz), 6.92 (1H, d, J 8 Hz), 4.40 (1H, m, NH), 4.14 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J 6.5, 12 Hz), 3.90 (1H, q, J 7 Hz), 3.06 (2H, t, J 7 Hz), 2.83 (2H, t, J 7 Hz), 2.50 (2H, quintet, J 7 Hz), 2.42 (3H, s), 1.43 (9H, s) および 1.08 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 mL/分, メノル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 98 % (8.70 分).
13b	(2' R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]-プロピル]カルバマート	8-Cl, 7-Me (R)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.12 (1H, d, J 8 Hz), 6.91 (1H, d, J 8 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.12 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.98 (1H, q, J 7 Hz), 3.06 (2H, t, J 7 Hz), 2.82 (2H, t, J 7 Hz), 2.50 (2H, quintet, J 7 Hz), 2.42 (3H, s), 1.43 (9H, s) および 1.08 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メノル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 98 % (8.62 分).
14b	(2' R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]-プロピル]カルバマート	8-Cl, 7-F (R)	融点 160~161 °C (ハサシ); C ₁₉ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂ についての測定値: C, 62.00; H, 6.61; N, 7.56 %. 理論値 C, 62.21; H, 6.59; N, 7.63 %.
15b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]-プロピル]カルバマート	6-Cl, 7-F (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.17 (1H, m), 6.88 (1H, t, J 9 Hz), 4.40 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.01 (1H, dt, J 7, 12.5 Hz), 3.89 (1H, q, J 7 Hz), 3.05 (2H, t, J 7 Hz), 2.84 (2H, t, J 7 Hz), 2.52 (2H, quintet, J 7 Hz), 1.42 (9H, s), および 1.10 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メノル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 99 % (7.63 分).

16b, 17b	(2' R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]-プロピル]カルバマート	6-Cl, 7-F (R)	融点 176~176.5 °C (ハキリ); C ₁₉ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂ , 0.25 H ₂ O についての測定値: C, 61.71; H, 6.59; N, 7.49 %. 理論値 C, 61.45; H, 6.65; N, 7.54 %.
18b, 19b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]-プロピル]カルバマート	7-F, 6-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.08 (1H, br. s), 7.07 (1H, d, J 12 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.16 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.04 (1H, dt, J 6.5, 12 Hz), 3.84 (1H, q, J 7 Hz), 2.80 (4H, m), 2.50 (2H, quintet, J 7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, 勾配溶離, 4 分間のメタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 97 % (6.33 分).
20b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]-プロピル]カルバマート	7-F, 8-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.99-6.94 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J 11.3, 9.4 Hz), 4.44-4.37 (1H, m, NH), 4.16-4.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.87 (1H, dd, J 14.0, 7.2 Hz), 2.96 (2H, obs t, J 6.6 Hz), 2.83 (2H, obs t, J 7.3 Hz), 2.51 (2H, quintet, J 7.0 Hz), 1.42 (9H, br s), 1.11 (3H, d, J 6.8 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 mL/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 最初の 4 分間は 50 ~ 80 % の勾配溶離, 次いで 80:20] 99.7 % (6.55 分).
21b	(2' S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]-プロピル]カルバマート	6-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.28 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.94 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J 2.5, 8.5 Hz), 4.48 (1H, m, NH), 4.12 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.87 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.55-2.46 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 7 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 mL/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 96 % (3.87 分).

22b	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6- メチル-1,2,3,4- テトラヒドロピロピペリジン[b] インドリン])]]- プロピル]カルバマート	6-OMe (R)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.28 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.92 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 4.44 (1H, m, NH), 4.15-4.01 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.86 (3H, s), 2.86-2.77 (4H, m), 2.49 (2H, quint., J 7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 mL/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 最初の4分間は 50 % ~ 80 %の勾配溶解, 次いで 80:20] 92 % (6.00分).
-----	---	--------------	--

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

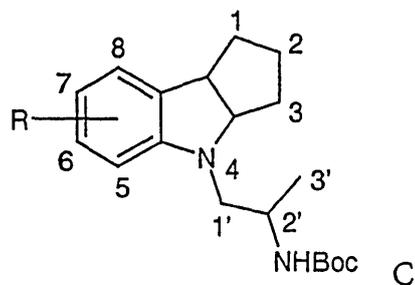
例 I V : インドールのインドリンへの還元

表 4 に上記したインドールを、式 C :

【 0 1 1 8 】

【 化 8 】

50



【0119】

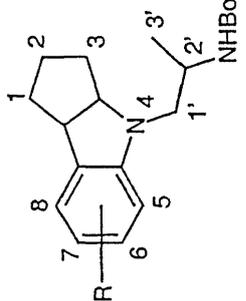
(式中、Rは、式(I)で定義されたとおりの R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 からなる置換パターンを表わす)で示される化合物に、例Iの合成において上記した方法を用いて還元した。分離できる場合は、インドリンのジアステレオ異性体を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて単離した。適切なクロマトグラフィー系、および得られたデータは、下記の表5に記載する。

10

【0120】

【表5】

表5：一般的方法Cを用いて合成されたインドリン-カルバマート



実施例	式Cの化合物	R	データ
2c	(2'S, 3aS, 8bS)-tert-[1-[4-(6-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシロピタ[b]-インドリル]]]アピロカルバマート	6-Cl (3aS, 8bS) (2'S)	異性体1をカラムクロマトグラフィーによって分離 [SiO ₂ ; 酢酸エチル-ヘプタン (1:10)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.82 (1H, dd, J 1, 7.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J 2, 7.5 Hz), 6.25 (1H, d, J 2 Hz), 4.28 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.67 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.18 (1H, q, J 7.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.95 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.74-1.56 (3H, m), 1.46 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 96 % (6.24分); X線結晶学は例2cが立体化学を有することを示した (3aS, 8bS).
3c	(2'S, 3aR, 8bR)-tert-[1-[4-(6-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシロピタ[b]-インドリル]]]アピロカルバマート	6-Cl (3aR, 8bR) (2'S)	異性体2をカラムクロマトグラフィーによって分離 [SiO ₂ ; 酢酸エチル-ヘプタン (1:10)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.84 (1H, dd, J 1, 8 Hz), 6.50 (1H, dd, J, 2, 8 Hz), 6.26 (1H, d, J 2 Hz), 4.43 (1H, m, NH), 4.21 (1H, m), 3.91 (1H, ddd, J 6.5, 13, 20 Hz), 3.66 (1H, dt J 3, 9 Hz), 3.19 (1H, dd, J 6, 14.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J 1, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [OD; 1.0 ml/分, ヘキサン-2-プロパノール (95:5)] 96 % (7.03分).
4c	(2'R)-tert-[1-[4-(6-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシロピタ[b]-インドリル]]]アピロカルバマート 異性体 I	H (2'R)	異性体1. R, 0.225 [SiO ₂ , イソプロピル-ヘプタン (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.98 (2H, q, J 7 Hz), 6.56 (1H, t, J 7 Hz), 6.34 (1H, d, J 7 Hz), 4.38 (1H, m, NH), 4.19 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.72 (1H, d, J 3, 9 Hz), 3.21 (1H, q, J 7 Hz), 3.02 (1H, q, J 7 Hz), 1.97 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 7 Hz).

5c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトリシクロペンタ[b]インドリル)]プロピル]-カルバマト 異性体 II	H (2'R)	異性体 2. R _f 0.175 [SiO ₂ , イソプロピルアルコール (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.99 (2H, q, J 7 Hz), 6.58 (1H, t, J 7 Hz), 6.37 (1H, d, J 8 Hz), 4.49 (1H, m, NH), 4.13 (1H, sept, J 3 Hz), 3.92 (1H, sept., J 7 Hz), 3.71 (1H, dt, J 3.5, 9 Hz), 3.22 (1H, dd, J 6, 14 Hz), 3.01 (1H, q, J 7 Hz), 2.00 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 7 Hz).
6c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトリシクロペンタ[b]インドリル)]プロピル]-カルバマト 異性体 I	H (2'S)	異性体 1. 融点 130~133 °C; C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ についての測定値: C, 71.94; H, 8.86; N, 8.79 %. 理論値 C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85 %
7c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトリシクロペンタ[b]インドリル)]プロピル]-カルバマト 異性体 II	H (2'S)	異性体 2. 融点 92~96 °C。NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.98 (2H, q, J 7 Hz), 6.56 (1H, t, J 7 Hz), 6.34 (1H, d, J 7 Hz), 4.36 (1H, m, NH), 4.20 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.72 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.22 (1H, q, J, 7 Hz), 3.02 (1H, q, J 7 Hz), 1.98 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.19 (3H, d, J 6.5 Hz).
8c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトリシクロペンタ[b]インドリル)]-シクロペンタ[b]インドリル]]-プロピル]-カルバマト 異性体 I	7-F, 6-OMe (2'R)	異性体 1, カラムクロマトグラフィー [SiO ₂ ; イソプロピルアルコール (2:3~11:9)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.70 (1H, d, J 11.5 Hz), 6.17 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.10-4.06 (1H, m), 3.88 (1H, obs dd, J 13.6, 7.1 Hz), 3.84 (3H, s, MeO), 3.60 (1H, dt, J 9.1, 3.0), 3.17 (1H, dd, J 13.8, 6.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J 13.8, 7.5 Hz), 1.96-1.87 (1H, m), 1.82-1.78 (1H, m), 1.69-1.46 (5H, m), 1.41 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz).
9c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトリシクロペンタ[b]インドリル)]-シクロペンタ[b]インドリル]]-プロピル]-カルバマト 異性体 II	7-F, 6-OMe (2'R)	異性体 2. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.68 (1H, d, J 11.2 Hz), 6.07 (1H, d, J 6.0), 4.33 (1H, m), 4.17-4.13 (1H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 3.83 (3H, s, MeO), 3.62 (1H, dt, J 8.8, 2.4 Hz), 3.15 (1H, dd, J 14.4, 6.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J 14.4, 7.0 Hz), 1.95-1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.69 (5H, m), 1.38 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, J 6.6 Hz).

10c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロピコペンタ[b]インドリル)]プロピル]カルバマート 異性体 I	6-Cl, 7-F (2'S)	異性体 1. 融点 139~143 °C; R_f 0.375 (SiO ₂ , 170°C 酢酸エチル). NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ_H 6.74 (1H, dd, J 1, 9 Hz), 6.23 (1H, d, J 5.5 Hz), 4.27 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.66 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.14 (1H, q, J 7 Hz), 2.97 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.98 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz).
11c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロピコペンタ[b]インドリル)]プロピル]カルバマート 異性体 II	6-Cl, 7-F (2'S)	異性体 2. R_f 0.325 (SiO ₂ , 170°C 酢酸エチル). NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ_H 6.75 (1H, dd, J 1, 8 Hz), 6.25 (1H, d, J 6 Hz), 4.40 (1H, m, NH), 4.17 (1H, m), 3.89 (1H, sept., J 7 Hz), 3.64 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.15 (1H, dd, J 6, 14 Hz), 2.98 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.65 (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.16 (3H, d, J 6.5 Hz).
12c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロピコペンタ[b]インドリル)]プロピル]カルバマート	8-Cl, 7-Me (2'S)	ジアステレオ異性体の混合物; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ_H 6.83 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.23 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 6.15 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 4.43 (0.5H, m), 4.30 (0.5H, m), 4.22 (0.5H, m), 4.14 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sextet, J 7 Hz), 3.75 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.23 (1.5H, s), 2.22 (1.5H, s), 2.04 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.42 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz) および 1.16 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20) 47% (7.86分) および 41% (8.54分)].

13c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-7-メチルシクロペンタ[b]インドリル)]]プロピル]カルマート	8-Cl, 7-Me (2'R)	ジアステレオ異性体の混合物; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.83 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.23 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 6.15 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 4.43 (0.5H, m), 4.30 (0.5H, m), 4.22 (0.5H, m), 4.14 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sextet, J 7 Hz), 3.75 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.23 (1.5H, s), 2.22 (1.5H, s), 2.04 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.42 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz) および 1.16 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 52% (7.97分) および 41% (8.68分).
14c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]プロピル]カルマート	8-Cl, 7-F (2'R)	ジアステレオ異性体の混合物; 融点 106~114 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.78 (0.5H, t, J 8 Hz), 6.76 (0.5H, t, J 8 Hz), 6.20 (0.5H, dd, J 3, 8.5 Hz), 6.11 (0.5H, dd, J 3.5, 8 Hz), 4.40 (0.5H, m), 4.28 (1H, m), 4.18 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sept., J 7 Hz), 3.75 (1H, app. dq, J 3.5, 9 Hz), 3.21 (0.5H, dd, J 6, 14.5 Hz), 3.16 (0.5H, q, J 7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.38 (4.5H, s), 1.16 (3H, d, J 7 Hz).
15c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]インドリル)]]プロピル]カルマート	8-Cl, 7-F (2'S)	ジアステレオ異性体の混合物; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.78 (0.5H, t, J 8 Hz), 6.75 (0.5H, t, J 8.5 Hz), 6.20 (0.5H, dd, J 3, 8.5 Hz), 6.10 (0.5H, dd, J 3.5, 8.5 Hz), 4.40 (0.5H, m), 4.28 (1H, m), 4.17 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sept., J 7 Hz), 3.78 (0.5H, dd, J 3.5, 9.5 Hz), 3.73 (0.5H, dd, J 4, 9 Hz), 3.20 (0.5H, dd, J 5.5, 14 Hz), 3.16 (0.5H, q, J 7 Hz), 2.97 (0.5H, q, J 7 Hz), 2.91 (0.5H, q, J 7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.16 (3H, d, J 6.5 Hz). HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, 勾配分離, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 51% (7.79分) および 48% (7.95分).

16c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシロペント[<i>b</i>]-インドリル)]プロピル]-カバマト 異性体 I	6-Cl, 7-F (2'R)	異性体 1. R _f 0.15 [SiO ₂ , 177°C 酢酸エチル-ヘキサン (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.74 (1H, dd, <i>J</i> 1, 8.5 Hz), 6.23 (1H, d, <i>J</i> 5.5 Hz), 4.26 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.36 (1H, dt, <i>J</i> 3, 6 Hz), 3.14 (1H, q, <i>J</i> 7 Hz), 2.98 (1H, dd, <i>J</i> 6, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.17 (3H, d, <i>J</i> 6.5 Hz).
17c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシロペント[<i>b</i>]-インドリル)]プロピル]-カバマト 異性体 II	6-Cl, 7-F (2'R)	異性体 2. R _f 0.10 [SiO ₂ , 177°C 酢酸エチル-ヘキサン (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.76 (1H, dd, <i>J</i> 1, 8.5 Hz), 6.25 (1H, d, <i>J</i> 6 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.17 (1H, dt, <i>J</i> 2.5, 6.5 Hz), 3.89 (1H, sept., <i>J</i> 7 Hz), 3.65 (1H, dt, <i>J</i> 3, 9 Hz), 3.16 (1H, dd, <i>J</i> 6, 14.5 Hz), 2.98 (1H, q, <i>J</i> 7 Hz), 1.97 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.17 (3H, d, <i>J</i> 6.5 Hz).
18c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-6-メトキシシロペント[<i>b</i>]-インドリル)]プロピル]-カバマト 異性体 I	7-F, 6-OMe (2'S)	異性をカラムクロマトグラフィーによって部分的に分離し [SiO ₂ : 177°C 酢酸エチル-ヘキサン (1:3)-(2:5)], それ以上精製または分析せずに次工程に用いた。
19c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-6-メトキシシロペント[<i>b</i>]-インドリル)]プロピル]-カバマト 異性体 II	7-F, 6-OMe (2'S)	異性体 2、実施例 18 のとおり。

20c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-8-メトキシシロペント[<i>b</i>]インドリル)]-プロピル]-カルバマート	7-F, 8-OMe (2'S)	ジアステレオ異性体の混合物; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.77-6.70 (1H, m), 6.00 (0.5H, dd, <i>J</i> 8.5, 3.1 Hz), 5.92 (0.5H, dd, <i>J</i> 8.5, 3.0 Hz), 4.44-4.40 (0.5H, m), 4.38-4.28 (0.5H, m), 4.22-4.19 (0.5H, m), 4.16-4.09 (0.5H, m), 3.94 (1.5H, s, MeO), 3.93 (1.5H, s, MeO), 3.89-3.84 (1H, m), 3.80-3.72 (1H, dq, <i>J</i> 8.7, 3.6 Hz), 3.18 (0.5H, dd, <i>J</i> 14.1, 6.7 Hz), 3.13 (0.5H, dd, <i>J</i> 14.7, 7.0 Hz), 2.97 (0.5H, dd, <i>J</i> 14.4, 7.0 Hz), 2.90 (0.5H, dd, <i>J</i> 14.1, 7.2), 2.06-1.95 (1H, m), 1.82-1.52 (5H, m), 1.44 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, <i>J</i> 6.5); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, 勾配溶離, メタノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 52% (6.90分) および 46% (7.06分).
21c	(2'S)-tert-ブチル[2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-6-メトキシシロペント[<i>b</i>]インドリル)]-カルバマート	6-OMe (2'S)	ジアステレオ異性体の混合物; 融点 128~144 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.86 (0.5H, dd, <i>J</i> 1, 8 Hz), 6.84 (0.5H, dd, <i>J</i> 1, 8 Hz), 6.11 (0.5H, dd, <i>J</i> 2.5, 8 Hz), 6.09 (0.5H, dd, <i>J</i> 2.5, 8 Hz), 5.97 (0.5H, m), 5.94 (0.5H, d, <i>J</i> 2.5 Hz), 4.45 (0.5H, m, NH), 4.35 (0.5H, m, NH), 4.22 (0.5H, ddd, <i>J</i> 2.5, 6.5, 8.5 Hz), 4.17 (0.5H, ddd, <i>J</i> 2.5, 6, 8.5 Hz), 3.92 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.21 (0.5H, dd, <i>J</i> 6, 14 Hz), 3.18 (0.5H, dd, <i>J</i> 6.5, 14 Hz), 3.01 (0.5H, dd, <i>J</i> 7.5, 14 Hz), 3.005 (0.5H, q, <i>J</i> 7 Hz), 1.93 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.18 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz).

22c	(2'R)-tert-ブチル[2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-アキチド]ロ-6-メチルピロピロ[2,3-b]インドリン]]プロピル]カルバマート	6-OMe (2'R)	ジアステレオ異性体の混合物. R _f 0.45 (SiO ₂ , 17°プロピルエーテル); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.86 (0.5H, dd, J 1, 8 Hz), 6.84 (0.5H, dd, J 1.5, 8 Hz), 6.11 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 6.09 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 5.97 (0.5H, m), 5.94 (0.5H, d, J 2.5 Hz), 4.45 (0.5H, m, NH), 4.35 (0.5H, m, NH), 4.22 (0.5H, m), 4.17 (0.5H, m), 4.00-3.85 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.65 (1H, app. tt, J 3, 9 Hz), 3.21 (0.5H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.18 (0.5H, q, J 7 Hz), 3.01 (0.5H, q, J 7 Hz), 3.00 (0.5H, q, J 7 Hz), 1.94 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.18 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d., J 6.5 Hz).
-----	---	----------------	---

10

20

30

40

【0121】

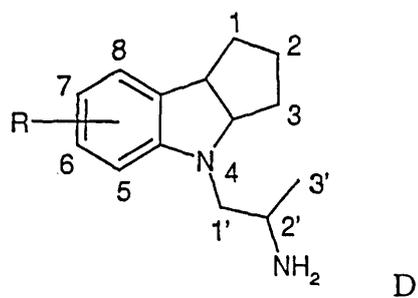
例V: Boc-インドリンの脱保護

インドリンを、例1の合成において上記した方法を用いて脱保護した。Rが、式(I)で定義されたとおりのR⁴、R⁵、R⁶およびR⁷からなる置換パターンを表す、式D:

【0122】

【化9】

50



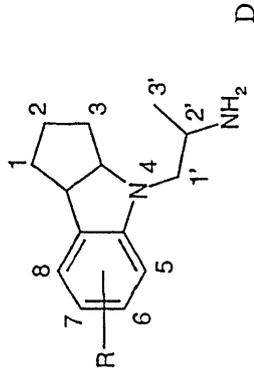
【 0 1 2 3 】

で示される生成物について得られたデータは、下記の表 6 に記載する。

【 0 1 2 4 】

【 表 6 】

表6：一般的方法Dを用いて合成されたインドリン



実施例	式Dの生成物	R	収率	データ
2	(2'S, 3aS, 8bS)-1-[4-(6-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロインドリン)ペンタ[b]インドリル]-2-プロピルアミン塩	6-Cl (3aS, 8bS) (2'S)	83 %	HCl. NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 8.11 (3H, m, -NH ₃ ⁺), 6.95 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.52 (1H, dd, J 1.5, 7.5 Hz), 6.49 (1H, d, J 1.5 Hz), 4.27 (1H, ddd, J 2.5, 5.5, 8.5 Hz), 3.69 (1H, dt, J 2.5, 9 Hz), 3.45 (1H, t, J 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, J 7.5, 17 Hz), 3.21 (dt, J 4.5, 17 Hz), 1.97 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.35 (1H, m), 1.27 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, 20-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 96 % (3.41 分).
3	(2'S, 3aR, 8bR)-1-[4-(6-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロインドリン)ペンタ[b]インドリル]-2-プロピルアミン塩	6-Cl (3aR, 8bR) (2'S)	100 %	HCl. C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ についての理論値 MH ⁺ 251, 253. 実測値 m/z 251, 253; HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/分, 20-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)] 97 % (3.49 分).

4	(2'R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b- ヘキサヒドロシクロペンタ[b]- インドリル)]-2-プロピルリン 異性体 I マリ酸塩	H (2'R)	70 %	異性体 1 ; マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.97 (1H, d, J 7.5 Hz), 6.95 (1H, t, J 8 Hz), 6.54 (1H, t, J 7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.42 (1H, d, J, 8 Hz), 4.17 (1H, sept., J 3 Hz), 3.70 (1H, dt, J 2.5, 8.5 Hz), 3.40 (1H, sextet, J 6.5 Hz), 3.30 (1H, q, J 7 Hz), 3.15 (1H, q, J 7 Hz), 2.00 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 94 % (1.25 分).
5	(2'R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b- ヘキサヒドロシクロペンタ[b]- インドリル)]-2-プロピルリン 異性体 II マリ酸塩	H (2'R)	91 %	異性体 2 ; マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.97 (1H, d, J 7 Hz), 6.95 (1H, t, J 8 Hz), 6.54 (1H, dt, J 1, 7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.43 (1H, t, J 8 Hz), 4.16 (1H, sept., J 3 Hz), 3.70 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.40 (1H, sextet, J 7 Hz), 3.27 (1H, q, J 7 Hz), 3.17 (1H, q, J 7 Hz), 1.98 (1H, m), 1.79-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.19 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 98 % (1.36 分).
6	(2'S)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b- ヘキサヒドロシクロペンタ[b]- インドリル)]-2-プロピルリン 異性体 I マリ酸塩	H (2'S)	58 %	異性体 1 ; マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.97 (1H, d, J 7 Hz), 6.94 (1H, t, J 8 Hz), 6.54 (1H, t, J 7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.42 (1H, t, J 8 Hz), 4.17 (1H, sept., J 3 Hz), 3.70 (1H, dt, J 2.5, 8.5 Hz), 3.39 (1H, sext., J 6.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J 7, 14 Hz), 3.15 (1H, q, J 7 Hz), 1.99 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 97 % (1.18 分).

7	(2' S)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロシクロペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 II マル酸塩	H (2' S)	60 %	異性体 2 ; マル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.97 (1H, d, J 7 Hz), 6.95 (1H, t, J 8 Hz), 6.54 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.43 (1H, t, J 8 Hz), 4.16 (1H, sept., J 3 Hz), 3.70 (1H, dt, J 2.5, 9 Hz), 3.40 (1H, app. sextet, J 6.5 Hz), 3.27 (1H, q, J 7 Hz), 3.17 (1H, q, J 7 Hz), 1.99 (1H, m), 1.80-1.54 (4H, m), 1.41 (1H, m), 1.19 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 98 % (0.92 分).
8	(2' R)-1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メトキシシクロペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 I マル酸塩	7-F, 6-OMe (2' R)	67 %	異性体 1 ; マル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.84 (1H, d, J 9.1 Hz), 6.46 (2H, s), 6.37 (1H, d, J, 7.7 Hz), 4.12 (1H, ddd, J 8.8, 6.1, 2.7 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.65 (1H, dt, J 8.6, 2.6 Hz), 3.41-3.36 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J 13.9, 8.1), 3.16 (1H, dd, J 13.9, 6.0 Hz), 1.94-1.89 (1H, m), 1.75-1.43 (4H, m), 1.20 (3H, d, J 6.4 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 100 % (1.13 分).
9	(2' R)-1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メトキシシクロペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 II アミマル酸塩	7-F, 6-OMe (2' R)	57 %	異性体 2 ; アミマル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.82 (1H, d, J 11.5 Hz), 6.41 (1H, s), 6.22 (1H, d, J 7.1 Hz), 4.17 (1H, obs dt, J 6.1, 2.5 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.64 (1H, dt, J 8.5, 2.5 Hz), 3.30-3.25 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J 14.0, 7.5 Hz), 3.05 (1H, dd, J 14.0, 6.4 Hz), 1.94-1.89 (1H, m), 1.75-1.73 (1H, m), 1.67-1.55 (3H, m), 1.40-1.36 (1H, m), 1.16 (3H, d, J 6.1 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 97 % (1.27 分).

10	(2'S)-1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロシコパ°ンタ[b]-インドリル)]-2-プロピロピルミン異性体 I マリル酸塩	6-Cl 7-F, (2'S)	47 %	異性体 1 ; マリル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 7.04 (1H, dd, J 1, 9 Hz), 6.58 (1H, d, J 6 Hz), 6.46 (2H, s), 4.21 (1H, ddd, J 2.5, 6, 9 Hz), 3.69 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.57 (1H, sept., J 7 Hz), 3.23 (1H, dd, J 8, 14.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.96 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.18 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 97 % (2.70 分).
11	(2'S)-1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロシコパ°ンタ[b]-インドリル)]-2-プロピロピルミン異性体 II マリル酸塩	6-Cl 7-F, (2'S)	59 %	異性体 2 ; マリル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 7.02 (1H, dd, J 1, 8.5 Hz), 6.46 (1H, d, J 6 Hz), 6.42 (1H, s), 4.24 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 3.26 (1H, sextet, J 6.5 Hz), 3.17 (1H, q, J 7 Hz), 3.03 (1H, dd, J 6.5, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.70-1.55 (3H, m), 1.36 (1H, m), 1.13 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 96 % (2.45 分).
12	(2'S)-1-[4-(8-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-7-メチルシコパ°ンタ[b]-インドリル)]-2-プロピロピルミンマリル酸塩	8-Cl, 7-Me (2'S)	43 %	ジアステレオ異性体の混合物 ; マリル酸塩 ; 融点 167 ~ 170 °C (分解); NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.93 (1H, d, J 8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.36 (0.5H, d, J 8 Hz), 6.32 (0.5H, d, J 8 Hz), 4.21 (1H, m), 3.71 (1H, dt, J 3.5, 9 Hz), 3.39 (1H, m), 3.31 (0.5 H, q, J, 3.5 Hz), 3.27 (0.5H, q, J 3.5 Hz), 3.18 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 3.14 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.74 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (1.5 H, d, J 6.5 Hz), および 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz).

13	(2' R)-1-[4-(8-クロロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロ-7-メチルシクロヘキサント[<i>b</i>]-インドリル)-2-プロピルアミン]マリン酸塩	8-Cl, 7-Me (2' R)	10 %	ジアステレオ異性体の混合物; マリン酸塩; 融点 160~165 °C (分解); NMR 400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 6.93 (1H, d, <i>J</i> 8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.36 (0.5H, d, <i>J</i> 8 Hz), 6.32 (0.5H, d, <i>J</i> 8 Hz), 4.21 (1H, m), 3.71 (1H, dt, <i>J</i> 3.5, 9 Hz), 3.39 (1H, m), 3.31 (0.5 H, q, <i>J</i> , 3.5 Hz), 3.27 (0.5H, q, <i>J</i> 3.5 Hz), 3.18 (0.5H, dd, <i>J</i> 3, 7.5 Hz), 3.14 (0.5H, dd, <i>J</i> 3, 7.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.74 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (1.51 H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), および 1.17 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz).
14	(2' R)-1-[4-(8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロヘキサント[<i>b</i>]-インドリル)-2-プロピルアミン]マリン酸塩	8-Cl, 7-F (2' R)	50 %	ジアステレオ異性体の混合物; マリン酸塩; NMR 400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 6.99 (0.5H, t, <i>J</i> 9 Hz), 6.98 (0.5H, t, <i>J</i> 9 Hz), 6.46 (2H, s), 6.40 (0.5H, dd, <i>J</i> 3.5, 8.5 Hz), 6.36 (0.5H, <i>J</i> 3.5, 8.5 Hz), 4.26 (1H, m), 3.76 (1H, dt, <i>J</i> 4, 9 Hz), 3.38 (1H, sextet, <i>J</i> 6.5 Hz), 3.29 (1H, q, <i>J</i> 7 Hz), 3.16 (0.5H, dd, <i>J</i> 6.5, 14.5 Hz), 3.15 (0.5H, dd, <i>J</i> , 6.5, 14 Hz), 2.04 (1H, m), 1.83-1.67 (3H, m), 1.61 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.21 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 95 % (3.03 分).
15	(2' S)-1-[4-(8-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサヒドロシクロヘキサント[<i>b</i>]-インドリル)-2-プロピルアミン]マリン酸塩	8-Cl, 7-F (2' S)	61 %	ジアステレオ異性体の混合物; マリン酸塩; NMR 400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 6.982 (0.5H, t, <i>J</i> 9 Hz), 6.978 (0.5H, t, <i>J</i> 9 Hz), 6.47 (2H, s), 6.41 (0.5H, dd, <i>J</i> 4, 9 Hz), 6.36 (0.5H, dd, <i>J</i> 3.5, 9 Hz), 4.26 (1H, dt, <i>J</i> 5, 9 Hz), 3.76 (1H, dt, <i>J</i> 4, 9 Hz), 3.39 (1H, q, <i>J</i> 6.5 Hz), 3.29 (1H, q, <i>J</i> 7.5 Hz), 3.17 (1H, q, <i>J</i> 7.5 Hz), 2.04 (1H, app. tdd, <i>J</i> 3, 6.5, 9 Hz), 1.74 (3H, m), 1.61 (1H, sept., <i>J</i> 5.5 Hz), 1.47 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), 1.18 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, メノール-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 98 % (3.76 分).

16	(2'R)-1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロピコペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 I マリ酸塩	6-CI 7-F (2'R)	46 %	異性体 1 ; マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 7.03 (1H, dd, J 1, 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, J 6 Hz), 6.47 (2H, s), 4.25 (1H, sept., J 3 Hz), 3.69 (1H, dt, J 2.5, 9 Hz), 3.38 (1H, sextet., J 6.5 Hz), 3.31 (1H, q, J 7 Hz), 3.13 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.80-1.54 (4H, m), 1.38 (1H, m), 1.21 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 99 % (2.75 分).
17	(2'R)-1-[4-(6-クロロ-7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロピコペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 II マリ酸塩	6-CI 7-F (2'R)	44 %	異性体 2 ; マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 7.04 (1H, dd, J 1, 9 Hz), 6.59 (1H, d, J 6 Hz), 6.47 (2H, s), 4.21 (ddd, J 2.5, 6, 8.5 Hz), 3.70 (1H, dt, J 2.5, 8.5 Hz), 3.38 (1H, ddd, J 7, 13, 19 Hz), 3.25 (1H, dd, J 7.5, 14 Hz), 3.18 (dd, J 6.5, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.18 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 99 % (2.91 分).
18	(2'S)-1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メトキシ-シロペンタ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン 異性体 I 0.7 マリ酸塩	7-F 6-OMe (2'S)	50 %	異性体 1 ; 0.7 マリ酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.81 (1H, d, J 10.0 Hz), 6.41 (1.4H, s), 6.32 (1H, d, J 7.0 Hz), 4.10 (1H, ddd, J 9.1, 6.0, 2.5 Hz), 3.76 (3H, s, MeO), 3.63 (1H, dt, J 9.1, 2.7 Hz), 3.32-3.29 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J 14.0, 7.0 Hz), 3.10 (1H, dd, J 14.0, 6.0 Hz), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.52 (3H, m), 1.48-1.38 (1H, m), 1.15 (3H, d, J 6.4 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 100 % (1.22 分).

19	(2' S)-1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メトキシシクロヘキサ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン異性体 II 0.7 フマル酸塩	7-F 6-OMe (2' S)	68 %	異性体 2 ; 0.7 フマル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.83 (1H, d, J 11.0 Hz), 6.43 (1.4H, s), 6.28 (1H, d, J 7.0 Hz), 4.18 (1H, ddd, J 8.7, 6.1, 2.8 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.64 (1H, dt, J 8.8, 2.8 Hz), 3.38-3.23 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J 13.5, 6.6 Hz), 1.97-1.88 (1H, m), 1.75-1.54 (3H, m), 1.43-1.33 (1H, m), 1.21 (3H, d, J 6.6 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 98 % (1.51 分).
20	(2' S)-1-[4-(7-フルオロ-1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-8-メトキシシクロヘキサ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン フマル酸塩	7-F 8-OMe (2' S)	48 %	ジアステレオ異性体の混合物 ; フマル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.87-6.82 (1H, m), 6.45 (2H, s), 6.14 (0.5H, dd, J 8.8, 3.1 Hz), 6.08 (0.5H, dd, J 8.5, 3.6 Hz), 4.20-4.14 (1H, m), 3.85 (3H, s, MeO), 3.79-3.73 (1H, m), 3.41-3.33 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.77-1.54 (3H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.20 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 98 % (1.60 分).
21	(2' R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メトキシシクロヘキサ[b]-インドリル)]-2-プロピルアミン フマル酸塩	6-OMe (2' R)	32 %	ジアステレオ異性体の混合物 ; フマル酸塩 ; NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.83 (1H, dd, J 2.5, 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.11-6.06 (1.5H, m), 6.04 (0.5H, d, J 2 Hz), 4.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (1H, dt, J 2.5, 9 Hz), 3.44-3.11 (4H, m), 1.93 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.63-1.52 (3H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.19 (1.5H, d, J 6.5 Hz); (HPLC: [Xterra; 2.0 ml/分, タリ-ル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50) ~ (80:20), 次いで (80:20)] 97 % (1.08 分).

22	(2'S)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-ヘキサトロ-6-メキシクロペンタ[b]インドリル)]-2-プロピルアミンマリン酸塩	6-OMe (2'S)	32 %	ジアステレオ異性体の混合物；マリン酸塩；NMR 400 MHz, (DMSO-d ₆) δ _H 6.83 (1H, dd, J 2.5, 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.11-6.06 (1.5H, m), 6.04 (0.5H, d, J 2.5 Hz), 4.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (1H, dt, J 1.5, 8 Hz), 3.44-3.11 (4H, m), 1.93 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.68-1.53 (3H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.19 (1.5H, d, J 6.5 Hz)；HPLC: [Xterra: 2.0 ml/分, メノル-10 mM 酢酸アンモニウム水溶液, 4 分間に (50:50)~(80:20), 次いで (80:20)] 98 % (1.05 分).
----	---	----------------	------	---

10

20

30

40

【 0 1 2 5 】

例 V I : 医薬組成物

下記の成分を含有する錠剤は、慣用の方法で製造することができた：

【 0 1 2 6 】

【 表 7 】

<u>成分</u>	<u>1錠あたり</u>
式 I の化合物	10.0 - 100.0 mg
乳糖	125.0 mg
トウモロコシ澱粉	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

【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
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/44152 A1(51) International Patent Classification: C07D 209/94, (74) Common Representative: WITTE, Hubert; 124 Gren-
A61K 31/403, A61P 43/00 zacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/11814

(22) International Filing Date: 12 October 2001 (12.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 00122539.0 16 October 2000 (16.10.2000) EP

(71) Applicants: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH). VERNALIS
RESEARCH LIMITED [GB/GB]; Oakdene Court, 613
Reading Road, Wokingham RG41 5UA (GB).(72) Inventors: BENTLEY, Jonathan, Mark; Oakdene
Court, 613 Reading Road, Wokingham RG41
5UA (GB). DAVIDSON, James, Edward, Paul; Oakdene
Court, 613 Reading Road, Wokingham RG41
5UA (GB). MANSSELL, Howard, Langham; Oakdene
Court, 613 Reading Road, Wokingham RG41
5UA (GB). MONCK, Nathaniel, Julius, Thomas; Oak-
dene Court, 613 Reading Road, Wokingham
RG41 5UA (GB).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/44152 A1

(54) Title: INDOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS 5-HT₂ RECEPTOR LIGANDS(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I): wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and the ring A are as described in the description and the claims. These compounds are especially useful for the prevention and treatment of disorders of the central nervous system; damage to the central nervous system; cardiovascular disorders; gastrointestinal disorders; diabetes, sleep apnea, and especially for the treatment and prevention of obesity.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

INDOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS 5-HT₂ RECEPTOR LIGANDS

The present invention relates to indoline derivatives, to processes and intermediates
5 for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them and to their
medicinal use. The active compounds of the present invention are useful in treating
obesity, diabetes and other disorders.

It has been recognised that obesity is a disease process influenced by environmental
factors in which the traditional weight loss methods of dieting and exercise need to be
10 supplemented by therapeutic products (S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip
Reports, PJB Publications Ltd, 1996).

Whether someone is classified as overweight or obese is generally determined on the
basis of their body mass index (BMI) which is calculated by dividing body weight (kg) by
height squared (m^2). Thus, the units of BMI are kg/m^2 and it is possible to calculate the
15 BMI range associated with minimum mortality in each decade of life. Overweight is
defined as a BMI in the range 25-30 kg/m^2 , and obesity as a BMI greater than 30 kg/m^2 .
There are problems with this definition in that it does not take into account the proportion
of body mass that is muscle in relation to fat (adipose tissue). To account for this, obesity
can also be defined on the basis of body fat content: greater than 25% and 30% in males
20 and females, respectively.

As the BMI increases there is an increased risk of death from a variety of causes that
is independent of other risk factors. The most common diseases with obesity are
cardiovascular disease (particularly hypertension), diabetes (obesity aggravates the
development of diabetes), gall bladder disease (particularly cancer) and diseases of
25 reproduction. Research has shown that even a modest reduction in body weight can
correspond to a significant reduction in the risk of developing coronary heart disease.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 2 -

Compounds marketed as anti-obesity agents include Orlistat (XENICAL®) and Sibutramine. Orlistat (a lipase inhibitor) inhibits fat absorption directly and tends to produce a high incidence of unpleasant (though relatively harmless) side-effects such as diarrhoea. Sibutramine (a mixed 5-HT/noradrenaline reuptake inhibitor) can increase blood pressure and heart rate in some patients. The serotonin releaser/reuptake inhibitors fenfluramine (Pondimin®) and dexfenfluramine (Redux™) have been reported to decrease food intake and body weight over a prolonged period (greater than 6 months). However, both products were withdrawn after reports of preliminary evidence of heart valve abnormalities associated with their use. There is therefore a need for the development of a safer anti-obesity agent.

The non-selective 5-HT_{2C} receptor agonists/partial agonists m-chlorophenylpiperazine (mCPP) and trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) have been shown to reduce food intake in rats (G.A. Kennett and G. Curzon, *Psychopharmacol.*, 1988, 98, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish and G. Curzon, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 141, 429-453) and to accelerate the appearance of the behavioural satiety sequence (S.J. Kitchener and C.T. Dourish, *Psychopharmacol.*, 1994, 113, 369-377). Recent findings from studies with mCPP in normal human volunteers and obese subjects have also shown decreases in food intake. Thus, a single injection of mCPP decreased food intake in female volunteers (A.E.S. Walsh et al, *Psychopharmacol.*, 1994, 116, 120-122) and decreased the appetite and body weight of obese male and female subjects during subchronic treatment for a 14 day period (P.A. Sargeant et al, *Psychopharmacol.*, 1997, 113, 309-312). The anorectic action of mCPP is absent in 5-HT_{2C} receptor knockout mutant mice (L.H. Tecott et al., *Nature*, 1995, 374, 542-546) and is antagonised by 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 in rats (G.A. Kennett et al, *Neuropharmacol.*, 1997, 36, 609-620). It seems therefore that mCPP decreases food intake via an agonist action at the 5-HT_{2C} receptor.

Other compounds which have been proposed as 5-HT_{2C} receptor agonists for use in the treatment of obesity include the substituted 1-aminoethyl indoles disclosed in EP-A-0655440, CA-2132887 and CA-2153937 disclose that tricyclic 1-aminoethylpyrrole derivatives and tricyclic 1-aminoethyl pyrazole derivatives bind to 5-HT_{2C} receptors and may be used in the treatment of obesity. WO-A-98/30548 discloses aminoalkylindazole compounds as 5-HT_{2C}-agonists for the treatment of CNS diseases and appetite regulation disorders. Substituted 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles have been reported as synthetic trypanocides in *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 327 and *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 1411. 9-(2-Dialkylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles have been disclosed in US Patent Nos. 2,687,414 and 2,541,211. 7-Substituted-9-(2-dialkylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles have been disclosed in DE 930,988. The pharmacological effects of

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

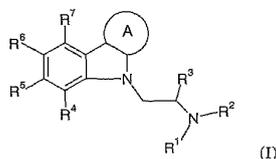
- 3 -

2,3-polymethyleneindoles have been described in J. Med. Chem., 1964, 69, 2910. Derivatives of polynuclear indoles have been described as antidepressants in J. Med. Chem., 1964, Z, 625. Amino-substituted penthienindoles with pharmacological properties are disclosed in US Patent No. 3,142,678. 1,2,3,4-Tetrahydrocyclopent[b]indoles are disclosed in FR 2,242,983 and DE 2,438,413. 4-(3-Aminobutyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indole has been described in Khim. Geterotskild. Soedin, 1970, 6, 371.

It is an object of this invention to provide selective, directly acting 5-HT₂ receptor ligands for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents. It is a further object of this invention to provide directly acting ligands selective for 5-HT_{2B} and/or 5-HT_{2C} receptors, for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents. It is a further object of this invention to provide selective, directly acting 5-HT_{2C} receptor ligands, preferably 5-HT_{2C} receptor agonists, for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents.

It is a further object of this invention to provide compounds of formula (I) which are useful in the treatment and/or prevention of disorders involving elevated plasma blood glucose, particularly diabetes mellitus, Type II or non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM); Type I or insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM); and Type III or malnutrition-related diabetes. The diabetes may be diabetes secondary to pancreatic disease; or diabetes related to steroid use. The compounds of formula (I) are also useful in the treatment and/or prevention of the sequelae of hyperglycaemia; in the treatment and/or prevention of diabetic complications; and in the treatment of insulin dependence.

One aspect of the invention is directed to compounds of formula (I):



25

wherein

R¹ and R² are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, and cycloalkyl; R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, or cycloalkyl;

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, halogen, haloalkyl, hydroxy, aryl, amino, mono- and dialkylamino,

30

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 4 -

alkoxy, cycloalkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkylthio, alkylsulfoxy,
alkylsulfonyl, nitro, cyano, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl,
heteroaryloxy carbonyl, heteroaryl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino,
heteroarylcarbonylamino, and carboxyl;

5 the ring A represents a 5 or 6 membered partially unsaturated or saturated
carbocyclic or saturated or partially unsaturated heterocyclic ring, wherein the
two atoms of the indoline ring to which ring A is fused form a saturated C-C
single bond; and
pharmaceutically acceptable salts, esters and/or addition compounds thereof.

10

In the present description the term "alkyl", alone or in combination, signifies a
straight-chain or branched-chain alkyl group with 1 to 8 carbon atoms, preferably a
straight or branched-chain alkyl group with 1-4 carbon atoms. Examples of straight-chain
and branched C₁-C₈ alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-
15 butyl, the isomeric pentyls, the isomeric hexyls, the isomeric heptyls and the isomeric
octyls, preferably methyl, ethyl, propyl and isopropyl. Particularly preferred are methyl and
ethyl.

The term "alkenyl" refers to a hydrocarbon chain as defined for alkyl having at least
one olefinic double bond (including for example, vinyl, allyl and butenyl).

20 The term "alkinyl" refers to a hydrocarbon chain as defined for alkyl having at least
one olefinic triple bond (including for example propinyl, butin-(1)-yl, etc).

The term "cycloalkyl", alone or in combination, signifies a cycloalkyl ring with 3 to
8 carbon atoms and preferably a cycloalkyl ring with 3 to 6 carbon atoms. Examples of C₃-
C₈ cycloalkyl are cyclopropyl, methyl-cyclopropyl, dimethylcyclopropyl, cyclobutyl,
25 methyl-cyclobutyl, cyclopentyl, methyl-cyclopentyl, cyclohexyl, methylcyclohexyl,
dimethyl-cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, preferably cyclopropyl and particularly
cyclopentyl.

The term "halogen" refers to fluoro, bromo, chloro and iodo.

The term "haloalkyl", alone or in combination, signifies an alkyl group as previously
30 defined, wherein one or several hydrogen atoms, preferably one hydrogen atom have / has
been replaced by halogen. Examples of haloalkyl groups are trifluoromethyl,
pentafluoromethyl and trichloromethyl. Preferred examples are trifluoromethyl and
difluoromethyl.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 5 -

The term "hydroxy" refers to the group -OH, the term "cyano" to the group -CN.

The term "amino" refers to the group -NH₂.

The term "alkoxy", alone or in combination, means an alkyl ether group in which the term 'alkyl' has the significance given earlier, such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec.butoxy, tert.butoxy and the like.

The term "oxy", alone or in combination, refers to the group -O-.

The term "thio", alone or in combination, refers to the group -S-.

The term "sulfonyl" refers to the group -S(O₂)- and the term "sulfoxy" to the group -S(O)-. "Hydroxy" means -OH, and "nitro" -NO₂.

10 The term "carboxyl" refers to the group -C(O)OH.

The term "carbonyl" refers to the group -C(O)- and the term "carbonylamino" refers to the group -C(O)-NH-.

The term "alkoxycarbonyl" refers to a group of the formula -C(O)R_c wherein R_c is alkoxy as defined above.

15 The term "carbocyclic ring" refers to a ring wherein all the ring forming atoms are carbon atoms.

The term "aryl" for R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ - alone or in combination - , refers to an aromatic carbocyclic radical, i.e. a 6 or 10 membered aromatic or partially aromatic ring, e.g. phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, preferably phenyl. The aryl moiety is optionally substituted with one or more, preferably one to three, groups independently selected from halogen, preferably fluoro, alkoxy, alkoxy, alkoxy, e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octadecyl, eicosyl, triacontyl, aryl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 1,3-dioxolyl, or 1,4-dioxolyl, alkylthio, alkylsulfoxy and alkylsulfonyl. The most preferred groups are alkoxy and/or alkylsulfonyl.

25 The term "heteroaryl" for R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ - alone or in combination - refers to an aromatic mono- or bicyclic radical having 5 to 10, preferably 5 to 6 ring atoms, containing one to three heteroatoms, preferably one heteroatom, e.g. independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen or sulfur. Examples of heteroaryl groups are pyridyl, pyrrolyl, quinolinyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, imidazolyl and pyrimidinyl. Preferred heteroaryl groups are thienyl, furanyl and pyridyl. The heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups independently selected from halogen, preferably fluoro, alkoxy, alkoxy, e.g.

30

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 6 -

methylecarbonyl, carboxy, cyano, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 1,3-dioxolyl, or 1,4-dioxolyl, alkylthio, alkylsulfoxyl and alkylsulfonyl. The most preferred groups are alkoxy and/or alkylsulfonyl.

The term "heterocyclic ring" - alone or in combination - refers to a non-aromatic mono- or bicyclic radical having 5 to 10, preferably 5 to 6 ring atoms, containing one to three heteroatoms, preferably one heteroatom, e.g. independently selected from nitrogen, oxygen or sulfur. Optionally the heterocyclic ring can be substituted by a group independently selected from halogen, alkyl, alkoxy, oxocarboxy, alkoxy carbonyl, etc. and/or on a secondary nitrogen atom (i.e. -NH-) by alkyl, arylalkoxy carbonyl, alkyl carbonyl or on a tertiary nitrogen atom (i.e. =N-) by oxido. Examples for heterocyclic groups are morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydrofuranyl and hexahydropyranlyl, etc.

The term "pharmaceutically acceptable salt" means any pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (I). Salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids and bases including inorganic and organic acids and bases. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, dichloroacetic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, oxalic, p-toluenesulfonic and the like. Particularly preferred are fumaric, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, succinic, sulfuric and methanesulfonic acids, particularly fumaric acid. Acceptable base salts include alkali metal (e.g. sodium, potassium), alkaline earth metal (e.g. calcium, magnesium) and aluminium salts.

"Pharmaceutically acceptable esters" means that compounds of general formula (I) may be derivatised at functional groups to provide derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds in vivo. Examples of such compounds include physiologically acceptable and metabolically labile ester derivatives, such as methoxymethyl esters, methylthiomethyl esters and pivaloyloxymethyl esters. Additionally, any physiologically acceptable equivalents of the compounds of general formula (I), similar to the metabolically labile esters, which are capable of producing the parent compounds of general formula (I) in vivo, are within the scope of this invention.

The term "addition compounds" means any pharmaceutically acceptable addition compound of the compounds of formula (I). Addition compounds include those which are formed without change of valency from the union between a compound of formula (I) and one or more other molecules, particularly solvates, hydrates and inclusion complexes (such as cyclodextrin complexes).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 7 -

The invention expressly includes pharmaceutically suitable derivatives of the compounds of formula I. In this context, the term "derivatives" means any pharmaceutically acceptable derivative of the compound of formula (I) which is metabolised in vivo to a compound of formula (I) (prodrug). For example, the COOH groups in R⁴ to R⁷ can be esterified. The alkyl and aralkyl esters are examples of suitable esters. The methyl, ethyl, propyl, butyl and benzyl esters are preferred esters. The methyl and ethyl esters are especially preferred.

The compounds of formula I can also be solvated, e.g. hydrated. The solvation can be effected in the course of the manufacturing process or can take place e.g. as a consequence of hygroscopic properties of an initially anhydrous compound of formula I (hydration).

The compounds of formula I can contain several asymmetric centres and can be present in the form of optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as, for example, racemates, optically pure diastereoisomers, mixtures of diastereoisomers, diastereoisomeric racemates or mixtures of diastereoisomeric racemates. The optically active forms can be obtained for example by resolution of the racemates, by asymmetric synthesis or asymmetric chromatography (chromatography with a chiral adsorbent or eluent).

It is preferred that the compounds of formula (I) are selected from those R¹ and R² are independently selected from hydrogen or alkyl. In one embodiment, the compounds of formula (I) are selected from compounds in which R¹ is the same as R². Preferably R¹ and R² are hydrogen.

The compounds of formula (I) are preferably selected from compounds in which R³ is alkyl or cycloalkyl, preferably alkyl, and more preferably methyl.

Preferably, R⁴, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, halogen, alkyl and alkoxy. More preferably, R⁴ is hydrogen. R⁶ is preferably hydrogen, halogen or alkoxy, more preferably hydrogen or fluoro. R⁷ preferably is hydrogen, halogen or alkoxy, more preferably hydrogen, chloro or methoxy.

In another preferred embodiment, R⁵ is hydrogen, halogen, alkoxy, or heteroarylcarbonylamino, preferably hydrogen, chloro, methoxy, pyridylcarbonylamino or thienylcarbonylamino.

As mentioned above, the ring A represents a 5 or 6 membered a partially unsaturated or saturated carbocyclic or heterocyclic ring, wherein the two atoms of the indoline ring to

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 8 -

which ring A is fused form a saturated C-C single bond. In a preferred embodiment of the invention, the ring A is a 5-membered ring, e.g. a saturated or partially unsaturated ring, e.g. cyclopentyl, cyclopentenyl, tetrahydrofuranlyl and dihydrofuranlyl, preferably a saturated carbocyclic ring, e.g. cyclopentyl.

- 5 In another preferred embodiment of the present invention, ring A may be selected from the group consisting of morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, tetrahydrofuranlyl and dihydrofuranlyl, optionally substituted with alkyl or oxo.

The ring A may be substituted or unsubstituted. Where substituted, there will generally be 1 to 3 substituents present, preferably 1 substituent. Substituents may include:

- 10 a) carbon-containing groups as alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl (e.g. substituted and unsubstituted phenyl), arylalkyl (e.g. substituted and unsubstituted benzyl);
- b) halogen atoms and halogen containing groups such as haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), haloaryl (e.g. chlorophenyl);
- 15 c) oxygen containing groups such as oxo, alcohols (e.g. hydroxy, hydroxyalkyl, hydroxyaryl, (aryl)(hydroxy)alkyl), ethers (e.g. alkoxy, aryloxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyaryl, aryloxyaryl), aldehydes (e.g. carboxaldehyde), ketones (e.g. alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylcarbonylalkyl, alkylcarbonylaryl, arylcarbonylalkyl, arylcarbonylaryl, arylalkylcarbonyl, arylalkylcarbonylalkyl, arylalkylcarbonylaryl);
- 20 d) acids (e.g. carboxy, carboxyalkyl, carboxyaryl), acid derivatives such as esters (e.g. alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aryloxycarbonylalkyl, alkoxycarbonylaryl, aryloxycarbonylaryl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonyloxyalkyl);
- e) amides (e.g. aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, mono- or dialkylaminocarbonylalkyl, arylaminocarbonyl or arylalkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino or arylalkylcarbonylamino),
- 25 f) carbamates (e.g. alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, arylalkyloxycarbonylamino, aminocarbonyloxy, mono- or dialkylaminocarbonyloxy, arylaminocarbonyloxy or arylalkylaminocarbonyloxy);
- 30 g) ureas (e.g. mono- or di-alkylaminocarbonylamino, arylaminocarbonylamino or arylalkylaminocarbonylamino);

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 9 -

- h) nitrogen containing groups such as amines (e.g. amino, mono- or dialkylamino, arylamino, aminoalkyl, mono- or dialkylaminoalkyl), azides, nitriles (e.g. cyano, cyanoalkyl), nitro;
- 5 i) sulfur containing groups such as thiols, thioethers, sulfoxides, and sulfones (e.g. alkylthio, alkylsulfanyl, alkylsulfonyl, alkylthioalkyl, alkylsulfanylalkyl, alkylsulfonylalkyl, arylthio, arylsulfanyl, arylsulfonyl, arylthioalkyl, arylsulfanylalkyl, arylsulfonylalkyl; and
- 10 j) heterocyclic groups containing one or more, preferably one, heteroatom, (e.g. thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, tetrahydrofuranyl, pyranyl, pyronyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperidyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, morpholinyl, thianaphthyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, indolyl, oxyindolyl, isoindolyl, indazolyl, indolinyl, 7-azaindolyl, benzopyranyl, coumarinyl,
- 15 isocoumarinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthridinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, pyridopyridyl, benzoxazinyl, quinoxalinyl, chromenyl, chromanyl, isochromanyl, phthalazinyl and carbolinyl).

The preferred substituents may be selected from hydrogen or alkyl.

Especially preferred compounds of the present invention are (2'S, 3aS, 8bS)-1-[4-(6-
20 chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl]-2-propylamine, (2'S)-1-[4-(7-fluoro-
6-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine, and (2'S)-1-
[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclo-8-methoxyypent[b]indolyl)]-2-propylamine.

The invention also refers to pharmaceutical compositions containing a compound as
25 defined above and a pharmaceutically acceptable excipient. The invention also refers to a
process for the preparation of a pharmaceutical composition comprising combining a
compound of formula (I) as set out above with a pharmaceutically acceptable carrier or
excipient. The invention refers also to a compound of formula (I) as set out above for use
in therapy.

30 Further, the invention refers to the use of a compound of formula (I) as set out above in
the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of the central nervous
system; damage to the central nervous system; cardiovascular disorders; gastrointestinal
disorders; diabetes insipidus, and sleep apnea. In the above use the disorders of the central
nervous system are selected from depression, atypical depression, bipolar disorders,
anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 10 -

disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual tension. In a preferred embodiment of the invention the damage to the central nervous system as mentioned above is by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases. In the above use toxic or infective CNS disease is encephalitis or meningitis and the cardiovascular disorder is thrombosis. In the above use the gastrointestinal disorder is dysfunction of gastrointestinal motility. An especially preferred embodiment of the present invention is the above use wherein said medicament is for the treatment of obesity. A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance. Particularly preferred is the above use of a compound of formula (I) for the treatment of Type II diabetes. The treatment in the above uses may be a prophylactic treatment. The invention also relates to the use of compounds as 5-HT_{2C} receptor agonists.

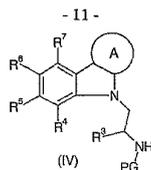
The invention also relates to a method of treatment of any of the disorders set out in above comprising administering to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound of formula (I) as set out above. The method of treatment of any of the disorders set out above may be prophylactic treatment. In a preferred embodiment the disorder in the above method of treatment may be obesity. In a further preferred embodiment the disorders in the above method of treatment are selected from diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance. Particularly preferred is the above method of treatment wherein said disorder is Type II diabetes. The above methods of treatments may be prophylactic treatments.

The invention also comprises a process for the preparation of a compound of formula (I) as defined above comprising

- a) reaction of a compound of formula (IV)

WO 02/44152

PCT/EP01/11814



- wherein A, R³ to R⁷ are as above and PG is an NH-protecting group, e.g. tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl and 9-fluorenylmethoxycarbonyl, with a reagent suitable to remove the protecting group for the preparation of compounds of formula (I) in which R¹ and R² are hydrogen, e.g. tert-butoxycarbonyl can be removed using an acid e.g. hydrochloric acid, trifluoroacetic acid or methanesulfonic acid, benzyloxycarbonyl can be removed using catalytic hydrogenolysis over a catalyst such as palladium on carbon or palladium hydroxide or by hydrolysis in the presence of a base such as sodium hydroxide or by treatment with hydrogen bromide in acetic acid or by treatment with a Lewis Acid such as boron tribromide or trimethylsilyliodide, ethoxycarbonyl can be removed by hydrolysis in the presence of a base such as sodium hydroxide or by treatment with hydrogen bromide in acetic acid or by treatment with a Lewis Acid such as boron tribromide or trimethylsilyliodide and 9-fluorenylmethoxycarbonyl can be removed by treatment with a base such as morpholine or sodium hydroxide, or
- b) for the preparation of compounds of formula (I) in which R¹ and R² are as defined above without being hydrogen or only one of R¹ and R² is hydrogen by reductive alkylation of a compound prepared according to step a).

Further, the invention relates to a compound prepared by a process as defined above.

- Compounds of the invention can be conveniently prepared according to the Reaction Scheme (below; R¹ to R⁷ and A are as defined above and PG is a protecting group, e.g. tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl and ethoxycarbonyl. Reaction of indole (II) with an alkylating agent such as *tert*-butyl [2-[(1-methanesulfonyl)oxy]propyl]carbamate in the presence of a base such as potassium hydroxide in a solvent such as methyl sulfoxide gives indole-carbamate (III). Reduction of (III) with a reducing agent e.g. sodium cyanoborohydride in a solvent such as acetic acid produces indoline-carbamate (IV). The individual diastereoisomers of (IV) may then be separated using, for example, column chromatography, HPLC, or recrystallisation. A compound of formula (I) where R₁ = R₂ =

WO 02/44152

- 12 -

PCT/EP01/11814

H can be prepared by treatment of (IV) with an acid such as hydrochloric acid in a suitable solvent such as methanol. A compound of formula (I) where R₁ and / or R₂ = alkyl can be prepared from a compound of formula (I) where R₁ = R₂ = H by reductive alkylation using an aldehyde or ketone in the presence of a reducing agent such as formic acid, sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride.

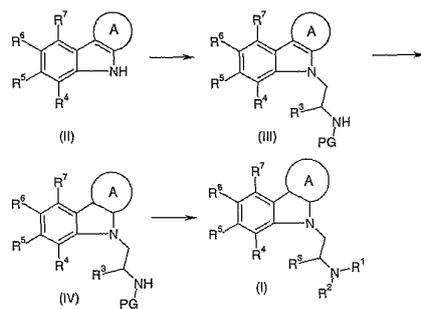
5

WO 02/44152

- 13 -

PCT/EP01/11814

Reaction Scheme:



- 5 Indoles of formula (II) may be obtained by treatment of a phenylhydrazine with a ketone under acidic conditions in a suitable solvent, such as ethanol or water with heating where necessary. Where appropriate the phenylhydrazine may be synthesised from the corresponding aniline according to methods known to those skilled in the art e.g. sequential reaction with sodium nitrite and tin(II)chloride in a solvent such as water in the presence of an acid such as hydrochloric acid.

- 10 If, in any of the other processes mentioned herein, the substituent group R⁴, R⁵, R⁶ or R⁷ is other than the one required, the substituent group may be converted to the desired substituent by known methods. The substituents R⁴, R⁵, R⁶ or R⁷ may also need protecting against the conditions under which the reaction is carried out. In such a case, the protecting group may be removed after the reaction has been completed.

Assay Procedures

1. Binding to serotonin receptors

- 20 The binding of compounds of formula (I) to serotonin receptors was determined *in vitro* by standard methods. The preparations were investigated in accordance with the assays given hereinafter.

Method (a): For the binding to the 5-HT_{2c} receptor the 5-HT_{2c} receptors were radiolabelled with [³H]-5-HT. The affinity of the compounds for 5-HT_{2c} receptors in a

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 14 -

CHO cell line was determined according to the procedure of D. Hoyer, G. Engel and H.O. Kalkman, *European J. Pharmacol.*, 1985, 118, 13-23.

Method (b): For the binding to the 5-HT_{2B} receptor the 5-HT_{2B} receptors were radiolabelled with [³H]-5-HT. The affinity of the compounds for human 5-HT_{2B} receptors in a CHO cell line was determined according to the procedure of K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, *FEBS Lett.*, 1994, 342, 85-90.

Method (c): For the binding to the 5-HT_{2A} receptor the 5-HT_{2A} receptors were radiolabelled with [¹²⁵I]-DOI. The affinity of the compounds for 5-HT_{2A} receptors in a CHO cell line was determined according to the procedure of D. J. McKenna and S. J. Peroutka, *J. Neurosci.*, 1989, 9/10, 3482-90.

The thus determined activities of the Examples are shown in Table I.

Table 1: Radioligand Binding Data

Compound	K _i (2C)	K _i (2B)	K _i (2A)
Example 2	133 nM	302 nM	726 nM
Example 10	164 nM	109 nM	983 nM
Example 19	88 nM	513 nM	1156 nM
Example 20	318 nM	367 nM	481 nM

15

2. Functional activity

The functional activity of compounds of formula (I) was assayed using a Fluorimetric Imaging Plate reader (FLIPR):

20 CHO cells expressing either the h5-HT_{2C} or h5-HT_{2A} receptors were counted and plated into standard 96 well microtitre plates before the day of testing to give a confluent monolayer. The following day the cells were dye-loaded with the calcium sensitive dye Fluo 3-AM by incubation with serum free culture maintenance media containing pluronic acid and Fluo 3-AM dissolved in DMSO at 37 °C in a CO₂ incubator at 95% humidity for 25 approximately 90 minutes. Unincorporated dye was removed by washing with Hanks balanced salt solution containing 20mM HEPES and 2.5mM probenecid (the assay buffer) using an automated cell washer to leave a total volume of 100µl/well.

The drug (dissolved in 50 μ L of assay buffer) was added at a rate of 70 μ L/sec to each well of the FLIPR 96 well plate during fluorescence measurements. The measurements are taken at 1 sec intervals and the maximum fluorescent signal was measured (approx 10-15 secs after drug addition) and compared with the response produced by 10 μ M 5-HT (defined as 100%) to which it is expressed as a percentage response (relative efficacy). Dose response curves were constructed using Graphpad Prism (Graph Software Inc).

The thus determined activities of the Examples are shown in Table 2.

Table 2: Functional Data

10

Compound	h5-HT _{2A}		h5-HT _{2C}	
	EC ₅₀ (nM)	Relative Efficacy (%)	EC ₅₀ (nM)	Relative Efficacy (%)
Example 2	10000	7	585	90
Example 10	10000	20	737	84
Example 19	10000	0	391	84
Example 20	5490	17	464	62

According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to formula I and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment of diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to formula I and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Particularly preferred is the above method for the treatment of Type II diabetes in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to formula I and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Also subject of the present invention is the mentioned method, wherein the administration is simultaneous, separate or sequential. The mentioned treatment in the above method of treatment may be a prophylactic treatment.

30

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 16 -

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Another preferred embodiment of the present invention is the use of a compound according to formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Further particularly preferred is the above use of a compound according to formula (I) for the treatment and prevention of Type II diabetes in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. The treatment in the above uses may be a prophylactic treatment.

15

The term "lipase inhibitor" refers to compounds which are capable of inhibiting the action of lipases, for example gastric and pancreatic lipases. For example orlistat and lipstatin as described in U.S. Patent No. 4,598,089 are potent inhibitor of lipases. Lipstatin is a natural product of microbial origin, and orlistat is the result of a hydrogenation of lipstatin. Other lipase inhibitors include a class of compound commonly referred to as panclicins. Panclicins are analogues of orlistat (Mutoh et al, 1994). The term "lipase inhibitor" refers also to polymer bound lipase inhibitors for example described in International Patent Application WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). These polymers are characterized in that they have been substituted with one or more groups that inhibit lipases. The term "lipase inhibitor" also comprises pharmaceutically acceptable salts of these compounds. The term "lipase inhibitor" preferably refers to orlistat.

Orlistat is a known compound useful for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia. See, U.S. Patent No. 4,598,089, issued July 1, 1986, which also discloses processes for making orlistat and U.S. Patent No. 6,004,996, which discloses appropriate pharmaceutical compositions. Further suitable pharmaceutical compositions are described for example in International Patent Applications WO 00/09122 and WO 00/09123. Additional processes for the preparation of orlistat are disclosed in European Patent Applications Publication Nos. 185,359, 189,577, 443,449, and 524,495. Orlistat is preferably orally administered from 60 to 720 mg per day in divided doses two to three times per day. Preferred is wherein from 180 to 360 mg, most preferably 360 mg per day of a lipase inhibitor is administered to a subject, preferably in divided doses two or,

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 17 -

particularly, three times per day. The subject is preferably an obese or overweight human, i.e. a human with a body mass index of 25 or greater. Generally, it is preferred that the lipase inhibitor be administered within about one or two hours of ingestion of a meal containing fat. Generally, for administering a lipase inhibitor as defined above it is

5 preferred that treatment be administered to a human who has a strong family history of obesity and has obtained a body mass index of 25 or greater. Orlistat can be administered to humans in conventional oral compositions, such as, tablets, coated tablets, hard and soft gelatin capsules, emulsions or suspensions. Examples of carriers which can be used for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatin capsules are lactose, other sugars and sugar

10 alcohols like sorbitol, mannitol, maltodextrin, or other fillers; surfactants like sodium lauryl sulfate, Brij 96, or Tween 80; disintegrants like sodium starch glycolate, maize starch or derivatives thereof; polymers like povidone, crospovidone; talc; stearic acid or its salts and the like. Suitable carriers for soft gelatin capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Moreover, the pharmaceutical

15 preparations can contain preserving agents, solubilizers, stabilizing agents, wetting agents, emulsifying agents, sweetening agents, coloring agents, flavoring agents, salts for varying the osmotic pressure, buffers, coating agents and antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods known in the pharmaceutical

20 art. Preferably, orlistat is administered according to the formulation shown in the Examples and in U.S. Patent No. 6,004,996, respectively.

As mentioned earlier, medicaments containing a compound of formula I are also an object of the present invention as is a process for the manufacture of such medicaments, which process comprises bringing one or more compounds of formula I and, if desired,

25 one or more other therapeutically valuable substances into a galenic administration form.

The pharmaceutical compositions may be administered orally, for example in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard or soft gelatin capsules, solutions, emulsions or suspensions. Administration can also be carried out rectally, for example using suppositories; locally or percutaneously, for example using ointments, creams, gels or

30 solutions; or parenterally, for example using injectable solutions.

For the preparation of tablets, coated tablets, dragees or hard gelatin capsules the compounds of the present invention may be admixed with pharmaceutically inert, inorganic or organic excipients. Examples of suitable excipients for tablets, dragées or hard gelatin capsules include lactose, maize starch or derivatives thereof, talc or stearic acid or

35 salts thereof.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 18 -

Suitable excipients for use with soft gelatin capsules include for example vegetable oils, waxes, fats, semi-solid or liquid polyols etc.; according to the nature of the active ingredients it may however be the case that no excipient is needed at all for soft gelatin capsules.

5 For the preparation of solutions and syrups, excipients which may be used include for example water, polyols, saccharose, invert sugar and glucose.

For injectable solutions, excipients which may be used include for example water, alcohols, polyols, glycerine, and vegetable oils.

10 For suppositories, and local or percutaneous application, excipients which may be used include for example natural or hardened oils, waxes, fats and semi-solid or liquid polyols.

15 The pharmaceutical compositions may also contain preserving agents, antioxidants, solubilising agents, stabilizing agents, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, odorants, salts for the variation of osmotic pressure, buffers, coating agents or antioxidants. They may also contain other therapeutically valuable agents.

20 The dosages in which the compounds of formula I are administered in effective amounts depend on the nature of the specific active ingredient, the age and the requirements of the patient and the mode of application. In general, dosages of 0.1-100 mg/kg body weight per day come into consideration, although the upper limit quoted can be exceeded when this is shown to be indicated.

The following specific examples are provided as a guide to assist in the practice of the invention, and are not intended as a limitation on the scope of the invention.

EXAMPLES5 EXAMPLE I: (3aR, 8bR) and (3aS, 8bS) 2-(1,2,3,3a,4,8b-Hexahydrocyclopent[b]indol-4-yl)-ethylamine fumarate

A) 2-(1,2,3,4-Tetrahydrocyclopent[b]indol-4-yl)-ethylamine hydrochloride

A mixture of 1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indole (2.0 g, 13 mmol), powdered sodium hydroxide (2.0 g, 50 mmol) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (0.17 g, 0.5 mmol) in acetonitrile (60 mL) was stirred for 10 min. To the mixture was added 10 chloroethylamine hydrochloride (2.2 g, 19 mmol) and the mixture was heated to reflux, stirred for 90 min then cooled to room temperature. The mixture was poured into water (100 mL) and extracted twice with ether (100 mL). The combined organic extracts were washed (water, brine), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil (2.65 g). The oil was dissolved in ether (50 mL) and added dropwise to a stirred solution 15 of ethereal hydrogen chloride (1.0 M, 13 mL, 13 mmol) in added ether (35 mL). The mixture was cooled to 0 °C, stirred for 15 min then filtered. The filter-cake was washed with ether and dried *in vacuo* to give the product as an off-white solid (2.66 g, 88%); m.p. 276-277 °C; Found: C, 65.37; H, 7.22; N, 11.66%. C₁₃H₁₇N₂Cl_{0.125}H₂O requires: C, 65.33; H, 7.28; N, 11.72%.

20

B) *tert*-Butyl-2-[4-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]ethylcarbamate

To a stirred solution of 2-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indol-4-yl)ethylamine hydrochloride (1.0 g, 4.2 mmol) in 2-propanol (15 mL) and water (15 mL) was added dropwise a solution of sodium hydroxide (0.34 g, 8.5 mmol) in water (5 mL). The mixture 25 was stirred for 5 min then di-*tert*-butyl dicarbonate (1.0 g, 4.6 mmol) was added and the mixture was stirred for a further 1 h. The precipitate was filtered-off, washed with water and dried *in vacuo* to give the crude product as a white solid (1.32 g, > 100%) which was used without further purification; NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 7.42 (1H, dd, *J* 1.5, 7 Hz), 7.25 (1H, d, *J* 7 Hz), 7.08 (2H, m), 4.53 (1H, m, NH), 4.16 (2H, t, *J* 6 Hz), 3.44 (2H, q, *J* 6 30 Hz), 2.84 (4H, t, *J* 7 Hz), 2.53 (2H, quint, *J* 7 Hz) and 1.43 (9H, s); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, gradient elution, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (6.72 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 20 -

C) *tert*-Butyl-2-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]ethylcarbamate

To a stirred solution of *tert*-Butyl-2-[4-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]ethylcarbamate (0.20 g, 0.66 mmol) in acetic acid (5 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.13 g, 2.0 mmol). The mixture was stirred for 2 h then poured into aqueous sodium hydroxide solution (2 N, 30 mL) and extracted with two portions of ether (20 mL). The combined organic extracts were washed (water, brine), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give the crude product as a viscous oil (0.216 g, > 100%) which was used without further purification. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} 6.99 (2H, dt, *J* 1.5, 7 Hz), 6.64 (1H, dt, *J* 1, 7 Hz), 6.34 (1H, d, *J* 7 Hz), 4.77 (1H, m, NH), 4.13 (1H, m), 3.72 (1H, dt, *J* 3, 9 Hz), 3.30 (2H, m), 3.26 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.51 (1H, m) and 1.42 (9H, s); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, gradient elution, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 95% (6.64 min).

15

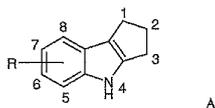
D) (3aR, 8bR) and (3aS, 8bS) 2-(1,2,3,3a,4,8b-Hexahydrocyclopent[b]indol-4-yl)-ethylamine fumarate

A stirred solution of *tert*-Butyl-2-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]ethylcarbamate (0.15 g, 0.5 mmol) and concentrated hydrochloric acid (0.2 mL) in methanol (5 mL) was heated to reflux, stirred for 4 h, cooled to room temperature and poured into water (30 mL). The mixture was washed with ether (10 mL); the ether wash was discarded. The aqueous layer was basified with aqueous sodium hydroxide solution (2 N, 5 mL) then extracted with ether (2 x 20 mL). The combined ether extracts were washed (water, brine), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil (0.067 g). The oil was dissolved in hot 2-propanol (1 mL) and added dropwise to a stirred solution of fumaric acid (0.06 g) in hot 2-propanol (1 mL). The solution was cooled to 0 °C, diluted with ether (5 mL) and filtered. The filter-cake was washed (ether) and dried *in vacuo* to give the product as a white solid (0.081 g, 51%); m.p. 172 °C (dec.); NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} 6.96 (2H, t, *J* 7.5 Hz), 6.53 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.41 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.18 (1H, m), 3.69 (1H, dt, *J* 3, 9 Hz), 3.34 (2H, m), 2.92 (2H, m), 1.97 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.62 (2H, m) and 1.40 (1H, m).

30

EXAMPLE II: Preparation of Starting Compounds

Compounds of formula A



- 5 wherein R represents the substitution pattern consisting of R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ as defined in formula (I) may be prepared according to the Fischer indole synthesis (see for example Catal. Lett., 1999, 61(1,2), 93 - 97). Phenylhydrazines may be used as starting compounds. Phenylhydrazines are commercially available or may be prepared as shown below for 4-fluoro-3-methoxyphenylhydrazine hydrochloride.

10

A) Preparation of Phenylhydrazines: 4-Fluoro-3-methoxyphenylhydrazine hydrochloride

- To stirred hydrochloric acid (100 mL) at 0 °C was added 3-methoxy-4-fluoroaniline (10 g, 71 mmol) followed by water (10 mL) and more hydrochloric acid (10 mL). The mixture was warmed to room temperature, stirred for 20 min then cooled to -5 °C. A solution of sodium nitrite (5.14 g, 75 mmol) in water (25 mL) was added dropwise such that the internal temperature remained below 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The mixture was cooled to -5 °C and a solution of tin(II)chloride dihydrate (64 g, 284 mmol) in hydrochloric acid (200 mL) was added dropwise such that the internal temperature remained below 0 °C. The mixture was warmed to room temperature, stirred for 3 h then filtered. The filter-cake was washed with hydrochloric acid and dried *in vacuo* to give a pink solid (7.4 g). The emerging precipitate from the combined filtrates was filtered-off, washing with hydrochloric acid, to give a further crop of product (1.8 g. Combined yield 9.2 g, 67%); m.p. 250+ °C (dec.); NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 10.17 (3H, s, NH₃), 8.14 (1H, s, NH), 7.15 (1H, dd, *J* 11.6, 8.6 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* 7.6, 3.0 Hz), 6.54 (1H, dt, *J* 8.6, 3.0 Hz), 3.83 (3H, s, MeO).

- B-1) Synthesis of ring A: 1,2,3,4-Tetrahydrocyclopent[*b*]indole (Examples 1a and 4a-7a):**
- 30 A solution of phenylhydrazine (32.44 g, 300 mmol) in 2-propanol (300 mL) was treated with cyclopentanone (27 mL, 25.7 g, 305 mmol). The solution was stirred at 20 °C for 1 h and poured onto a mixture of ice (900 g) and water (300 mL). The chilled mixture

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 22 -

was stirred until the ice had melted then filtered. The filter-cake was washed with water (2 x 300 mL) and the resultant damp solid (85 g) was added to water (540 mL). The stirred suspension was treated with concentrated sulfuric acid (33 mL, 61 g, 600 mmol) then heated under reflux for 30 min, cooled to 0 °C and stirred for 15 min. The dark red solid was filtered off, washed with water (2 x 60 mL) and air-dried for 18 h. The crude product was added to dichloromethane (300 mL), stirred for 30 min then filtered, washing with dichloromethane (100 mL). The filtrate was treated with silica (48 g), stirred for 1 h, filtered and washed with dichloromethane (400 mL). The filtrate was concentrated to give a solid, which was triturated with hexane to give 1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[*b*]indole (30 g, 65%) as a pink solid. Analytical data for 1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[*b*]indole are included in Table 3 below.

Where the intermediate hydrazone was obtained as an oil the following method was used:

15

A solution of the arylhydrazine (100 mmol) in benzene (100 mL) was treated with cyclopentanone (9 mL, 8.6 g, 102 mmol). The solution was heated under reflux with azeotropic removal of water for 30-60 min. The solution was allowed to cool and was concentrated *in vacuo* to give the arylhydrazone as an oil which was used directly in the cyclisation step as described above.

20

B-2) Synthesis of ring A: 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxycyclopent[*b*]indole (Examples 21a and 22a):

25

To stirred, degassed ethanol (20 mL), shielded from light and under an atmosphere of Ar at ambient temperature, was added 3-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (1.0 g, 5.6 mmol) and cyclopentanone (0.5 mL, 5.7 mmol). The mixture was heated under reflux for 24 h, cooled to room temperature then poured onto 300 mL ice-water and made basic with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (to pH 8). The suspension was filtered, and the resultant solid was washed with water and dried to afford the crude product as a dark brown solid (0.95 g, 89%). Purification by flash column chromatography [SiO₂; *iso*-hexane-dichloromethane (3:2 → 1:1)] afforded the separated isomeric indole products.

30

Alternatively, purification of the crude product was achieved by dissolution in dichloromethane, then filtration through a plug of silica and concentration *in vacuo*

35

WO 02/44152

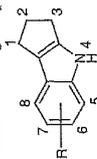
PCT/EP01/11814

- 23 -

followed by trituration with toluene, filtration, and washing of the resultant solid with ice-cold toluene-heptane (1:1) to afford exclusively the 6-isomer. Data for 1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxycyclopent[*b*]indole are listed in Table 3 below.

- 5 For the appropriate examples, pentindole regioisomers arising from the use of unsymmetrical arylhydrazines were separated by recrystallisation from toluene, cyclohexane, isohexane or ethanol or by trituration with toluene or pentane.

Table 3: Starting compounds



Example (method)	Starting Compound:	Compound of formula A	R	Data
2a, 3a (i)	3-chloro-phenylhydrazine	6-Chloro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]-indole	6-Cl	m.p. 188-191 °C (EtOH); Found: C, 69.21; H, 5.18; N, 7.31%. C ₁₁ H ₁₀ ClN requires C, 68.94; H, 5.26; N, 7.30%.
4a-7a (i)	phenylhydrazine	1,2,3,4-Tetrahydrocyclopent[b]-indole	H	m.p. 107-108 °C (hexane); Found: C, 83.04; H, 7.12; N, 8.78%. C ₁₁ H ₁₁ N.O requires C, 83.09; H, 7.10; N, 8.81%.
8a, 9a, 18a, 19a (ii)	4-fluoro-3-methoxyphenylhydrazine	7-Fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]-indole	7-F, 6-OMe	Crude product stirred in toluene for 10 min, filtered and the filter-cake dried under vacuum. Used without further purification; NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ _H 10.69 (1H, s, NH), 7.98 (1H, d, J 12.0 Hz), 6.98 (1H, d, J 7.6 Hz), 3.83 (3H, s, MeO), 2.79 (2H, m), 2.69 (2H, t, J 7.0 Hz), 2.50 (2H, m).
10a, 11a, 16a, 17a (i)	3-chloro-4-fluorophenylhydrazine	6-Chloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]-indole	6-Cl, 7-F	m.p. 139.5-140 °C (cyclohexane); Found: C, 62.87; H, 4.35; N, 6.69%. C ₁₁ H ₉ ClFN requires C, 63.02; H, 4.33; N, 6.68%.
12a, 13a (i)	3-chloro-4-methylphenylhydrazine	8-Chloro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]-indole	8-Cl, 7-Me	Low-melting solid; NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ _H 7.61 (1H, m, NH), 6.97 (1H, d, J 8 Hz), 6.87 (1H, d, J 8 Hz), 3.01 (2H, t, J 1.5, 7 Hz), 2.75 (2H, t, J 1.5, 7 Hz), 2.47 (2H, m) and 2.41 (3H, s). HPLC: [Supelcosil ABZ-F; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 90% (8.90 min) [and 6-chloro-7-methyl 10% (8.54 min)].

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 25 -

14a, 15a (i)	3-chloro-4- fluorophenyl- hydrazine	8-Chloro-7-fluoro-1,2,3,4- tetrahydrocyclopent[b]- indole	8-Cl, 7-F	Low-melting solid. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.86 (1H, m, NH), 7.07 (1H, dd, J 3.5, 9 Hz), 6.86 (1H, t, J 9 Hz), 3.03 (2H, t, J 1.5, 7 Hz), 2.84 (2H, t, J 7 Hz) and 2.35 (2H, quintet, J 7 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 99.5% (8.29 min).
20a (ii)	4-fluoro-3-methoxy- phenylhydrazine	7-Fluoro-8-methoxy- 1,2,3,4- tetrahydrocyclopent[b]- indole	7-F, 8- OM e	From column chromatography of the mother liquors from Examples 8a, 9a, 18a and 19a. Used immediately without further purification or analysis.
21a, 22a (ii)	3-methoxyphenyl- hydrazine	6-methoxy-1,2,3,4- tetrahydrocyclopent[b]- indole	6- OM e	m.p. 136-137.5 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.68 (1H, m, NH), 7.29 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.81 (1H, d, J 2 Hz), 6.74 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 3.83 (3H, s), 2.85-2.76 (4H, m), 2.55-2.47 (2H, m).

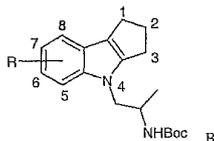
WO 02/44152

- 26 -

PCT/EP01/11814

EXAMPLE III: Indole Alkylation

Compounds of formula B



wherein R represents the substitution pattern consisting of R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ as defined in
 5 formula (I) are available via indole alkylation according to the following example:

Preparation of (*R*)-*tert*-butyl-[2-[1-[4-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate (Examples 4b and 5b):

Methyl sulfoxide (40 mL) was warmed to 40 °C for 15 min and treated with
 10 powdered potassium hydroxide (85%, 2.64 g, 40 mmol). The suspension was stirred for 5-10 min and then 1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indole (1.57 g, 10 mmol) was added. The suspension was stirred at 40 °C for 60 min, and a solution of (*R*)-*tert*-butyl [2-[(1-methanesulfonyl)oxy]propyl]carbamate (6.33 g, 25 mmol) in methyl sulfoxide (13 mL) was added dropwise in portions every 10 min over 90 min. The suspension was stirred at
 15 40 °C for 18 h then cooled to room temperature. Di-*tert*-butyl dicarbonate (2.3 mL, 2.2 g, 10 mmol) was added and the suspension was stirred for a further 2 h at 20 °C and poured onto a mixture of ice (165 g) and water (55 mL). The suspension was stirred for 1 h and the crude product was collected by filtration, washed with water (2 x 25 mL) and air-dried for 5 min [alternatively, the work-up employed ethyl acetate extraction of the reaction mixture
 20 then column chromatography (SiO₂; ethyl acetate - dichloromethane (0:1->1:19)]. The crude product was dissolved in ethyl acetate, dried (magnesium sulfate) and concentrated to give a solid which was triturated with hexane (2.34 g, 74%). Data for (*R*)-4-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-propyl]-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indole are listed in Table 4 with data for other products synthesised according to the above method.

25

Table 4: Indole-carbamates synthesised using General Method B



Exam- ple	Compound of formula B	R	Data
2b, 3b	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopentyl)indolyl]propyl]carbamate	6-Cl (S)	m.p. 172-174 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.29 (1H, m), 7.29 (1H, d, J 8 Hz), 7.01 (1H, dd, J 1.5, 8 Hz), 4.42 (1H, m, NH), 4.12-3.89 (3H, m), 2.85 (2H, t, J 7 Hz), 2.81 (2H, t, J 7 Hz), 2.52 (2H, quint., J 7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 6.5 Hz).
4b, 5b	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopentyl)indolyl]propyl]carbamate	H (R)	m.p. 170-172 °C (hexane); Found: C, 71.08; H, 8.27; N, 8.71%. C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·0.67H ₂ O requires C, 71.22; H, 8.39; N, 8.74%.
6b, 7b	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4-tetrahydrocyclopentyl)indolyl]propyl]carbamate	H (S)	m.p. 172-173 °C (isopropyl ether); Found: C, 71.46; H, 8.22; N, 8.78%. C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·0.25H ₂ O requires C, 71.55; H, 8.58; N, 8.78%.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 28 -

8b, 9b	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(7-fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	7-F, 6-OMe (R)	Crystallised from EtOH/water (5:1); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H : 7.05 (2H, d, J 12.2 Hz), 4.48-4.34 (1H, m), 4.2-3.98 (2H, m), 3.92 (3H, s, MeO), 3.84 (1H, dd, J 14.0, 7.1 Hz), 2.80 (2H, t, J 7.0 Hz), 2.76 (2H, t, J 7.2 Hz), 2.48 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 1.09 (3H, d, J 6.5 Hz); ¹ HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (70:30)] 99% (8.82 min) and [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution, gradient elution 50% to 80% methanol over the first 4 min, then 80:20] 96% (6.89 min). m.p. 173.5-176 °C (hexane); Found: C, 61.45; H, 6.54; N, 7.49%. C ₂₃ H ₃₂ ClFN ₂ O ₂ ·0.25H ₂ O requires C, 61.45; H, 6.65; N, 7.54%.
10b, 11b	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	6-Cl, 7-F (S)	m.p. 160-161 °C (hexane); Found: C, 62.00; H, 6.61; N, 7.56%. C ₂₃ H ₃₂ ClFN ₂ O ₂ requires C, 62.21; H, 6.59; N, 7.63%.
12b	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-Me (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H : 7.12 (1H, d, J 8 Hz), 6.92 (1H, d, J 8 Hz), 4.40 (1H, m, NH), 4.14 (1H, m), 4.02 (1H, dt, J 6.5, 12 Hz), 3.90 (1H, q, J 7 Hz), 3.06 (2H, t, J 7 Hz), 2.83 (2H, t, J 7 Hz), 2.50 (2H, quintet, J 7 Hz), 2.42 (3H, s), 1.43 (9H, s) and 1.08 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 98% (8.70 min).
13b	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-Me (R)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H : 7.12 (1H, d, J 8 Hz), 6.91 (1H, d, J 8 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.12 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.98 (1H, q, J 7 Hz), 3.06 (2H, t, J 7 Hz), 2.82 (2H, t, J 7 Hz), 2.50 (2H, quintet, J 7 Hz), 2.42 (3H, s), 1.43 (9H, s) and 1.08 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 98% (8.62 min).
14b	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-F (R)	m.p. 160-161 °C (hexane); Found: C, 62.00; H, 6.61; N, 7.56%. C ₂₃ H ₃₂ ClFN ₂ O ₂ requires C, 62.21; H, 6.59; N, 7.63%.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 29 -

15b	(2S)-tert-butyl [2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	6-Cl, 7-F (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.17 (1H, m), 6.88 (1H, t, 7.9 Hz), 4.40 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.01 (1H, dt, 7.12, 5.5 Hz), 3.89 (1H, q, 7.7 Hz), 3.05 (2H, t, 7.7 Hz), 2.84 (2H, t, 7.7 Hz), 2.52 (2H, quintet, 7.7 Hz), 1.42 (9H, s) and 1.10 (3H, d, 7.65 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 99% (7.63 min).
16b, 17b	(2R)-tert-butyl [2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	6-Cl, 7-F (R)	m.p. 176-176.5 °C (hexane); Found: C, 61.7%; H, 6.59; N, 7.49%. C ₁₉ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂ ·0.25H ₂ O requires C, 61.45; H, 6.65; N, 7.54%.
18b, 19b	(2S)-tert-butyl [2-[1-[4-(7-fluoro-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	7-F, 6-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.08 (1H, br, s), 7.07 (1H, d, 7.12 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.16 (1H, m), 4.12 (1H, s), 3.94 (3H, s), 4.04 (1H, dt, 7.65, 12 Hz), 3.84 (1H, q, 7.7 Hz), 2.80 (4H, m), 2.50 (2H, quintet, 7.7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, 7.65 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, gradient elution, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (6.33 min).
20b	(2S)-tert-butyl [2-[1-[4-(7-fluoro-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	7-F, 8-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 6.99-6.94 (1H, m), 6.84 (1H, dd, 7.11, 3, 9.4 Hz), 4.44-4.37 (1H, m, NH), 4.16-4.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.87 (1H, dd, 7.14, 0, 7.2 Hz), 2.96 (2H, obs t, 7.66 Hz), 2.83 (2H, obs t, 7.3 Hz), 2.51 (2H, quintet, 7.7 Hz), 1.42 (9H, br s), 1.11 (3H, d, 7.68 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution, gradient elution 50% to 80% over the first 4 min, then 80:20] 99.7% (6.55 min).
21b	(2S)-tert-butyl [2-[1-[4-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	6-OMe (S)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.28 (1H, d, 8.5 Hz), 6.94 (1H, m), 6.73 (1H, dd, 7.2, 5, 8.5 Hz), 4.48 (1H, m, NH), 4.12 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.88 (1H, dd, 7.6, 5, 14 Hz), 3.87 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.55-2.46 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.11 (3H, d, 7.7 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 96% (5.87 min).

WO 02/44152

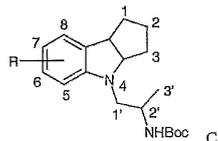
PCT/EP01/11814

- 30 -

22b	(2R)-tert-butyl [2-[1-[4-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocyclopent[5]indolyl)]propyl]carbamate	6-OMe (R)	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.28 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.92 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 4.44 (1H, m, NH), 4.15-4.01 (2H, m), 3.87 (1H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.86 (3H, s), 2.86-2.77 (4H, m), 2.49 (2H, quint, J 7 Hz), 1.42 (9H, s), 1.11 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution, gradient elution 50% to 80% over the first 4 min, then 80:20] 92% (6.00 min).
-----	---	--------------	--

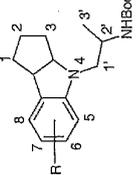
EXAMPLE IV: Reduction of the Indoles to Indolines

The indoles described above in Table 4 were reduced to compounds of formula C



wherein R represents the substitution pattern consisting of R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ as defined in
5 formula (I) using the method described above in the synthesis of Example I. Where
separable, the indoline diastereoisomers were isolated using flash column chromatography.
The appropriate chromatographic systems and the data obtained are described below in
Table 5.

Table 5: Indoline carbamates synthesised using General Method C



Example	Compound of formula C	R	Data
2c	(2'S,3aS,8bS)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[1-b]indolyl)]propyl]-carbamate	6-Cl (3aS, 8bS) (2'S)	Isomer 1 separated by column chromatography [SiO ₂ ; ethyl acetate - heptane (1:10)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.82 (1H, dd, J 1, 7.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J 2, 7.5 Hz), 6.25 (1H, d, J 2 Hz), 4.28 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.67 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.18 (1H, q, J 7.5 Hz), 3.01 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.95 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.74-1.56 (3H, m), 1.46 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10 mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 96% (6.24 min); X-ray crystallography showed Example 2c has stereochemistry (3aS, 8bS).
3c	(2'S,3aR,8bR)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[1-b]indolyl)]propyl]-carbamate	6-Cl (3aR, 8bR) (2'S)	Isomer 2 separated by column chromatography [SiO ₂ ; ethyl acetate - heptane (1:10)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.84 (1H, dd, J 1, 8 Hz), 6.50 (1H, dd, J 2, 8 Hz), 6.26 (1H, d, J 2 Hz), 4.43 (1H, m, NH), 4.21 (1H, m), 3.91 (1H, ddd, J 6.5, 13, 20 Hz), 3.66 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.19 (1H, dd, J 6, 14.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J 1, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [OD; 1.0 ml/min, hexane - 2-propanol (95:5)] 96% (7.93 min)

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 33 -

4c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4,8b-hexahydrocyclopent[1,10-diolefin]]-propyl]carbamate]isomer I	H (2R)	Isomer 1. R _f 0.225 [SiO ₂ , isopropyl ether - heptane (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.98 (2H, q, J 7 Hz), 6.56 (1H, t, J 7 Hz), 6.34 (1H, d, J 7 Hz), 4.38 (1H, m, NH), 4.19 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.72 (1H, d, J 3, 9 Hz), 3.21 (1H, q, J 7 Hz), 3.02 (1H, q, J 7 Hz), 1.97 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 7 Hz).
5c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4,8b-hexahydrocyclopent[1,10-diolefin]]-propyl]carbamate]isomer II	H (2R)	Isomer 2. R _f 0.175 [SiO ₂ , isopropyl ether - heptane (2:3)]. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.99 (2H, q, J 7 Hz), 6.58 (1H, t, J 7 Hz), 6.37 (1H, d, J 8 Hz), 4.49 (1H, m, NH), 4.13 (1H, sept, J 3 Hz), 3.92 (1H, sept, J 7 Hz), 3.71 (1H, dt, J 3, 5, 9 Hz), 3.22 (1H, dd, J 6, 14 Hz), 3.01 (1H, q, J 7 Hz), 2.00 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.18 (3H, d, J 7 Hz).
6c	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4,8b-hexahydrocyclopent[1,10-diolefin]]-propyl]carbamate]isomer I	H (2S)	Isomer 1. m.p. 130-133 °C; Found: C, 71.94; H, 8.86; N, 8.79%. C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ requires C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85%
7c	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4,8b-hexahydrocyclopent[1,10-diolefin]]-propyl]carbamate]isomer II	H (2S)	Isomer 2. m.p. 92-96 °C. NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.98 (2H, q, J 7 Hz), 6.56 (1H, t, J 7 Hz), 6.34 (1H, d, J 7 Hz), 4.36 (1H, m, NH), 4.20 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.72 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.22 (1H, q, J 7 Hz), 3.02 (1H, q, J 7 Hz), 1.98 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.19 (3H, d, J 6.5 Hz).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 34 -

8c	(2R)-tert-Butyl[2-[1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer I	7-F, 6-OMe (2R)	isomer 1, column chromatography (SiO ₂ ; isopropyl ether - heptane (2:3 to 1:9)); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.70 (1H, d, J 11.5 Hz), 6.17 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.10-4.06 (1H, m), 3.88 (1H, obs dd, J 13.6, 7.1 Hz), 3.84 (3H, s, MeO), 3.60 (1H, dt, J 9.1, 3.0), 3.17 (1H, dd, J 13.8, 6.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J 13.8, 7.5 Hz), 1.96-1.87 (1H, m), 1.82-1.78 (1H, m), 1.69-1.46 (5H, m), 1.41 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz).
9c	(2R)-tert-Butyl[2-[1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer II	7-F, 6-OMe (2R)	isomer 2; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.68 (1H, d, J 11.2 Hz), 6.07 (1H, d, J 6.0), 4.33 (1H, m), 4.17-4.13 (1H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 3.83 (3H, s, MeO), 3.62 (1H, dt, J 8.8, 2.4 Hz), 3.15 (1H, dd, J 14.4, 6.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J 14.4, 7.0 Hz), 1.95-1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.69 (3H, m), 1.38 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, J 6.6).
10c	(2S)-tert-Butyl[2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer I	6-Cl, 7-F (2S)	isomer 1, m.p. 139-145 °C; R _f 0.375 (SiO ₂ ; isopropyl ether); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.74 (1H, dd, J 1, 9 Hz), 6.23 (1H, d, J 5.5 Hz), 4.27 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.66 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.14 (1H, q, J 7 Hz), 2.97 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.98 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.17 (3H, d, J 6.5 Hz).
11c	(2S)-tert-Butyl[2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer II	6-Cl, 7-F (2S)	isomer 2, R _f 0.325 (SiO ₂ ; isopropyl ether); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.75 (1H, dd, J 1, 8 Hz), 6.25 (1H, d, J 6 Hz), 4.40 (1H, m, NH), 4.17 (1H, m), 3.89 (1H, sept, J 7 Hz), 3.64 (1H, dt, J 3, 9 Hz), 3.15 (1H, dd, J 6, 14 Hz), 2.98 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.65 (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.16 (3H, d, J 6.5 Hz).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 35 -

12c	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-7-methylcyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-Me (2S)	Mixture of diastereoisomers: NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.83 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.23 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 6.15 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 4.43 (0.5H, m), 4.30 (0.5H, m), 4.22 (0.5H, m), 4.14 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sextet, J 7 Hz), 3.75 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.23 (1.5H, s), 2.22 (1.5H, s), 2.04 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.42 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz) and 1.16 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 47% (7.86 min) and 41% (8.54 min).
13c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-7-methylcyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-Me (2R)	Mixture of diastereoisomers: NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.83 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.23 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 6.15 (0.5H, d, J 7.5 Hz), 4.43 (0.5H, m), 4.30 (0.5H, m), 4.22 (0.5H, m), 4.14 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sextet, J 7 Hz), 3.75 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.23 (1.5H, s), 2.22 (1.5H, s), 2.04 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.42 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz) and 1.16 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 52% (7.97 min) and 41% (8.68 min).
14c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-F (2R)	Mixture of diastereoisomers; m.p. 106-114 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.78 (0.5H, t, J 8 Hz), 6.76 (0.5H, t, J 8 Hz), 6.20 (0.5H, dd, J 3, 8.5 Hz), 6.11 (0.5H, dd, J 3.5, 8 Hz), 4.40 (0.5H, m), 4.28 (1H, m), 4.18 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sept, J 7 Hz), 3.75 (1H, app. dq, J 3.5, 9 Hz), 3.21 (0.5H, dd, J 6, 14.5 Hz), 3.16 (0.5H, q, J 7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.38 (4.5H, s), 1.16 (3H, d, J 7 Hz).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 36 -

15c	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(8-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate	8-Cl, 7-F (2:5)	Mixture of diastereoisomers; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.78 (0.5H, t, 7.8 Hz), 6.75 (0.5H, t, 7.8 Hz), 6.20 (0.5H, dd, 7.3, 8.5 Hz), 6.10 (0.5H, dd, 7.3, 8.5 Hz), 4.40 (0.5H, m), 4.28 (1H, m), 4.17 (0.5H, m), 3.94 (0.5H, m), 3.89 (0.5H, sept, 7.7 Hz), 3.78 (0.5H, dd, 7.3, 9.5 Hz), 3.73 (0.5H, dd, 7.4, 9 Hz), 3.20 (0.5, dd, 7.5, 14 Hz), 3.16 (0.5H, q, 7.7 Hz), 2.97 (0.5H, q, 7.7 Hz), 2.91 (0.5H, q, 7.7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.84 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.37 (4.5H, s), 1.16 (3H, d, 7.6 Hz); HPLC: [Xterra 2.0 ml/min, gradient elution, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20) 51% (7.79 min) and 48% (7.95 min).
16c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer I	6-Cl, 7-F (2:7)	Isomer 1. R _f 0.15 [SiO ₂ , isopropyl ether - heptane (2:3)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.74 (1H, dd, 7.1, 8.5 Hz), 6.23 (1H, d, 7.5 Hz), 4.26 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.36 (1H, dt, 7.3, 6 Hz), 3.14 (1H, q, 7.7 Hz), 2.98 (1H, dd, 7.6, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.17 (3H, d, 7.6 Hz).
17c	(2R)-tert-Butyl [2-[1-[4-(6-chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer II	6-Cl, 7-F (2:7)	Isomer 2. R _f 0.10 [SiO ₂ , isopropyl ether - heptane (2:3)]; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.76 (1H, dd, 7.1, 8.5 Hz), 6.25 (1H, d, 7.6 Hz), 4.41 (1H, m, NH), 4.17 (1H, dt, 7.2, 6.5 Hz), 3.89 (1H, sept, 7.7 Hz), 3.65 (1H, dt, 7.3, 9 Hz), 3.16 (1H, dd, 7.6, 14.5 Hz), 2.98 (1H, q, 7.7 Hz), 1.97 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.17 (3H, d, 7.6 Hz).
18c	(2S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indolyl)]propyl]carbamate isomer I	7-F, 6-OMe (2:5)	Isomers were partially separated by column chromatography [SiO ₂ , isopropyl ether - heptane (1:3)-(2:5)] and used in the next step without further purification or analysis.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 37 -

19c	(2'S)-tert-Butyl[2-[1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate isomer II	7-F, 6-OMe (2'S)	Isomer 2, as Example 18.
20c	(2'S)-tert-Butyl[2-[1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-8-methoxycyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	7-F, 8-OMe (2'S)	Mixture of diastereoisomers: NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.77-6.70 (1H, m), 6.00 (0.5H, dd, J 8.5, 3.1 Hz), 5.92 (0.5H, dd, J 8.5, 3.0 Hz), 4.44-4.40 (0.5H, m), 4.38-4.28 (0.5H, m), 4.22-4.19 (0.5H, m), 4.16-4.09 (0.5H, m), 3.94 (1.5H, s, MeO), 3.93 (1.5H, s, MeO), 3.89-3.84 (1H, m), 3.80-3.72 (1H, dq, J 8.7, 3.6 Hz), 3.18 (0.5H, dd, J 14.1, 6.7 Hz), 3.13 (0.5H, dd, J 14.7, 7.0 Hz), 2.97 (0.5H, dd, J 14.4, 7.0 Hz), 2.90 (0.5H, dd, J 14.1, 7.2), 2.06-1.95 (1H, m), 1.82-1.52 (3H, m), 1.44 (9H, s, tBu), 1.17 (3H, d, J 6.5); HPLC: [Xterra 2.0 ml/min, gradient elution, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 52% (6.90 min) and 46% (7.06 min).
21c	(2'S)-tert-Butyl [2-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]propyl]carbamate	6-OMe (2'S)	Mixture of diastereoisomers. m.p. 128-144 °C; NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.86 (0.5H, dd, J 1.8 Hz), 6.84 (0.5H, dd, J 1.8 Hz), 6.11 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 6.09 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 5.97 (0.5H, m), 5.94 (0.5H, d, J 2.5 Hz), 4.45 (0.5H, m, NH), 4.35 (0.5H, m, NH), 4.22 (0.5H, ddd, J 2.5, 6.5, 8.5 Hz), 4.17 (0.5H, ddd, J 2.5, 6.5, 8.5 Hz), 3.92 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.21 (0.5H, dd, J 6.14 Hz), 3.18 (0.5H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.01 (0.5H, dd, J 7.5, 14 Hz), 3.005 (0.5H, q, 1.7 Hz), 1.93 (1H, m), 1.81 (1H, s), 1.69 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.18 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz).

WO 02/44152

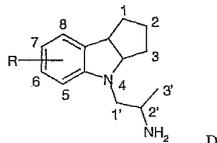
PCT/EP01/11814

- 38 -

22c	(2R)-tert-butyl [2-[1-[4-(1,2,3,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]]-propyl]carbamate	6-OMe (2R)	Mixture of diastereoisomers. R _c 0.45 (SiO ₂ , isopropyl ether); NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ _H 6.86 (0.5H, dd, J 1, 8 Hz), 6.84 (0.5H, dd, J 1.5, 8 Hz), 6.11 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 6.09 (0.5H, dd, J 2.5, 8 Hz), 5.97 (0.5H, m), 5.94 (0.5H, d, J 2.5 Hz), 4.45 (0.5H, m, NH), 4.35 (0.5H, m, NH), 4.22 (0.5H, m), 4.17 (0.5H, m), 4.00-3.85 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.65 (1H, app. t, J 3, 9 Hz), 3.21 (0.5H, dd, J 6.5, 14 Hz), 3.18 (0.5H, q, J 7 Hz), 3.01 (0.5H, q, J 7 Hz), 3.00 (0.5H, q, J 7 Hz), 1.94 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.43 (4.5H, s), 1.40 (4.5H, s), 1.18 (1.5H, t, J 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz).
-----	---	---------------	---

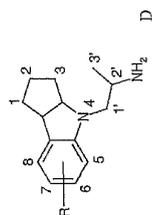
EXAMPLE V: Deprotection of the Boc-indolines

The indolines were deprotected using the method described above in the synthesis of Example 1. Data obtained for the products of formula D wherein R represents the substitution pattern consisting of R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ as defined in formula (1)



5 are described below in Table 6.

Table 6: Indolines synthesised using General Method D.



Example	Product of formula D	R	Yield	Data
2	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,8 <i>bS</i>)-[1-[4-(6-Chloro-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,8 <i>b</i> -hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine hydrochloride	6-Cl (3 <i>aS</i> , 8 <i>bS</i>) (2 <i>S</i>)	83%	HCl. NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 8.11 (3H, m, -NH ₃ ⁺), 6.95 (1H, d, <i>J</i> 7.5 Hz), 6.52 (1H, dd, <i>J</i> 1.5, 7.5 Hz), 6.49 (1H, d, <i>J</i> 1.5 Hz), 4.27 (1H, ddd, <i>J</i> 2.5, 5.5, 8.5 Hz), 3.69 (1H, dt, <i>J</i> 2.5, 9 Hz), 3.45 (1H, t, <i>J</i> 7.5 Hz), 3.42 (1H, dd, <i>J</i> 7.5, 17 Hz), 3.21 (dt, <i>J</i> 4.5, 17 Hz), 1.97 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.35 (1H, m), 1.27 (3H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 96% (3.41 min).
3	(2 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,8 <i>bR</i>)-[1-[4-(6-Chloro-1,2,3,3 <i>a</i> ,4,8 <i>b</i> -hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine hydrochloride	6-Cl (3 <i>aR</i> , 8 <i>bR</i>) (2 <i>S</i>)	100%	HCl. C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ ; requires MH ⁺ 251, 253. Found <i>m/z</i> 251, 253; HPLC: [Supelcosil ABZ+; 1.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (80:20)] 97% (3.49 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 41 -

4	(2R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer I fumarate	H (2R)	70%	Isomer 1; fumarate; NMR: 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.97 (1H, d, 1/7.5 Hz), 6.95 (1H, t, 7/8 Hz), 6.54 (1H, t, 7/7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.42 (1H, d, 7/8 Hz), 4.17 (1H, sept, 7/3 Hz), 3.70 (1H, dt, 7/2.5, 8/5 Hz), 3.40 (1H, sextet, 7/6.5 Hz), 3.30 (1H, q, 7/7 Hz), 3.15 (1H, q, 7/7 Hz), 2.00 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (3H, d, 7/6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 94% (1.25 min).
5	(2R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer II fumarate	H (2R)	91%	Isomer 2; fumarate; NMR: 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.97 (1H, d, 7/7 Hz), 6.95 (1H, t, 7/8 Hz), 6.54 (1H, dt, 7/1, 7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.43 (1H, t, 7/8 Hz), 4.16 (1H, sept, 7/3 Hz), 3.70 (1H, dt, 7/3, 9 Hz), 3.40 (1H, sextet, 7/7 Hz), 3.27 (1H, q, 7/7 Hz), 3.17 (1H, q, 7/7 Hz), 1.98 (1H, m), 1.79-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.19 (3H, d, 7/6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 98% (1.36 min).
6	(2'S)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer I fumarate	H (2'S)	58%	Isomer 1; fumarate; NMR: 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.97 (1H, d, 7/7 Hz), 6.94 (1H, d, 7/8 Hz), 6.54 (1H, t, 7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.42 (1H, t, 7/8 Hz), 4.17 (1H, sept, 7/3 Hz), 3.70 (1H, dt, 7/2.5, 8/5 Hz), 3.39 (1H, sext, 7/6.5 Hz), 3.31 (1H, dd, 7/7, 14 Hz), 3.15 (1H, q, 7/7 Hz), 1.99 (1H, m), 1.78-1.54 (4H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (3H, d, 7/6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (1.18 min).
7	(2'S)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer II fumarate	H (2'S)	60%	Isomer 2; fumarate; NMR: 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 6.97 (1H, d, 7/7 Hz), 6.95 (1H, t, 7/8 Hz), 6.54 (1H, t, 7/5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.43 (1H, t, 7/8 Hz), 4.16 (1H, sept, 7/3 Hz), 3.70 (1H, dt, 7/2.5, 9 Hz), 3.40 (1H, app. sextet, 7/6.5 Hz), 3.27 (1H, q, 7/7 Hz), 3.17 (1H, q, 7/7 Hz), 1.99 (1H, m), 1.80-1.54 (4H, m), 1.41 (1H, m), 1.19 (3H, d, 7/6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 98% (0.92 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 42 -

8	(2R)-1-[4-(7-Fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine isomer I fumarate	7-F, 6-OMe (2R)	67%	Isomer 1; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ _H 6.84 (1H, d, J 9.1 Hz), 6.46 (2H, s), 6.37 (1H, d, J 7.7 Hz), 4.12 (1H, ddd, J 8.8, 6.1, 2.7 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.65 (1H, dt, J 8.6, 2.6 Hz), 3.41-3.36 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J 13.9, 8.1), 3.16 (1H, dd, J 13.9, 6.0 Hz), 1.94-1.89 (1H, m), 1.75-1.43 (4H, m), 1.20 (3H, d, J 6.4 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 100% (1.13 min).
9	(2R)-1-[4-(7-Fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine isomer II hemifumarate	7-F, 6-OMe (2R)	57%	Isomer 2; hemifumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ _H 6.82 (1H, d, J 11.5 Hz), 6.41 (1H, s), 6.22 (1H, d, J 7.1 Hz), 4.17 (1H, obs dt, J 6.1, 2.5 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.64 (1H, dt, J 8.5, 2.5 Hz), 3.30-3.25 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J 14.0, 7.5 Hz), 3.05 (3H, m), 1.40, 6.4 Hz), 1.94-1.89 (1H, m), 1.75-1.73 (1H, m), 1.67-1.55 (3H, m), 1.40-1.36 (1H, m), 1.16 (3H, d, J 6.1 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (1.27 min).
10	(2S)-1-[4-(6-Chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine isomer I fumarate	6-Cl, 7-F (2S)	47%	Isomer 1; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ _H 7.04 (1H, dd, J 1.9 Hz), 6.58 (1H, d, J 6 Hz), 6.46 (2H, s), 4.21 (1H, ddd, J 2.5, 6.9 Hz), 3.69 (1H, dt, J 3.9 Hz), 3.57 (1H, sept., J 7 Hz), 3.23 (1H, dd, J 8, 14.5 Hz), 3.17 (1H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 1.96 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.18 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (2.70 min).
11	(2S)-1-[4-(6-Chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine isomer II hemifumarate	6-Cl, 7-F (2S)	59%	Isomer 2; hemifumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ _H 7.02 (1H, dd, J 1.8 Hz), 6.46 (1H, d, J 6 Hz), 6.42 (1H, s), 4.24 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J 2, 8.5 Hz), 3.26 (1H, sextet, J 6.5 Hz), 3.17 (1H, q, J 7 Hz), 3.03 (1H, dd, J 6.5, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.70-1.55 (3H, m), 1.36 (1H, m), 1.13 (3H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 96% (2.45 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 43 -

12	(2S)-1-[4-(8-Chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-7-methylcyclopent[1]-2-propylamine) fumarate	8-Cl, 7-Me (2S)	43%	Mixture of diastereoisomers; fumarate; m.p. 167-170 °C (dec.); NMR 400 MHz (DMSO-d ₆): δ _H 6.93 (1H, d, J 8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.36 (0.5H, d, J 8 Hz), 6.32 (0.5H, d, J 8 Hz), 4.21 (1H, m), 3.71 (1H, dt, J 3.5, 9 Hz), 3.39 (1H, m), 3.31 (0.5H, q, J 3.5 Hz), 3.27 (0.5H, q, J 3.5 Hz), 3.18 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 3.14 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.74 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (1.5H, d, J 6.5 Hz) and 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz).
13	(2R)-1-[4-(8-Chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-7-methylcyclopent[1]-2-propylamine) fumarate	8-Cl, 7-Me (2R)	10%	Mixture of diastereoisomers; fumarate; m.p. 160-165 °C (dec.); NMR 400 MHz (DMSO-d ₆): δ _H 6.93 (1H, d, J 8 Hz), 6.47 (2H, s), 6.36 (0.5H, d, J 8 Hz), 6.32 (0.5H, d, J 8 Hz), 4.21 (1H, m), 3.71 (1H, dt, J 3.5, 9 Hz), 3.39 (1H, m), 3.31 (0.5H, q, J 3.5 Hz), 3.27 (0.5H, q, J 3.5 Hz), 3.18 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 3.14 (0.5H, dd, J 3, 7.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.74 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (1.5H, d, J 6.5 Hz) and 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz).
14	(2R)-1-[4-(8-Chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[1]indolyl)]-2-propylamine fumarate	8-Cl, 7-F (2R)	50%	Mixture of diastereoisomers; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆): δ _H 6.99 (0.5H, t, J 9 Hz), 6.98 (0.5H, t, J 9 Hz), 6.46 (2H, s), 6.40 (0.5H, dd, J 3.5, 8.5 Hz), 6.36 (0.5H, J 3.5, 8.5 Hz), 4.26 (1H, m), 3.76 (1H, dt, J 4, 9 Hz), 3.38 (1H, septet, J 6.5 Hz), 3.29 (1H, q, J 7 Hz), 3.16 (0.5H, dd, J 6.5, 14.5 Hz), 3.15 (0.5H, dd, J 6.5, 14 Hz), 2.04 (1H, m), 1.83-1.67 (3H, m), 1.61 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.21 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 95% (3.03 min).
15	(2S)-1-[4-(8-Chloro-7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[1]indolyl)]-2-propylamine fumarate	8-Cl, 7-F (2S)	61%	Mixture of diastereoisomers; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆): δ _H 6.982 (0.5H, t, J 9 Hz), 6.978 (0.5H, t, J 9 Hz), 6.47 (2H, s), 6.41 (0.5H, dd, J 4, 9 Hz), 6.36 (0.5H, dd, J 3.5, 9 Hz), 4.26 (1H, dt, J 5, 9 Hz), 3.76 (1H, dt, J 4, 9 Hz), 3.39 (1H, q, J 6.5 Hz), 3.29 (1H, q, J 7.5 Hz), 3.17 (1H, q, J 7.5 Hz), 2.04 (1H, app. td, J 3, 6.5, 9 Hz), 1.74 (3H, m), 1.61 (1H, sept., J 5.5 Hz), 1.47 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.18 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 98% (3.76 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 44 -

16	(2R)-1-[4-(6-Chloro-7-fluoro-1,2,3,4,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer I fumarate	6-Cl, 7-F (2R)	46%	Isomer 1; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆): δ_{H} 7.03 (1H, dd, <i>J</i> , 1, 8.5 Hz), 6.52 (1H, d, <i>J</i> 6 Hz), 6.47 (2H, s), 4.25 (1H, sept, <i>J</i> 3 Hz), 3.69 (1H, dt, <i>J</i> 2.5, 9 Hz), 3.38 (1H, sextet, <i>J</i> 6.5 Hz), 3.31 (1H, q, <i>J</i> 7 Hz), 3.13 (1H, dd, <i>J</i> 6.5, 14.5 Hz), 1.97 (1H, m), 1.80-1.54 (4H, m), 1.38 (1H, m), 1.21 (3H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 99% (2.75 min).
17	(2R)-1-[4-(6-Chloro-7-fluoro-1,2,3,4,4,8b-hexahydrocyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer II fumarate	6-Cl, 7-F (2R)	44%	Isomer 2; fumarate; NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆): δ_{H} 7.04 (1H, dd, <i>J</i> , 1, 9 Hz), 6.59 (1H, d, <i>J</i> 6 Hz), 6.47 (2H, s), 4.21 (ddd, <i>J</i> 2.5, 6, 8.5 Hz), 3.70 (1H, dt, <i>J</i> 2.5, 8.5 Hz), 3.38 (1H, ddd, <i>J</i> , 13, 19 Hz), 3.25 (1H, dd, <i>J</i> 7.5, 14 Hz), 3.18 (dd, <i>J</i> 6.5, 14 Hz), 1.96 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.18 (3H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 99% (2.91 min).
18	(2S)-1-[4-(7-Fluoro-1,2,3,4,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indolyl)]-2-propylamine isomer I 0.7 fumarate	7-F, 6-OMe (2S)	50%	Isomer 1; 0.7 fumarate; NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆): δ_{H} 6.81 (1H, d, <i>J</i> 10.0 Hz), 6.41 (1.4H, s), 6.32 (1H, d, <i>J</i> 7.0 Hz), 4.10 (1H, ddd, <i>J</i> 9.1, 6.0, 2.5 Hz), 3.76 (3H, s, MeO), 3.63 (1H, dt, <i>J</i> 9.1, 2.7 Hz), 3.32-3.29 (1H, m), 3.22 (1H, dd, <i>J</i> 14.0, 7.0 Hz), 3.10 (1H, dd, <i>J</i> 14.0, 6.0 Hz), 1.94-1.85 (1H, m), 1.75-1.52 (3H, m), 1.48-1.38 (1H, m), 1.15 (3H, d, <i>J</i> 6.4 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 100% (1.22 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 45 -

19	(2S)-1-[4-(7-Fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indol- <i>yl</i>)]-2-propylamine isomer II 0.7 fumarate	7-F, 6-OMe (2S)	68%	Isomer 2: 0.7 fumarate: NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ_{H} 6.83 (1H, d, <i>J</i> 11.0 Hz), 6.43 (1.4H, s), 6.28 (1H, d, <i>J</i> 7.0 Hz), 4.18 (1H, ddd, <i>J</i> 8.7, 6.1, 2.8 Hz), 3.78 (3H, s, MeO), 3.64 (1H, dt, <i>J</i> 8.3, 2.8 Hz), 3.38-3.23 (2H, m), 3.12 (1H, dd, <i>J</i> 13.5, 6.6 Hz), 1.97-1.88 (1H, m), 1.75-1.54 (3H, m), 1.43-1.33 (1H, m), 1.21 (3H, d, <i>J</i> 6.6 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 98% (1.51 min).
20	(2S)-1-[4-(7-Fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-8-methoxycyclopent[<i>b</i>]indol- <i>yl</i>)]-2-propylamine fumarate	7-F, 8-OMe (2S)	48%	Mixture of diastereoisomers: fumarate: NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ_{H} 6.87-6.82 (1H, m), 6.45 (2H, s), 6.14 (0.5H, dd, <i>J</i> 8.8, 3.1 Hz), 6.08 (0.5H, dd, <i>J</i> 8.5, 3.6 Hz), 4.20-4.14 (1H, m), 3.85 (3H, s, MeO), 3.79-3.73 (1H, m), 3.41-3.33 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.04-1.94 (1H, m), 1.77-1.54 (3H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.20 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), 1.17 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 98% (1.60 min).
21	(2R)-1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[<i>b</i>]indol- <i>yl</i>)]-2-propylamine fumarate	6-OMe (2R)	32%	Mixture of diastereoisomers: fumarate: NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ_{H} 6.83 (1H, dd, <i>J</i> 2.5, 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.11-6.06 (1.5H, m), 6.04 (0.5H, d, <i>J</i> 2 Hz), 4.19 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (1H, dt, <i>J</i> 2.5, 9 Hz), 3.44-3.11 (4H, m), 1.93 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.63-1.52 (3H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz), 1.19 (1.5H, d, <i>J</i> 6.5 Hz); HPLC: [Xterra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20)] 97% (1.08 min).

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 46 -

22	(2S)-[1-[4-(1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[5,1indolyl)]-2-propylamine fumarate	6-OMe (2S)	32%	Mixture of diastereoisomers: fumarate; NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ _H 6.83 (1H, dd, J 2.5, 7.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.11-6.06 (1.5H, m), 6.04 (0.5H, d, J 2.5 Hz), 4.20 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (1H, dt, J 1.5, 8 Hz), 3.44-3.11 (4H, m), 1.93 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.68-1.53 (3H, m), 1.40 (1H, m), 1.22 (1.5H, d, J 6.5 Hz), 1.19 (1.5H, d, J 6.5 Hz); HPLC: XTerra; 2.0 ml/min, methanol-10mM aqueous ammonium acetate solution (50:50) to (80:20) over 4 min then (80:20) 98% (1.05 min).
----	--	---------------	-----	--

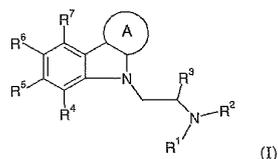
EXAMPLE VI: Pharmaceutical Composition

Tablets containing the following ingredients can be manufactured in a
5 conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per tablet</u>
Compound of formula I	10.0 – 100.0 mg
Lactose	125.0 mg
Maize starch	75.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg

CLAIMS

1. Compounds of general formula I



- 5 wherein
- R¹ and R² are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, and cycloalkyl;
- R³ is alkyl, alkenyl, alkynyl, or cycloalkyl;
- 10 R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, halogen, haloalkyl, hydroxy, aryl, amino, mono- and dialkylamino, alkoxy, cycloalkyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkylthio, alkylsulfoxyl, alkylsulfonyl, nitro, cyano, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, heteroaryloxy carbonyl, heteroaryl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, heteroarylcarbonylamino, and carboxyl;
- 15 the ring A represents a 5 or 6 membered partially unsaturated or saturated carbocyclic or saturated or partially unsaturated heterocyclic ring, wherein the two atoms of the indoline ring to which ring A is fused form a saturated C-C single bond; and
- pharmaceutically acceptable salts, esters and/or addition compounds thereof.
- 20 2. Compounds according to claim 1, wherein R¹ and R² are independently selected from hydrogen or alkyl.
3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein R¹ and R² are hydrogen.
4. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein R³ is alkyl or cycloalkyl.
5. Compounds according to any of claims 1 to 4, wherein R³ is alkyl.
- 25 6. Compounds according to any of claims 1 to 5, wherein R³ is methyl.
7. Compounds according to any of claims 1 to 6, wherein R⁴, R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, halogen, alkyl and alkoxy.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 49 -

8. Compounds according to any of claims 1 to 7, wherein R⁴ is hydrogen.
9. Compounds according to any of claims 1 to 8, wherein R⁵ is hydrogen, halogen, alkoxy, or heteroarylcarbonylamino.
10. Compounds according to any of claims 1 to 9, wherein R⁵ is hydrogen, chloro, methoxy, pyridylcarbonylamino or thienylcarbonylamino.
11. Compounds according to any of claims 1 to 10, wherein R⁶ is hydrogen, halogen or alkoxy.
12. Compounds according to any of claims 1 to 11, wherein R⁶ is hydrogen or fluoro.
13. Compounds according to any of claims 1 to 12, wherein R⁷ is hydrogen, halogen or alkoxy.
14. Compounds according to any of claims 1 to 13, wherein R⁷ is hydrogen, chloro or methoxy.
15. Compounds according any of claims 1 to 14, wherein the ring A is a 5-membered ring.
16. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein the ring A is a saturated carbocyclic ring.
17. Compounds according to claim 16, wherein the ring A is cyclopentyl.
18. Compounds according to any of claims 1 to 15, wherein the ring A is a heterocyclic ring containing a heteroatom selected from N, O, and S.
19. Compounds according to claim 18, wherein the ring A is selected from the group consisting of morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrofuranyl and dihydrofuranyl, optionally substituted with alkyl or oxo.
20. Compounds according to any of claims 1 to 19 selected from the group consisting of
 - a) (2'S, 3aS, 8bS)-1-[4-(6-chloro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine,
 - b) (2'S)-1-[4-(7-fluoro-6-1,2,3,3a,4,8b-hexahydro-6-methoxycyclopent[b]indolyl)]-2-propylamine, and
 - c) (2'S)-1-[4-(7-fluoro-1,2,3,3a,4,8b-hexahydrocyclo-8-methoxypent[b]indolyl)]-2-propylamine.
21. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 20 and a pharmaceutically acceptable excipient.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 50 -

22. A compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 20 for use in therapy.
23. Use of a compound of formula (I) as set out in any of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of the central nervous system; damage to the central nervous system; cardiovascular disorders; gastrointestinal disorders; diabetes insipidus, and sleep apnea.
24. The use according to claim 23 wherein the disorders of the central nervous system are selected from depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual tension.
25. A use according to claim 24 wherein the damage to the central nervous system is by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases.
26. A use according to claim 25 wherein said toxic or infective CNS disease is encephalitis or meningitis.
27. A use according to claim 24 wherein the cardiovascular disorder is thrombosis.
28. A use according to claim 24 wherein the gastrointestinal disorder is dysfunction of gastrointestinal motility.
29. A use of a compound of formula (I) as set out in any of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment of obesity.
30. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 20 for the production of medicaments for the treatment of diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance.
31. The use of a compound in accordance with any one of claims 1 to 20 for the production of medicaments for the treatment of Type II diabetes.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 51 -

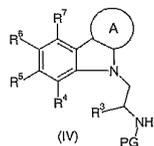
32. A use according to any one of claims 24 to 31 wherein said treatment is prophylactic treatment.
33. A method of treatment of any of the disorders set out in claims 23 to 31 comprising administering to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 20.
- 5 34. A method of treatment according to claim 33 wherein said disorder is obesity.
35. A method for the treatment according to claim 33, wherein said disorders are selected from diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance.
- 10 36. A method for the treatment according to claim 33, wherein said disorder is Type II diabetes.
37. A method according to any one of claim 33 to 36, wherein said treatment is prophylactic treatment.
- 15 38. A method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 20 and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.
39. The method according to claim 38, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
- 20 40. The method according to any of claims 33 to 39 for the simultaneous, separate or sequential administration.
41. The use of a compound according to any one of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor.
- 25 42. The use of a compound according to any one of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of diabetes mellitus, Type I diabetes, Type II diabetes, diabetes secondary to pancreatic disease, diabetes related to steroid use, Type III diabetes, hyperglycaemia, diabetic complications and insulin resistance in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor.

WO 02/44152

PCT/EP01/11814

- 52 -

43. The use of a compound according to any one of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of Type II diabetes in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor.
44. The use according to any one of claims 41 to 43, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
- 5
45. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in any of claims 1 - 20 comprising
- a) reaction of a compound of formula (IV)



- 10 wherein R^3 to R^7 and A are as defined in claim 1 and PG is an NH-protecting group, with a reagent suitable to remove the protecting group for the preparation of compounds of formula (I) in which R^1 and R^2 are hydrogen, or
- 15 b) for the preparation of compounds of formula (I) in which R^1 and R^2 are as defined in claim 1 without being hydrogen or only one of R^1 and R^2 is hydrogen by reductive alkylation of a compound prepared according to step a).
46. A compound prepared by a process according to claim 45.
47. A process for the preparation of a composition according to claim 21 comprising combining a compound of formula (I) as set out in any one
- 20 of claims 1 to 20 with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
48. The invention as hereinbefore defined.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. No. of Application No. PCT/EP 01/11814		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/94 A61K31/403 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 655 440 A (HOFFMANN LA ROCHE) 31 May 1995 (1995-05-31) cited in the application claims	1-48
A	EP 0 657 426 A (HOFFMANN LA ROCHE) 14 June 1995 (1995-06-14) claims & CA 2 132 887 A 23 April 1995 (1995-04-23) cited in the application	1-48
P,X	WO 01 12603 A (BENTLEY JONATHAN MARK ;HAMLYN RICHARD JOHN (GB); ADAMS DAVID REGIN) 22 February 2001 (2001-02-22) page 13 -page 15; claims	1-15, 21-48
<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		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 March 2002	26/03/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chouly, J	

Form: PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intc # Application No
PCT/EP 01/11814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
EP 0655440	A	31-05-1995	AU 685841 B2 29-01-1998			
			AU 7583794 A 11-05-1995			
			BR 9404203 A 04-07-1995			
			CA 2132883 A1 23-04-1995			
			CN 1105988 A ,B 02-08-1995			
			CZ 9402604 A3 18-10-1995			
			EP 0655440 A2 31-05-1995			
			FI 944969 A 23-04-1995			
			HU 70848 A2 28-11-1995			
			IL 111314 A 17-08-1999			
			JP 2638752 B2 06-08-1997			
			JP 7149723 A 13-06-1995			
			NO 943999 A 24-04-1995			
			NZ 264713 A 28-05-1996			
			PL 305543 A1 02-05-1995			
			RU 2136662 C1 10-09-1999			
			US 5494928 A 27-02-1996			
			ZA 9408094 A 24-04-1995			
			EP 0657426	A	14-06-1995	AT 168675 T 15-08-1998
						AU 680543 B2 31-07-1997
AU 7583894 A 11-05-1995						
BR 9404205 A 04-07-1995						
CA 2132887 A1 23-04-1995						
CN 1105989 A ,B 02-08-1995						
CZ 9402603 A3 12-07-1995						
DE 59406489 D1 27-08-1998						
DK 657426 T3 26-04-1999						
EP 0657426 A2 14-06-1995						
ES 2120551 T3 01-11-1998						
FI 944970 A 23-04-1995						
HU 70443 A2 30-10-1995						
IL 111315 A 28-10-1999						
JP 2638751 B2 06-08-1997						
JP 7149725 A 13-06-1995						
NO 944000 A 24-04-1995						
NZ 264711 A 26-07-1996						
PL 305544 A1 02-05-1995						
RU 2128649 C1 10-04-1999						
US 5646173 A 08-07-1997						
ZA 9408093 A 05-06-1995						
WO 0112603	A	22-02-2001	AU 6455500 A 13-03-2001			
			WO 0112603 A1 22-02-2001			

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100075225

弁理士 篠田 文雄

(72) 発明者 ベントレー, ジョナサン・マーク

イギリス国 アールジー 4 1 5 ユーエイ ウォーキンガム, ウィナーシュ, リーディング ロード 6 1 3, オークデン コート

(72) 発明者 デービッドソン, ジェームス・エドワード・ポール

イギリス国 アールジー 4 1 5 ユーエイ ウォーキンガム, ウィナーシュ, リーディング ロード 6 1 3, オークデン コート

(72) 発明者 マンセル, ハワード・ランガム

イギリス国 アールジー 4 1 5 ユーエイ ウォーキンガム, ウィナーシュ, リーディング ロード 6 1 3, オークデン コート

(72) 発明者 マンク, ナサニエル・ジュリアス・トーマス

イギリス国 アールジー 4 1 5 ユーエイ ウォーキンガム, ウィナーシュ, リーディング ロード 6 1 3, オークデン コート

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC13 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14

ZA02 ZA36 ZA54 ZA66 ZA70 ZA81 ZC35

4C204 BB01 CB26 DB05 EB01 FB01 FB16 GB13 GB24 GB25