

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-505586

(P2005-505586A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 311/58

A61K 31/353

A61P 25/00

A61P 25/16

A61P 25/18

F I

C07D 311/58

A61K 31/353

A61P 25/00

A61P 25/16

A61P 25/18

テーマコード (参考)

4C062

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-532487 (P2003-532487)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月30日 (2002.9.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月2日 (2004.4.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/030955
 (87) 国際公開番号 W02003/029238
 (87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
 (31) 優先権主張番号 60/326,957
 (32) 優先日 平成13年10月4日 (2001.10.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

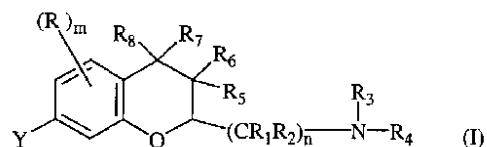
(71) 出願人 591011502
 ワイス
 Wyeth
 アメリカ合衆国07940-0874 ニ
 ュージャージー州マディソン、ファイブ・
 ジラルダ・ファームズ
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-ヒドロキシトリプタミン-6リガンドとしてのクロマン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)で示される化合物および5-HT₆受容体に関連するかまたはその影響を受ける障害の治療的処置のためのその使用を提供する。

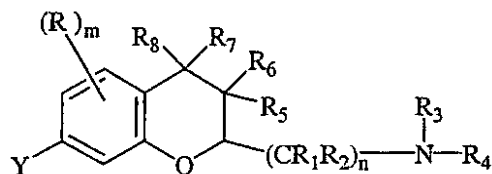


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

10

[式中、

Y は、 $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ または $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$ であり；Z は、 SO_2 、 CONH または CSNH であり；

R は、ハロゲン、 CN 、 OR_{13} 、 CO_2R_{14} 、 $\text{CONR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 SO_xR_{17} 、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{11} は、各々、独立して、H または置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基であり；

R_3 および R_4 は、各々、独立して、H、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルもしくはヘテロサイクリルアルキル基（各々、置換されていてもよい）であるか、または、 R_3 および R_4 は、それらが結合している原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 または 2 個の付加的ヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 3 員 ~ 10 員単環または二環式環系を表してもよく（ただし、 R_{12} が置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたはアリール基である場合、 R_3 および R_4 は、置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基以外でなければならない）；

m は、0、または 1、2 もしくは 3 の整数であり；

n は、1、2、3 または 4 の整数であり；

x は、0、または 1 もしくは 2 の整数であり；

R_9 および R_{10} は、各々、独立して、H、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{12} および R_{17} は、各々、独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{13} は、H、 CO_2R_{18} 、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{14} および R_{18} は、各々、独立して、H、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{15} および R_{16} は、各々、独立して、H または置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基である]

で示される化合物またはその立体異性体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

Y が $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z が SO_2 である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R_{10} および R_{12} が各々独立してアリールまたはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）である請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の化合物。

50

【請求項 5】

R₁₀およびR₁₂が、各々、置換されていてもよいフェニルもしくはナフチルまたは置換されていてもよいチエニル、チアゾリル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、ベンゾチオフェンまたはベンゾオキサジアゾリルから選択され、該任意置換基が1つまたはそれ以上の同一または異なる以下の基：C₁-C₆アルキル、ハロ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルカノイルアミノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

nが1であり、mが0である請求項1～4いずれか1項記載の化合物。

【請求項 7】

R₃がHであり、R₄が、ヒドロキシ基またはシクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）で置換されていてもよいC₁-C₆アルキル基である請求項1～6いずれか1項記載の化合物。

【請求項 8】

R₅、R₆、R₇またはR₈が各々独立してHから選択される請求項1～7いずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

以下の化合物からなる群から選択される請求項1記載の化合物：

N - { 2 - [(3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - メチル] - クロマン - 7 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(3 - メトキシベンジル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(3 - ブトキシプロピル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 2 - [(ベンジルアミノ)メチル] - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(3 - フェノキシプロピル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(1,3 - ベンゾジオキサール - 5 - イルメチル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(ピリジン - 3 - イルメチル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 2 - [(2,3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ)メチル] - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド；

N - [2 - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - [2 - ({ [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(1,2 - ジフェニルエチル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

N - { 2 - [(イソプロピルアミノ)メチル] - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド；

N - (2 - { [(1 - メチル - 3 - フェニルプロピル)アミノ]メチル } - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

- N - (2 - { [(1, 5 - ジメチルヘキシル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルブチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [2 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 1 - イル]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { 2 - [(2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ; 10
- N - [2 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - シクロヘキシルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ナフタレン - 2 - スルホンアミド ;
- N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - フルオロ - N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ; 20
- 4 - クロロ - N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド ;
- 6 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]イミダゾ[2, 1 - b][1, 3]チアゾール - 5 - スルホンアミド ;
- 5 - プロモ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 2 - チオフェンスルホンアミド ;
- N - [4 - メチル - 5 - ({ [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]アミノ } スルホニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]アセトアミド ; 30
- 5 - クロロ - 3 - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - スルホンアミド ;
- N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ; 40
- 4 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - メトキシ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
- 5 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒ 50

ドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]チオフェン - 2 - スルホンアミド ;
 N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
 クロメン - 7 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - クロロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル)
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]チオフェン - 2 - スルホンアミド ;
 4 - アミノ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - プロモ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル)
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - フルオロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル 10
) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - クロロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル)
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 3 , 4 - ジメトキシ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ }
 メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
 4 - アミノ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル)
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ 20
 - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
 N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;
 4 - アミノ - N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 ,
 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3 ,
 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

その立体異性体 ; および
 その医薬上許容される塩。

【請求項 10】

30

5 - HT6 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系の障害の治療を必要と
 する患者におけるその治療方法であって、該患者に請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項記載の式 I
 で示される化合物またはその立体異性体またはその医薬上許容される塩の治療上有効量を
 提供することを含む方法。

【請求項 11】

障害が運動障害、不安障害または認知障害である請求項 10 記載の方法、

【請求項 12】

障害が統合失調症またはうつ病である請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

障害がアルツハイマー病またはパーキンソン病である請求項 11 記載の方法。

40

【請求項 14】

障害が注意欠陥障害である請求項 11 記載の方法。

【請求項 15】

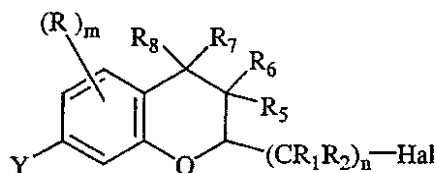
医薬上許容される担体および請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項において定義された式 I で示され
 る化合物またはその立体異性体またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 において定義された式 I で示される化合物の製造方法であって、

a) 式 XII I

【化 2】



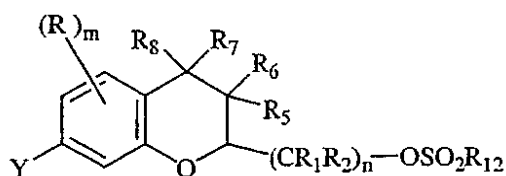
(XIII)

[式中、Y、m、n、R、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₈は請求項1における定義と同じであり、HalはCl、BrまたはIである] 10

で示される化合物をアミンHNR₃R₄と反応させて式Iで示される所望の生成物を得ること；または

b) 式II Ia

【化 3】



(IIIa)

[式中、Y、m、n、R、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₈は請求項1における定義と同じであり、OSO₂R₂₀は、有機スルホニル離脱基であり、ここで、R₂₀は、有機の基（例えば、本明細書中にて定義するOZR₁₂、特に、フェニルスルホニルオキシまたはトシルオキシ）である]

で示される化合物をアミンHNR₃R₄と反応させること；または

c) 式(I)で示される化合物の一の立体異性体をその混合物から単離すること；または

d) 式(I)で示される塩基性化合物をその医薬上許容される塩に変換すること 30

のうちの1つを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、5 - ヒドロキシトリプタミン - 6 リガンドとしてのクロマン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびそれらを使用する治療方法に関する。

【0002】

不安、鬱病、運動障害などのような種々の中枢神経系障害は、神経伝達物質である5 - ヒドロキシトリプタミン(5 - HT)またはセロトニンの障害が関与していると考えられている。セロトニンは、中枢および末梢神経系に局在しており、とりわけ、精神医学的障害、運動活性、摂食行動、性活性、および神経内分泌調節を含む多くのタイプの疾患に影響を及ぼすことが知られている。セロトニンの効果は種々の5 - HT受容体サブタイプにより調節される。公知の5 - HT受容体としては、5 - HT1ファミリー(例えば、5 - HT1A)、5 - HT2ファミリー(例えば、5 - HT2A)、5 - HT3、5 - HT4、5 - HT5、5 - HT6および5 - HT7サブタイプが挙げられる。 40

【0003】

最近同定されたヒト5 - ヒドロキシトリプタミン - 6 (5 - HT6)受容体サブタイプはクローン化されており、そのmRNAの広範な分布が報告されている。嗅結節、線条、側坐核、歯状回、ならびに海馬のCA1、CA2およびCA3領域において最も高いレベルの5 - HT6受容体mRNAが観察された。小脳の顆粒層、いくつかの間脳核、小脳扁桃および皮質において低いレベルの5 - HT6受容体mRNAが見られる。 50

【 0 0 0 4 】

ノーザンブロットにより、5-HT₆受容体mRNAがもっぱら脳に存在していると考えられることが明らかにされており、末梢組織におけるその存在に関する証拠はほとんどない。5-HT₆受容体のmRNAが線条、嗅結節および側坐核に局在することに加えて、多くの抗精神病薬が5-HT₆受容体に対して高い親和性を有することは、これらの化合物の臨床作用の中にはこの受容体により媒介され得るものがあるということを示唆している。したがって、5-HT₆受容体リガンドは、不安、鬱病、癲癇、強迫神経障害、注意欠陥障害、片頭痛、認知記憶エンハンスメント（例えば、アルツハイマー病の治療のため）、睡眠障害、摂食障害（例えば、食欲不振または病的飢餓）、パニック発作、薬物（例えば、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピン）濫用からの禁断または統合失調症などのようなある種のCNS障害の治療において；または、過敏性腸症候群の

10

【 0 0 0 5 】

したがって、本発明の目的は、5-HT₆受容体に関連するかもしくはその影響を受ける種々の中枢神経系障害の治療における治療薬として有用な化合物を提供することである。本発明のさらなる目的は、5-HT₆受容体に関連するかもしくはその影響を受ける中枢神経系障害の治療に有用な治療方法および医薬組成物を提供することである。本発明の特徴は、提供される化合物を用いて5-HT₆受容体をさらに研究し解明することもできることである。

本発明のこれらおよび他の目的および特徴は、以下に示す詳細な記載により、より明らかになるであろう。

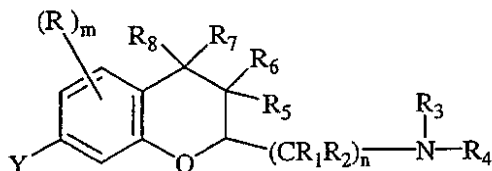
20

【 0 0 0 6 】

（発明の概要）

本発明は、式 I

【 化 1 】



(I)

30

[式中、

Y は、 $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ または $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$ であり；

Z は、 SO_2 、 CONH または CSNH であり；

R は、ハロゲン、CN、 OR_{13} 、 CO_2R_{14} 、 $\text{CONR}_{15}\text{R}_{16}$ 、 SO_xR_{17} 、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

40

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{11} は、各々、独立して、H または置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基であり；

R_3 および R_4 は、各々、独立して、H、または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルもしくはヘテロサイクリルアルキル基（各々、置換されていてもよい）であるか、または、 R_3 および R_4 は、それらが結合している原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 または 2 個の付加的ヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい 3 員 ~ 10 員単環または二環式環系を表してもよく（ただし、 R_{12} が置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたはアリール基である場合、 R_3 および R_4 は、置換されていてもよい $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基以外でなければならない）；

m は、0、または 1、2 もしくは 3 の整数であり；

50

n は、1、2、3 または 4 の整数であり；

x は、0、または 1 もしくは 2 の整数であり；

R_9 および R_{10} は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{12} および R_{17} は、各々、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{13} は、H、 CO_2R_{18} 、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{14} および R_{18} は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{15} および R_{16} は、各々、独立して、H または置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である]

で示されるクロマン化合物またはその立体異性体またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0007】

本発明は、また、5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害の治療的処置に有用な方法および組成物を提供する。

【0008】

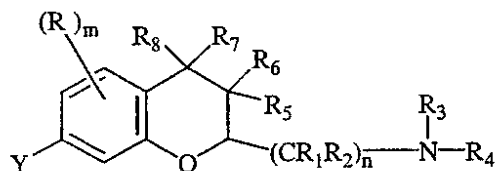
（発明の詳細な記載）

5-ヒドロキシトリプタミン-6 (5-HT₆) 受容体は、分子クローニングにより同定される最も新しい受容体の一つである。5-HT₆ 受容体の脳における興味深い分布と合わせて、該受容体の精神医学で用いられる広範囲に及ぶ治療化合物との結合能は、該受容体と相互に作用する能力または該受容体に影響を及ぼす能力を有する新規化合物への有意な興味を起こさせた。精神医学、認知障害、運動機能および調節、記憶および気分などにおいて可能性のある5-HT₆ 受容体の役割を理解するのに有意な努力がなされている。そのために、5-HT₆ 受容体に対して結合親和性を示す化合物が、5-HT₆ 受容体の研究における補助として、かつ、中枢神経系障害の治療における可能性のある治療薬として、本格的に求められる。例えば、C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1): 104-109, Pharma Press Ltd. を参照。

【0009】

意外なことに、この度、式 I で示されるクロマン誘導体が5-HT₆ 親和性を示すことが見出された。有利には、該クロマン誘導体は、5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系 (CNS) 障害の治療に有効な治療薬として用いられ得る。従って、本発明は、式 I

【化2】



(I)

[式中、

Y は、 $SO_2NR_9R_{10}$ または $NR_{11}ZR_{12}$ であり；

Z は、 SO_2 、 $CONH$ または $CSNH$ であり；

R は、ハロゲン、 CN 、 OR_{13} 、 CO_2R_{14} 、 $CONR_{15}R_{16}$ 、 SO_xR_{17} 、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）

)であり；

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{11} は、各々、独立して、Hまたは置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基であり；

R_3 および R_4 は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルもしくはヘテロサイクリルアルキル基（各々、置換されていてもよい）であるか、または、 R_3 および R_4 は、それらが結合している原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1または2個の付加的ヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよい3員～10員単環または二環式環系を表してもよく（ただし、 R_{12} が置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール基である場合、 R_3 および R_4 は、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基以外でなければならない）；

m は、0、または1、2もしくは3の整数であり；

n は、1、2、3または4の整数であり；

x は、0、または1もしくは2の整数であり；

R_9 および R_{10} は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{12} および R_{17} は、各々、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{13} は、H、 CO_2R_{18} 、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{14} および R_{18} は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール基（各々、置換されていてもよい）であり；

R_{15} および R_{16} は、各々、独立して、Hまたは置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である]

で示されるクロマン誘導体またはその立体異性体またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0010】

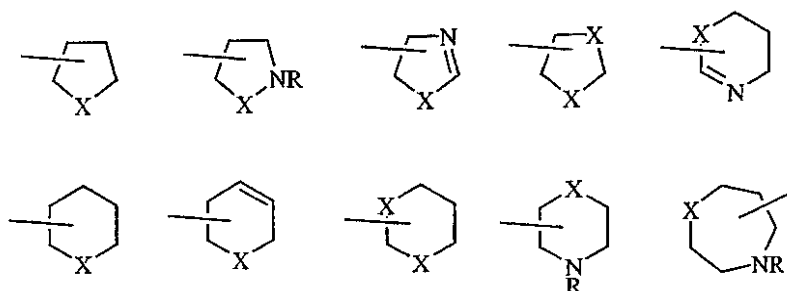
本発明は、また、5-HT₆受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害の治療的処置に有用な方法および組成物を提供する。

【0011】

本明細書および特許請求の範囲において使用する場合、ハロゲンなる用語はBr、Cl、IまたはFを意味する。アリールなる用語としては、炭素原子6～10個の芳香族炭化水素環、例えば、フェニルまたはナフチルが挙げられる。シクロヘテロアルキルなる用語は、N、OまたはSから選択される同一であってもまたは異なってもよいヘテロ原子1または2個を含有する、二重結合を1つ含有していてもよい $C_5 - C_7$ シクロアルキル環系を意味する。ここで示される用語に含まれるシクロヘテロアルキル環系の例としてはXがNR、OまたはSである以下の環が挙げられる：

【0012】

【化3】



【0013】

同様に、本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、ヘテロアリールなる用語は、

10

20

30

40

50

N、OまたはSから選択される同一であってもまたは異なっているヘテロ原子1または2個を含有するC₅ - C₁₀芳香環系を意味する。かかるヘテロアリール環系としては、ピロリル、アゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルまたはベンゾイソオキサゾリルなどが挙げられる。ハロアルキルなる用語は、本明細書で使用する場合、同一であってもまたは異なっているハロゲン原子1 ~ 2n + 1個を有するC_nH_{2n+1}基を意味し、ハロアルコキシなる用語は、本明細書で使用する場合、同一であってもまたは異なっているハロゲン原子1 ~ 2n + 1個を有するOC_nH_{2n+1}基を意味する。

【0014】

本明細書および特許請求の範囲において、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₃ - C₇シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、フェニルまたはヘテロアリールのような用語が置換されていてもよいと示されている場合、存在してもよい置換基は、医薬化合物の開発またはそれらの構造/活性、持続性、吸収、安定性または他の有益な性質に影響を及ぼすようなかかる化合物の修飾において慣例上用いられる1つまたはそれ以上の置換基であり得る。かかる置換基の特定の例としては、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、チオシアナト、シアナト、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ホルミル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、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、カルバモイル、アルキルアミド、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいフェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロサイクリルまたはシクロアルキル基が挙げられ、好ましくは、ヘテロ原子または低級アルキル基である。典型的には、置換基0 ~ 3個が存在し得る。上記置換基のいずれかが基としてまたは基（例えば、アルコキシ、アルカノイル）の一部としてアルキル置換基を表すかまたはそれを含有する場合、これは直鎖であってもまたは枝分れしていてもよく、炭素原子12個まで、好ましくは、6個まで、より好ましくは、4個まで含有してもよい。

【0015】

医薬上許容される塩は、式Iで示される化合物、およびリン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、乳酸、硝酸、スルホン酸、p - トルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸などのような医薬上許容される酸によって形成されるいずれもの酸付加塩であり得る。

【0016】

本発明の化合物は、1つまたはそれ以上の立体異性体として存在し得る。種々の立体異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体および幾何異性体が挙げられる。一の立体異性体が他の立体異性体よりも富化されると、または他の立体異性体から分離されると、より活性となり得るか、または、有益な効果を示し得ることは当業者に理解されるであろう。加えて、該立体異性体を分離、富化または選択的に製造する方法は当業者に知られている。したがって、本発明は、式Iで示される化合物、その立体異性体およびその医薬上許容される塩を含む。本発明の化合物は、立体異性体の混合物、個々の立体異性体、または光学活性形態として存在し得る。

【0017】

mの一例は0である。nの一例は1である。

R₁およびR₂の例は水素である。

【0018】

R₃およびR₄の例は、独立して、水素および置換されていてもよいC₁ - C₆アルキルであるか（例えば、ここで、任意の置換基（複数可）がヒドロキシ、C₁ - C₆アルコキシ、フェニル、ピリジル、ベンゾジオキサニル、フェノキシ、ベンジルオキシような上記にて定義した置換基の1つまたはそれ以上から選択され、上記のいずれもの置換基におけるいずれものフェニル基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、C₁ - C₆アルキルまたはC₁ - C₆

アルコキシによって置換されていてよい) ; または

R_3 および R_4 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてよい 6 員環、例えば、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニルを表す (ここで、任意の置換基は、例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルから選択される)

。

R_3 および R_4 の他の例は、独立して、ベンゼンと縮合していてもよい $C_3 - C_6$ 員シクロアルキル、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルである。

【0019】

R_9 および R_{11} の例は、各々、水素および $C_1 - C_6$ アルキル、例えば、メチルである。

R_{10} および R_{12} の例は、各々、フェニルまたはナフチルのような置換されていてよいアリール、およびチエニル (例えば、チエン-2-イル)、チアゾリル (例えば、チアゾール-5-イル)、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、ベンゾチオフェンおよびベンゾオキサジアゾリル (例えば、ベンゾオキサジアゾール-4-イル) のような置換されていてよいヘテロアリールである ; いずれも任意の置換基は、同一または異なる 1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 3 個) の $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$ アルカノイルアミノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノから選択される。

【0020】

本発明の好ましい化合物は、Z が SO_2 である式 I で示される化合物である。 R_{10} および R_{12} が、各々、独立して、アリールまたはヘテロアリール基 (各々、置換されていてよい) である式 I で示される化合物もまた好ましい。式 I で示される好ましい化合物の別の群は、n が 1 であり、m が 0 である化合物である。

【0021】

本発明のより好ましい化合物は、Z が SO_2 であり、 R_{10} および R_{12} が、各々、独立して、アリールまたはヘテロアリール基 (各々、置換されていてよい) である式 I で示される化合物である。本発明のより好ましい化合物の別の群は、Y が $NR_{11}ZR_{12}$ であり、Z が SO_2 であり、n が 1 であり、m が 0 である式 I で示される化合物である。式 I で示されるさらにより好ましい化合物は、Z が SO_2 であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が H であり、 R_{11} が H または CH_3 である化合物である。

【0022】

本発明の好ましい化合物には以下のものがある :

N - { 2 - [(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-メチル]-クロマン-7-イル} - ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - { [(3-メトキシベンジル)アミノ]メチル} - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - { [(3-ブトキシプロピル)アミノ]メチル} - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 2 - [(ベンジルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル} ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - { [(3-フェノキシプロピル)アミノ]メチル} - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - [2 - ({ [(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}メチル) - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

【0023】

N - (2 - { [(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]メチル} - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (2 - { [(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル} - 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - { 2 - [(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル} ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

- N - [2 - ({ [(1 S) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(ピリジン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(1, 2 - ジフェニルエチル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { 2 - [(イソプロピルアミノ)メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(1 - メチル - 3 - フェニルプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [(1, 5 - ジメチルヘキシル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルブチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (2 - { [2 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 1 - イル]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - { 2 - [(2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - シクロヘキシルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- 【 0 0 2 4 】
- N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ナフタレン - 2 - スルホンアミド ;
- N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - フルオロ - N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - クロロ - N - (2 - { [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミド ;
- 6 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]イミダゾ[2, 1 - b][1, 3]チアゾール - 5 - スルホンアミド ;
- 5 - ブロモ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 2 - チオフェンスルホンアミド ;
- N - [4 - メチル - 5 - ({ [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]アミノ } スルホニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]アセトアミド ;
- 5 - クロロ - 3 - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

4 - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

4 - メトキシ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

10

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド ;

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;

【 0 0 2 5 】

5 - クロロ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]チオフェン - 2 - スルホンアミド ;

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]チオフェン - 2 - スルホンアミド ;

20

4 - アミノ - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

2 - プロモ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

4 - フルオロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

4 - クロロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

3, 4 - ジメトキシ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

30

N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;

4 - アミノ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;

N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド ;

4 - アミノ - N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ;

40

4 - アミノ - N - [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド ; または

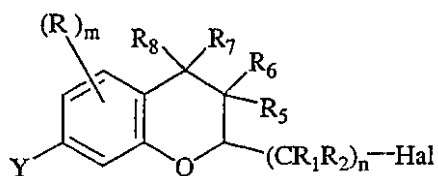
その立体異性体 ; およびその医薬上許容される塩。

【 0 0 2 6 】

本発明は、また、本発明の化合物の製造方法であって、

a) 式 X I I I

【 化 4 】



(XIII)

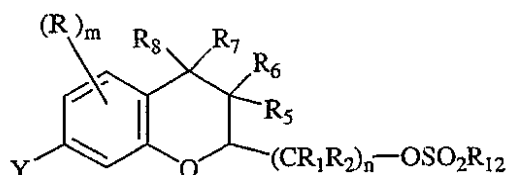
[式中、Y、m、n、R、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₈は本明細書における定義と同じであり、HalはCl、BrまたはIである]

10

で示される化合物をアミンHNR₃R₄と反応させて式Iで示される所望の生成物を得ること；または

b) 式IIIa

【化5】



(IIIa)

20

[式中、Y、m、n、R、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇およびR₈は本明細書における定義と同じであり、OSO₂R₂₀は、有機スルホニル離脱基であり、ここで、R₂₀は、有機の基（例えば、本明細書中にて定義するOZR₁₂、特に、フェニルスルホニルオキシまたはトシルオキシ）である]

で示される化合物をアミンHNR₃R₄と反応させること；または

c) 式(I)で示される化合物の一の立体異性体をその混合物から単離すること；または

d) 式(I)で示される塩基性化合物をその医薬上許容される塩に変換すること

のうち1つを含む方法を提供する。

30

【0027】

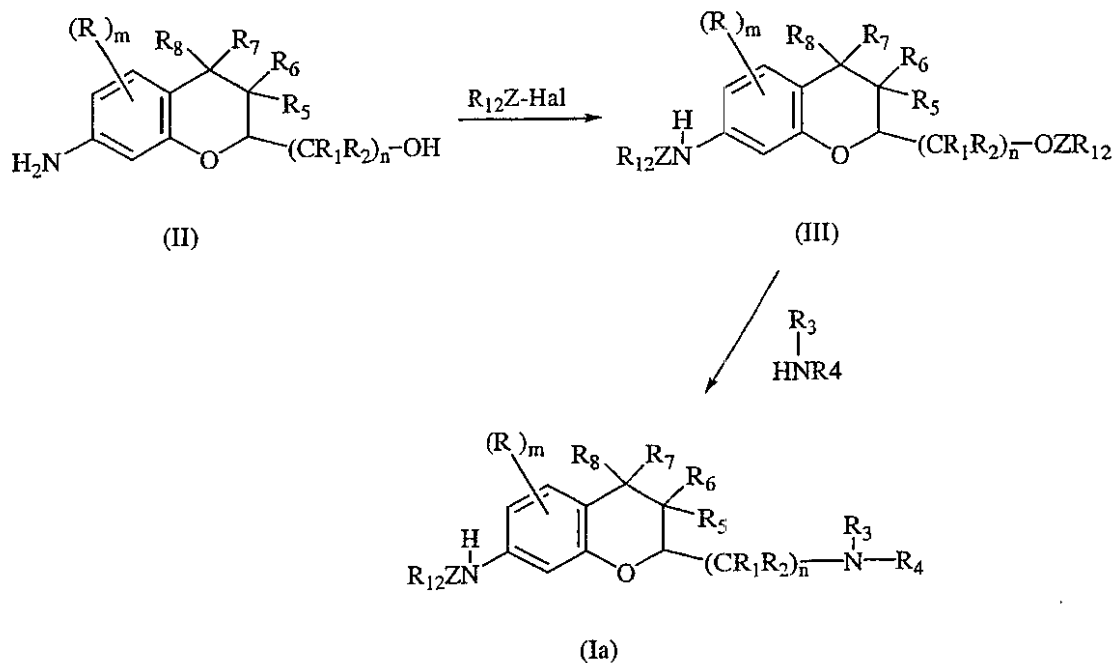
本発明の化合物は、好都合には、慣用的な合成方法、ならびに、所望により、標準的な分離および単離技法を使用して製造され得る。例えば、YがNR₁₁ZR₁₂であり、ZがSO₂であり、R₁₁がHである式Iで示される化合物(Ia)は、式IIで示される適当に置換された7-アミノ-2-(ヒドロキシアルキル)クロマンとハロゲン化スルホニルR₁₂Z-Halとを反応させて式IIIで示される中間体を得、式IIIで示される該中間体とアミンHNR₃R₄とを反応させて式Iaで示される所望の化合物を得ることにより式IIで示される該クロマンから製造され得る。該反応をフローダイヤグラムIに示す（ここで、HalはCl、BrまたはIである）。

【0028】

40

【化6】

フローダイアグラム I



10

20

30

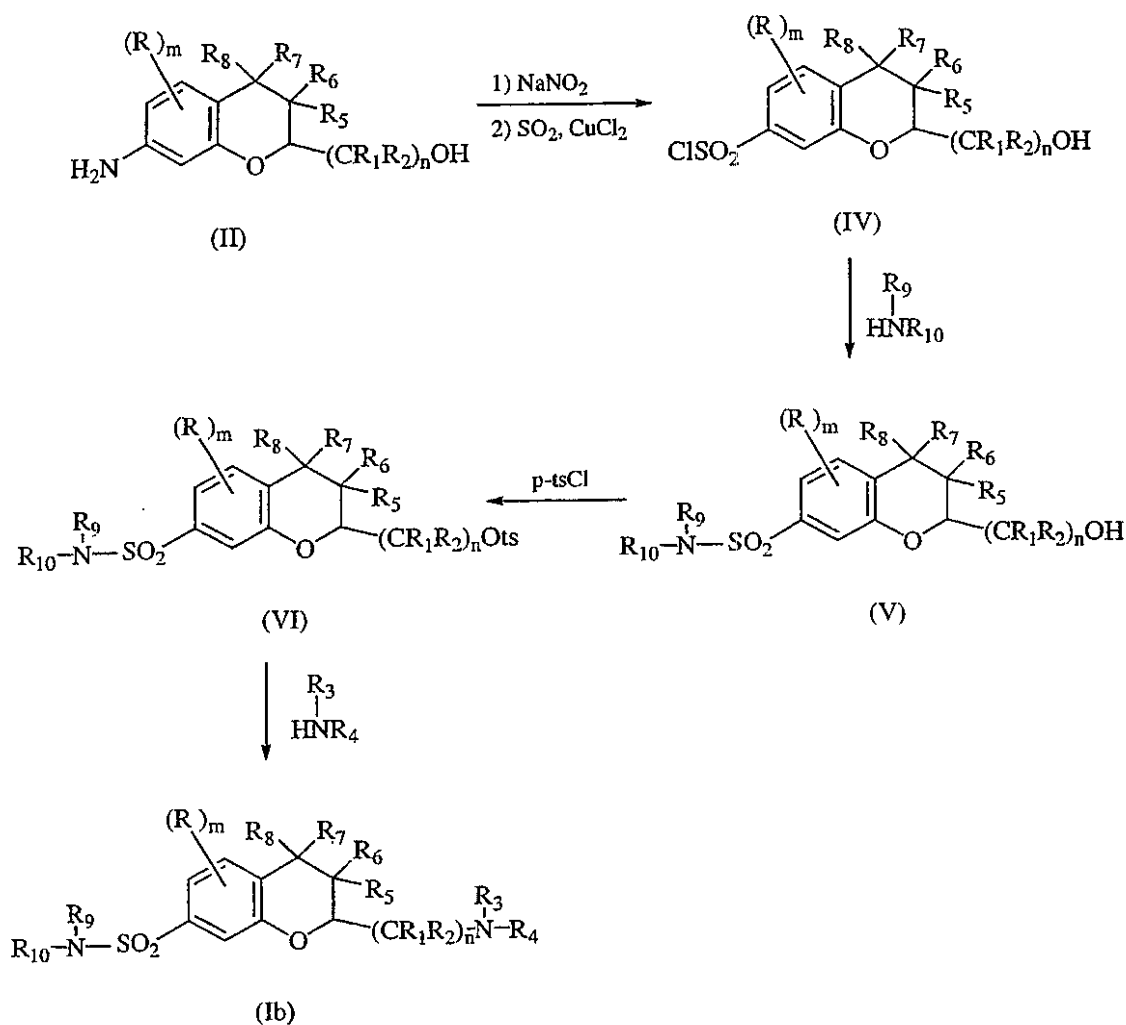
【 0 0 2 9 】

Y が $SO_2NR_9R_{10}$ である式 I で示される化合物 (I b) は、式 I I で示される 7 - アミノ - 2 - (ヒドロキシアルキル) - クロマンを亜硝酸ナトリウムと反応させて対応する 7 - ジアゾ中間体を形成し； $CuCl_2$ の存在下にて該ジアゾ基を SO_2 で置換して式 I V で示されるスルホニルクロリドを得；式 I V で示されるスルホニルクロリドをアミン HNR_9R_{10} と反応させて式 V で示される対応するクロマンスルホンアミドを得；式 V で示される化合物のヒドロキシ部分を p - トルエンスルホニルクロリドで活性化して式 V I で示される化合物を得；次いで、該 O - トシル基をアミン HNR_3R_4 で置換することにより製造され得る。該反応シーケンスをフローダイアグラム I I に示す（ここで、p - t s C l は p - トルエンスルホニルクロリドを表す）。

【 0 0 3 0 】

【 化 7 】

フローダイアグラム II



10

20

30

40

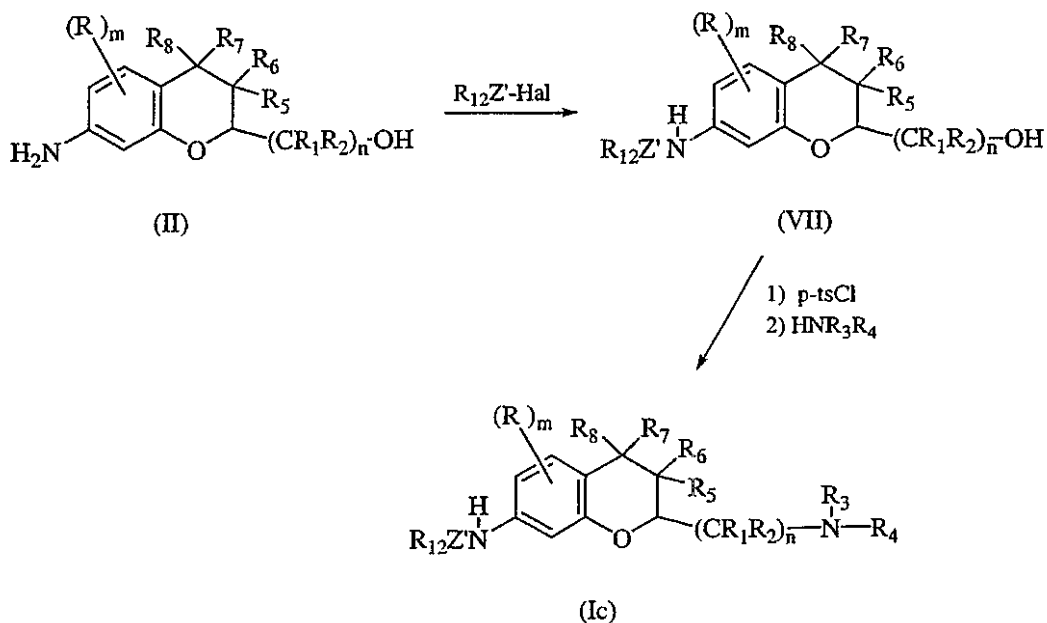
【 0 0 3 1 】

Y が NR_{11} , Z が CONH または CSNH である式 I で示される化合物 (Ic) は、式 II で示される化合物を適当なアシルまたはチオニルハライドと反応させて式 VII で示される中間化合物を得；式 VII で示される化合物のヒドロキシ部分を p - トルエンスルホニルクロリドで活性化し、次いで、該 O - トシル基をアミン HNR_3R_4 で置換することにより製造され得る。該反応をフローダイアグラム III に示す (ここで、Z' は CONH または CSNH を表し；Hal および p - t s c l は上記定義と同じである)。

【 0 0 3 2 】

【 化 8 】

フローダイヤグラム III



10

20

30

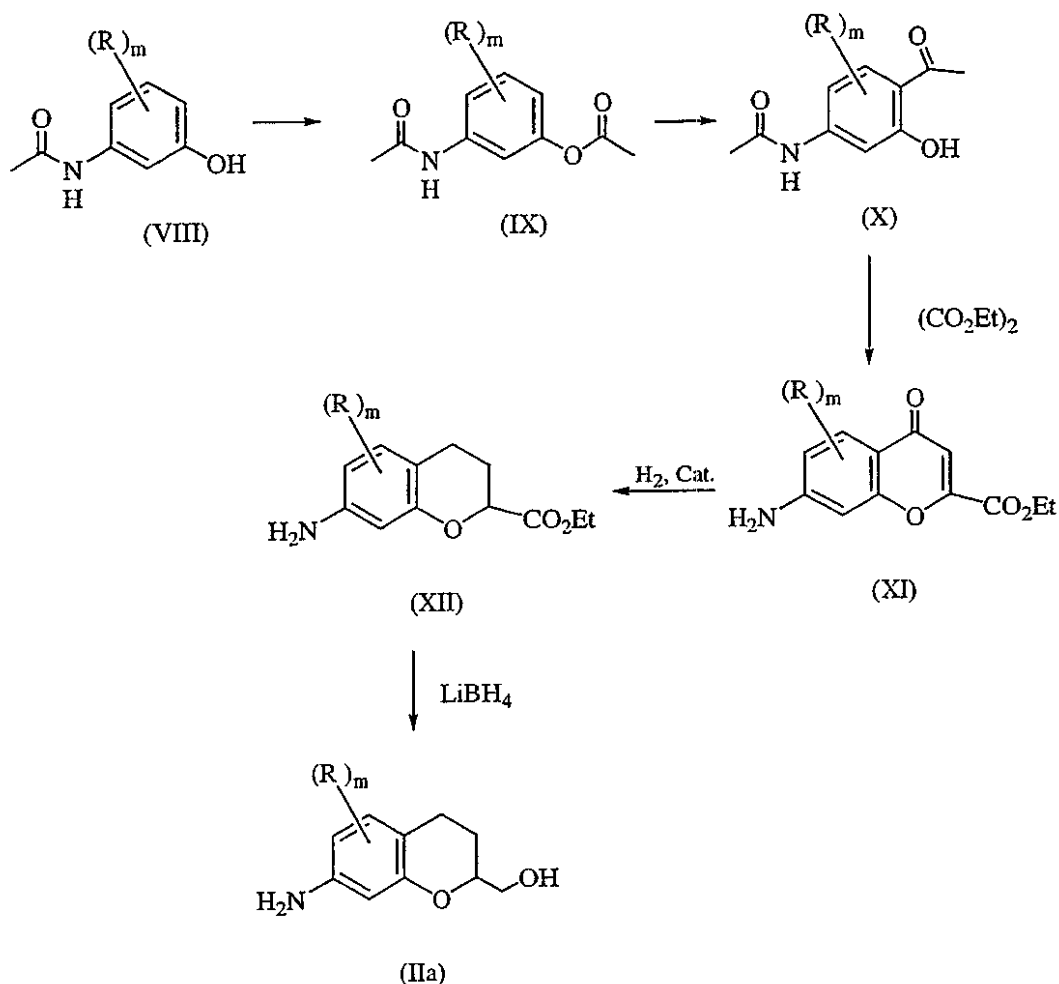
【 0 0 3 3 】

n が 1 であり、 R_1 および R_2 が H である式 I I で示される化合物 (I I a) は、式 V I I I で示される 3 - アセトアミドフェノールを O - アセチル化して式 I X で示されるジアセチル化化合物を得；該式 I X で示される化合物をフリース転位させて式 X で示される 4 - アセトアミド - 2 - ヒドロキシアセトフェノン进行形成し；式 X で示される化合物をシュウ酸ジエチルと反応させて式 X I で示される 7 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - カルボキシレートを得；接触水素添加により式 X I で示される化合物を還元して式 X I I で示される 7 - アミノクロマンエステルを得；さらに、式 X I I で示される化合物を還元して式 I I a で示される所望の 7 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル)クロマンを得ることにより製造され得る。該反応をフローダイヤグラム I V に示す (ここで、Et は C_2H_5 基を表す)。

【 0 0 3 4 】

【 化 9 】

フローダイアグラム IV



10

20

30

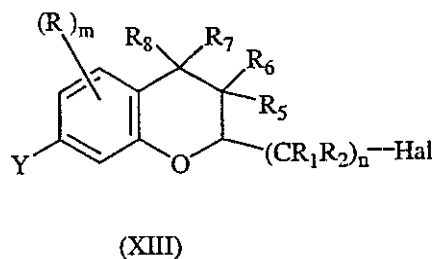
【 0 0 3 5 】

これらの方法および他の慣用的な方法を使用して、式 I で示される化合物は、容易に入手可能な出発物質から製造され得る。

【 0 0 3 6 】

本発明は、また、高温で、所望により、溶媒の存在下にて、式 X I I I

【 化 1 0 】



40

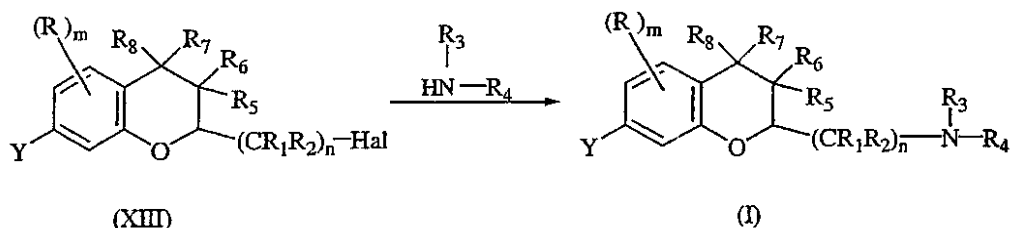
[式中、 Y 、 m 、 n 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は式 I についての定義と同じであり、 Hal は Cl 、 Br または I である]

で示される化合物をアミン HNR_3R_4 と反応させて所望の式 I で示される生成物を得ることを含む、式 I で示される化合物の好都合かつ有効な製造方法を提供する。該方法をフローダイアグラム V に示す。

【 0 0 3 7 】

50

【化 1 1】

フローダイヤグラム V

10

【0038】

本発明の方法で使用するのに適した高い反応温度は、約 30 から溶媒またはアミン $HN-R_3-R_4$ の還流温度までの範囲である。

適当な溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、トルエン、ジハロベンゼン、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドなどのようないずれもの非反応性の慣用の溶媒が挙げられる。

【0039】

有利には、式 I で示される本発明の化合物は、運動障害、気分障害、精神医学的障害、認知障害または神経変性障害などのような 5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥障害、不安、癲癇、鬱病、強迫神経障害、片頭痛、睡眠障害、摂食障害（例えば、食欲不振または病的飢餓）、統合失調症、記憶喪失または薬物乱用からの禁断に関連する障害など、または過敏性腸症候群のようなある種の胃腸障害の治療に用いることができる。したがって、本発明は、5-HT₆ 受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系（CNS）の障害の治療を必要とする患者におけるかかる治療方法であって、当該患者に上記式 I で示される化合物の治療上有効量を提供することを含む方法を提供することを含む方法を提供する。該化合物は、治療薬の投与を必要とする患者に、経口もしくは非経口投与により、または、治療薬の有効な投与方法であることが知られているいずれかの一般的な方法にて提供され得る。

20

【0040】

特定の CNS 障害の治療において提供される治療上有効量は、治療される特定の症状（複数可）、患者の大きさ、年齢および応答パターン、障害の重篤度および主治医の判断などに応じて様々であり得る。一般に、有効な 1 日経口投与量は約 0.01 ~ 1,000 mg/kg、好ましくは、約 0.5 ~ 500 mg/kg であってよく、有効な非経口投与量は約 0.1 ~ 100 mg/kg、好ましくは、約 0.5 ~ 50 mg/kg であってよい。

30

【0041】

実際に、本発明の化合物は、固体または液体形態の当該化合物またはその前駆体を、そのまま、または、1 種類またはそれ以上の慣用の医薬担体または賦形剤と組み合わせて投与することにより提供される。したがって、本発明は、医薬上許容される担体および上記式 I で示される化合物の有効量を含む医薬組成物を提供する。

40

【0042】

本発明の当該組成物における使用に適した固体担体としては、フレーバー剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、グライダント、圧縮助剤、結合剤、錠剤崩壊剤またはカプセル形成材料として作用し得る 1 つまたはそれ以上の物質が挙げられる。散剤において、担体は微細な式 I で示される化合物との混合物中にある微粉固体であり得る。錠剤において、式 I で示される化合物を必要な圧縮特性を有する担体と適当な割合で混合し、所望の形状および大きさに圧縮することができる。該散剤および錠剤は、式 I で示される化合物を 99 重量%まで含有することができる。本発明の組成物における使用に適した固体担体としては、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセル

50

ロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、低融点ワックスおよびイオン交換樹脂が挙げられる。

【0043】

液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤の調製に適した医薬上許容される液体担体を本発明の組成物において用いることができる。式 I で示される化合物は、水、有機溶媒または医薬上許容される油もしくは脂肪またはそれらの混合物のような医薬上許容される液体担体に溶解または懸濁することができる。該液体組成物は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味剤、フレーバー剤、懸濁化剤、濃稠化剤、着色剤、粘度調節剤、安定剤または湿度調節剤などのような他の適当な医薬添加剤を含有してもよい。経口および非経口投与に適した液体担体の例としては、水（特に、上記の添加剤、例えば、セルロース誘導体、好ましくは、カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含有している）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えば、グリコールを含む）またはそれらの誘導体、または油（例えば、精製ヤシ油および落花生油）が挙げられる。非経口投与用の担体は、オレイン酸エチルまたはミリスチン酸イソプロピルのような油性エステルであってもよい。

10

【0044】

無菌液剤または懸濁剤である本発明の組成物は、筋肉注射、腹腔内注射または皮下注射に適している。無菌液剤は、また、静脈内投与され得る。経口投与に適した本発明の組成物は、液体または固体のいずれの組成物形態であってもよい。

【0045】

さらに明瞭な理解のために、かつ、本発明をより明瞭に例示するために、その特定の実施例を以下に記載する。以下の実施例は単なる例示であり、如何なる場合も本発明の範囲および根本原理を制限すると解されるべきではない。

20

【0046】

他に記載しない限り、全ての部は重量部である。NMR および HPLC なる用語は、各々、核磁気共鳴および高速液体クロマトグラフィーを意味する。THF なる用語は、テトラヒドロフランを意味する。

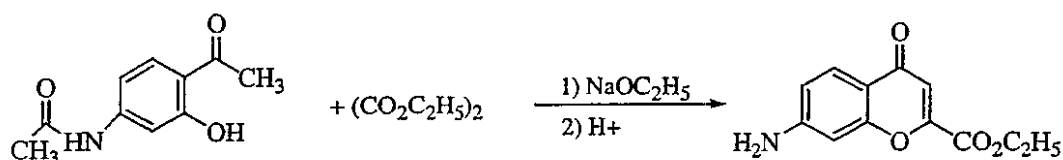
【0047】

実施例 1

7 - アミノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸エチルの製造

30

【化 1 2】



【0048】

N - (4 - アセチル - 3 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド (4.00 g、21 mmol) およびシュウ酸ジエチル (7.3 mL、54 mmol) の無水エタノール中溶液をナトリウムエトキシド (0.1 mol) の無水エタノール中溶液に滴下する。該混合物を還流温度で 1.5 時間加熱し、周囲温度に冷却し、水中に注ぎ、6 N HCl で pH 3 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、真空濃縮して油状残留物を得る。該残留物をエタノールに溶解し、濃 HCl で処理し、還流温度で一夜加熱し、0 に数時間冷却し、濾過する。濾過ケーキを乾燥させて、標記化合物を橙色の固体として得 (2.95 g、収率 61%、融点 195 ~ 198)、NMR および質量スペクトル分析により同定する。

40

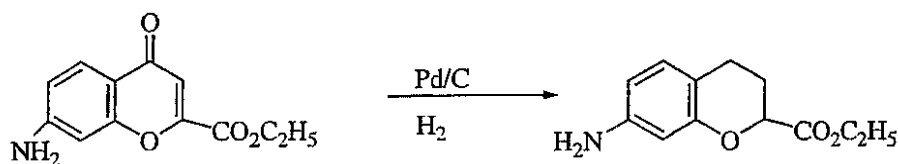
【0049】

実施例 2

7 - アミノ - 2 - クロマンカルボン酸エチルの製造

【化 1 3】

50



【0050】

7 - アミノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸エチル (1 . 0 0 g 、 4 . 3 m m o l) のエタノールおよび濃 H C l (5 m L) 中溶液を周囲温度で 7 2 時間 5 0 p s i にて 1 0 % P d / C (0 . 5 g) にて水素添加する。該反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮する。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、N a H C O ₃ 飽和水溶液で洗浄する。有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮して琥珀色の油状物として標記化合物を得 (0 . 8 5 g 、 収率 8 9 %) 、N M R および質量スペクトル分析により同定する。

【0051】

実施例 3

7 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル)クロマンの製造

【化 1 4】



【0052】

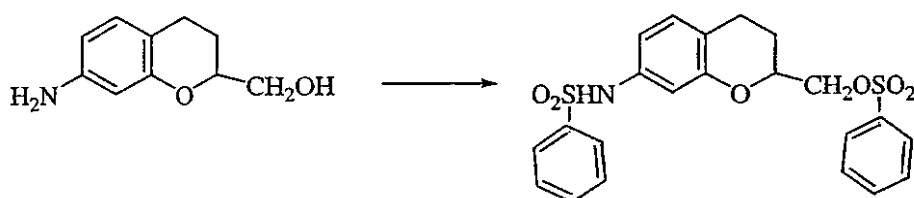
7 - アミノ - 2 - クロマンカルボン酸エチル (1 . 2 6 g 、 5 . 7 m m o l) の無水 T H F 中溶液を水素化ホウ素リチウム (T H F 中 2 M 、 1 3 . 7 m m o l) で滴下処理し、窒素下にて周囲温度で 4 時間攪拌し、メタノールでクエンチし、周囲温度で 1 時間攪拌し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。該抽出物を合わせ、M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮して標記化合物をほぼ無色の油状物として得 (0 . 9 g 、 収率 9 0 %) 、N M R および質量スペクトル分析により同定する。

【0053】

実施例 4

{ 7 - [(フェニルスルホニル)アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル } メチルベンゼンスルホネートの製造

【化 1 5】



【0054】

7 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル)クロマン (0 . 5 2 g 、 2 . 9 m m o l) のピリジン中溶液をフェニルスルホニルクロリド (0 . 8 1 m L 、 6 . 4 m m o l) のピリジン中溶液で処理し、周囲温度で 1 時間攪拌し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物をあわせ、食塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、真空濃縮する。得られた残留物をクロマトグラフィー処理して (シリカゲル、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1)) 、標記化合物をオフホワイト色の固体として得 (1 . 2 3 g 、 収率 9 2 %) 、N M R および質量スペクトル分析により同定する。

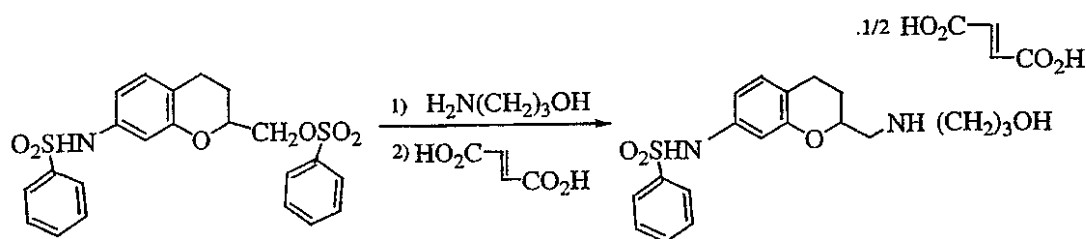
【0055】

実施例 5

N - { 2 - [(3 - ヒドロキシプロピルアミノ)メチル]クロマン - 7 - イル } ベンゼンスル

ホンアミド・半フマル酸塩の製造

【化 16】



10

【0056】

2 - (フェニルスルホニルオキシメチル) - 7 - (フェニルスルホンアミド)クロマン (0.59 g、1.2 mmol) および 3 - アミノ - 1 - プロパノール (0.92 mL、12 mmol) のピリジン中溶液を 100 で 1 時間攪拌し、周囲温度に冷却し、水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮する。得られた残留物をフマル酸のエタノール溶液で処理し、0 に冷却し、濾過する。濾過ケーキを乾燥させて標記生成物をオフホワイト色の固体として得 (0.054 g、融点 195 ~ 197)、NMR および質量スペクトル分析により同定する。

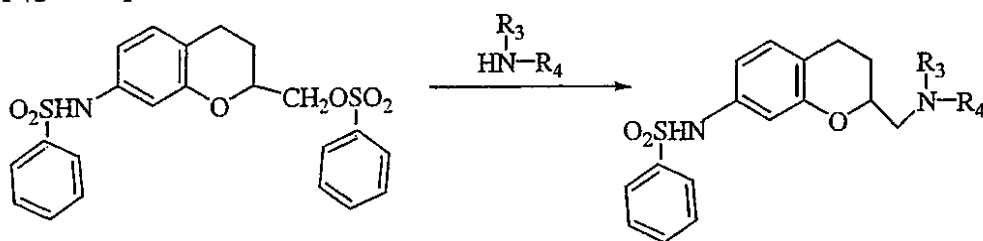
【0057】

実施例 6 ~ 30

20

2 - (置換アミノ) - 7 - (フェニルスルホンアミド)クロマンの製造

【化 17】



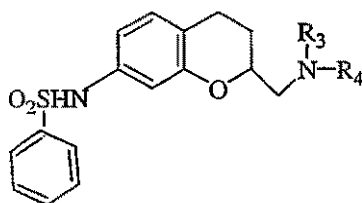
上記実施例 5 に記載した方法と実質的に同一の方法を使用し、適当なアミンを用いて、表 I に示される化合物を得、HPLC および質量スペクトル分析 (LCMS) により同定する。

30

【0058】

【表 1 - 1】

表 I



40

実施例
番号

R 3

R 4

LCMS¹
(M+H)

分

6

H

3-CH₃OC₆H₄CH₂-

439

3.96

7

H

n-C₄H₉OCH₂CH₂CH₂-

433

8.79

8

H

C₆H₅CH₂-

409

8.18

9

H

C₆H₅OCH₂CH₂CH₂-

453

9.18

10

H

1(R)-C₆H₅CH(CH₃)-

423

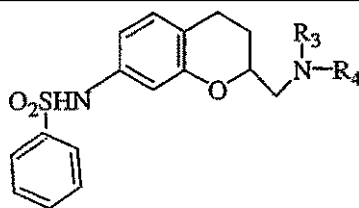
8.57

50

【 0 0 5 9 】

【 表 1 - 2 】

表 I の続き

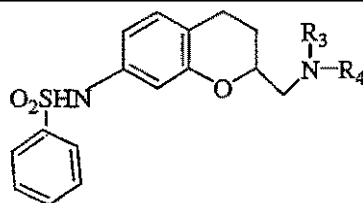


実施例 番号	R 3	R 4	LCMS ¹		
			(M+H)	分	
1 1	H	1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル	4 5 3	8. 3 8	10
1 2	H	ピリジン-3-イルメチル	4 1 0	6. 0 7	
1 3	H	2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル	4 3 5	8. 8 6	
1 4	H	1(S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)-	4 2 3	8. 7 6	
1 5	H	ピリジン-4-イルメチル	4 1 0	5. 4 4	
1 6	H	1(R)-C ₆ H ₅ CH(CH ₂ OH)-	4 3 9	8. 1 4	20
1 7	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(C ₆ H ₅)-	4 9 9	1 0. 1 6	
1 8	H	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂ OH)-	3 9 1	5. 9 0	
1 9	H	(CH ₃) ₂ CH-	3 6 1	6. 1 4	
2 0	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	4 5 1	8. 4 1	
2 1	H	1, 5-ジメチルヘキシル	4 3 1	8. 8 5	30
2 2	H	1-(R)-(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ CH(CH ₂ OH)-	4 1 9	7. 1 7	
2 3		-CH(C ₂ H ₄ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4 3 1	6. 3 1	
2 4		-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	4 1 5	7. 1 9	
2 5		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	3 8 9	5. 7 5	

【 0 0 6 0 】

【 表 1 - 3 】

表 I の続き



実施例 番号	R 3	R 4	LCMS ¹ (M+H)	分
26	-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -		405	6.33
27	H	1(R)-1-シクロヘキシルエチル	429	8.32

¹LCMS条件: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm × 150 mm, 5 μ; 35°Cのカラム, 注入2 μL; 溶媒A: 0.1% HCOOH/水; 溶媒B: 0.1% HCOOH/アセトニトリル; 勾配液: 0分: B 0%; 8.5分: B 100%; 8.6分: B 0%; 平衡: 4分, B 20%; 流速0.5 mL/分; 検出: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 100-1000; フラグメンター80 mV。

10

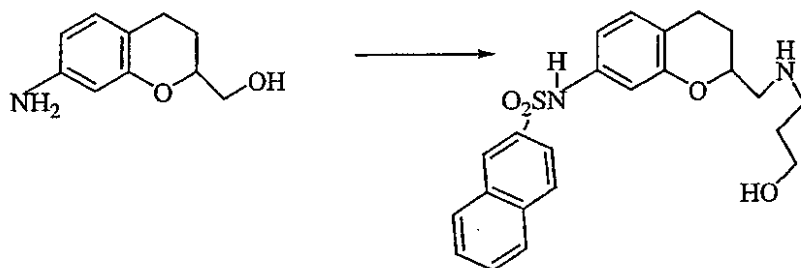
【0061】

20

実施例 28

N-(2-{[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル}-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)ナフタレン-2-スルホンアミドの製造

【化18】



30

【0062】

(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)メタノール(25 mg、140 μmol)のピリジン中溶液を周囲温度にて2-ナフタレンスルホニルクロリド(70 mg、308 μmol)で1時間処理し、3-アミノ-1-プロパノール(3 mmol、0.23 mL)で処理し、80 で3時間加熱し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLCにより精製して標記生成物を得る(M+H 427、保持時間7.92分)。

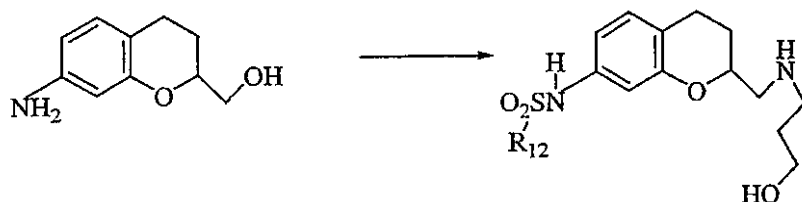
【0063】

40

実施例 29 ~ 31

[(3-ヒドロキシプロピル)アミノメチル-クロマン-7-イル]アリアルスルホンアミドの製造

【化19】



上記実施例 28 に記載した方法と実質的に同一の方法を使用し、適当なアリールスルホンクロリドを代わりに用いて、表 I I I に示される化合物を得、質量スペクトルおよび H P L C 分析 (L C M S) により同定する。

10

【 0 0 6 4 】

【 表 2 】

表 I I

実施例 番号	R 1 2	L C M S ¹	
		(M+H)	分
29	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	407	6.34
30	4-F-C ₆ H ₄ -	395	6.75
31	4-Cl-C ₆ H ₄ -	411	7.63

20

¹L C M S 条件: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm × 150 mm, 5 μ; 35 °C のカラム, 注入 2 μ L; 溶媒 A: 0.1 % H C O O H / 水; 溶媒 B: 0.1 % H C O O H / アセトニトリル; 勾配液: 0 分: B 0 %; 8.5 分: B 100 %; 8.6 分: B 0 %; 平衡: 4 分, B 20 %; 流速 0.5 mL / 分; 検出: 254 nm D A D; A P I - E S Scanning Mode Positive 100-1000; フラグメンター 80 m V。

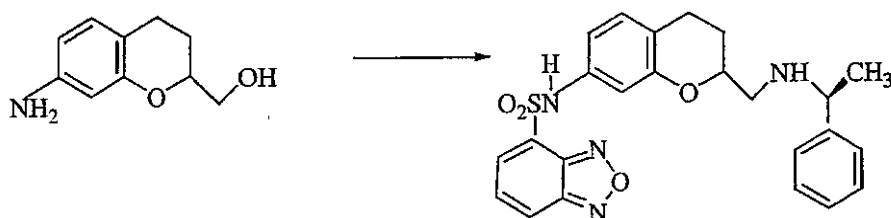
30

【 0 0 6 5 】

実施例 32

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル] アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル] - 2,1,3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンアミドの製造

【 化 20 】



40

【 0 0 6 6 】

(7 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メタノール (28.6 mg、160 μ m o l) のピリジン中溶液を周囲温度にて 2,1,3 - ベンゾオキサジアゾール - 4 - スルホンクロリド (39 mg、180 μ m o l) で処理し、1 時間攪拌し、フェニルスルホンクロリド (23 μ L、180 μ m o l) で処理し、周囲温度でさらに 1 時間攪拌し、(1 R) - 1 - フェニル - 1 - エタンアミン (1.6 m m o l、206 μ L) で処理し、100 °C に 2 時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を合わせ、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空濃縮する。得られた残留物を逆相分取 H P L

50

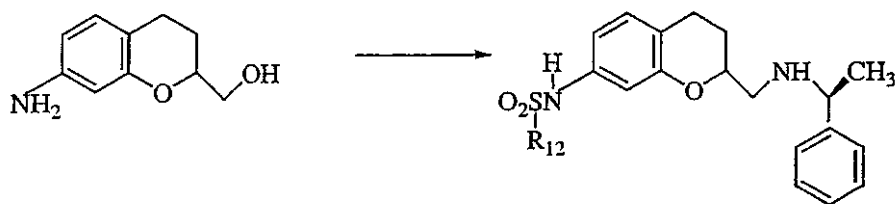
Cにより精製して標記生成物を得る(M+H 465、保持時間3.89分)。

【0067】

実施例33~34

[(IR)-1-(フェネチルアミノメチル)クロマン-7-イル]アリアルスルホンアミドの製造

【化21】



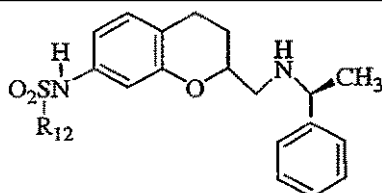
10

上記実施例32に記載した方法と実質的に同一の方法を使用し、適当なアリアルスルホンクロリドを代わりに用いて、表IIIに示される化合物を得、質量スペクトルおよびHPLC分析(LCMS)により同定する。

【0068】

【表3-1】

表III



20

実施例

番号

R12

LCMS¹

(M+H)

分

33

6-クロロイミダゾール[2,1-b][1,3]チアゾール-5-イル

503

3.88

34

5-ブロモ-2-チエニル

509

4.26

35

2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル

501

3.48

36

5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル

527

4.86

37

4-メチルフェニル

437

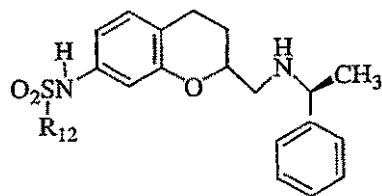
2.07

30

【0069】

【表3-2】

表 I I I の続き



実施例 番号	R 1 2	L C M S ¹	
		(M+H)	分
3 8	4-クロロフェニル	4 5 7	2. 0 6
3 9	4-メトキシフェニル	4 5 3	2. 1 4
4 0	4-トリフルオロメトキシフェニル	5 0 7	2. 2 1
4 1	1-ナフチル	4 7 3	2. 1 6
4 2	5-クロロチエン-2-イル	4 6 3	2. 1 4
4 3	4-トリフルオロメチルフェニル	4 9 1	2. 2 0
4 4	4-アミノフェニル	- -	- -

¹L C M S 条件: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm × 150 mm, 5 μ; 35℃のカラム, 注入 2 μL; 溶媒A: 0.1% HCOOH/水; 溶媒B: 0.1% HCOOH/アセトニトリル; 勾配液: 0分: B 0%; 8.5分: B 100%; 8.6分: B 0%; 平衡: 4分, B 20%; 流速 0.5 mL/分; 検出: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 100-1000; フラグメンター 80 mV。

10

20

30

40

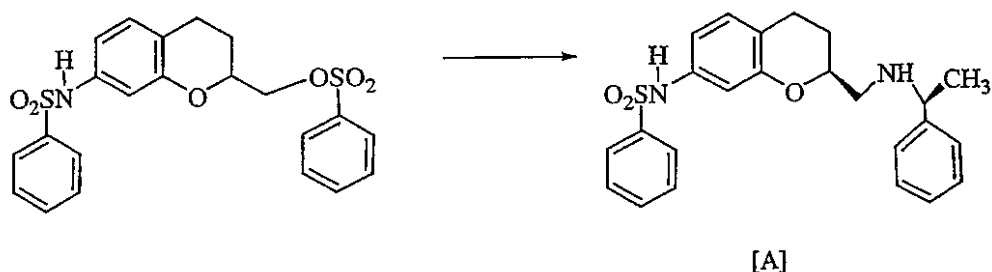
50

【 0 0 7 0 】

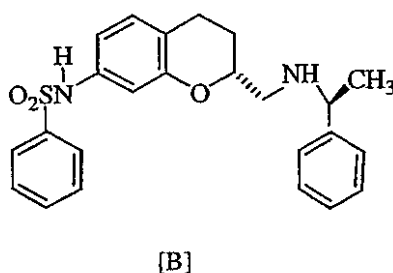
実施例 4 5

N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル - フェニルスルホンアミド [A] および N [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]フェニルスルホンアミド [B] の製造

【 化 2 2 】



+



【 0 0 7 1 】

{ 7 - [(フェニルスルホニル)アミノ] - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル }
メチルベンゼンスルホネート (0.64 g、1.3 mmol) および (1 R) - 1 - フェニル
- 1 - エタンアミン (1.0 mL、7.8 mmol) のピリジン中溶液を 100 で 1 時間
攪拌し、周囲温度に冷却し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する。抽出物を合わせ、
食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮して、遊離塩基を 2 種類のジアステレ
オマーの混合物として得る。該ジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィー (シリ
カゲル、酢酸エチル : クロロホルム (1 : 1)) により分取して、透明な油状物としての
標記化合物 [A] (78 mg、収率 28%、M + H 423) および透明な油状物として
の標記化合物 [B] (73 mg、収率 27%、M + H 423) を得る。

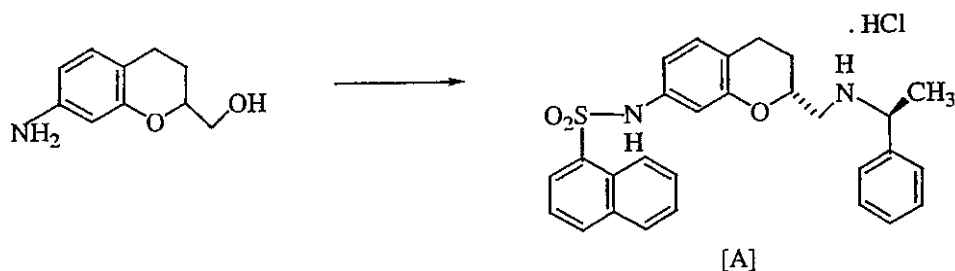
【 0072 】

10

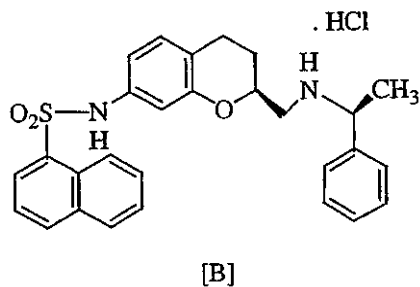
実施例 46

N - [(2 R) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ
- 2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド・塩酸塩 [A] および N
- [(2 S) - 2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ -
2 H - クロメン - 7 - イル]ナフタレン - 1 - スルホンアミド・塩酸塩 [B] の製造

【 化 23 】



20



30

【 0073 】

(7 - アミノ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル) メタノール (3.1 g ; 14
mmol) およびピリジン (5.7 mL ; 70 mmol) のジクロロエタン中溶液を周囲
温度にて 1 - ナフタレンスルホニルクロリド (7.1 mL ; 15.4 mmol) で 2 時間処
理し、ピリジン (5.7 mL ; 70 mmol) およびベンゼンスルホニルクロリド (7.1
mL ; 56 mmol) で処理し、60 で 2 時間攪拌し、希 HCl 水溶液中に注ぎ、酢酸
エチルで抽出する。抽出物を合わせ、希 HCl 水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およ
び食塩水で連続洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮する。得られた油状残留物を (1
R) - 1 - フェニル - 1 - エタンアミンで処理し、100 で 2 時間攪拌し、周囲温度に
冷却し、水とジクロロメタンとの間で分配させる。有機相を分取し、食塩水で洗浄し、N
a₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、遊離塩基を 2 種類のジアステレオマーの混合物とし
て得る。分取キラル HPLC (Chiralpak AS (25 × 2 cm)、ヘキサン :
エタノール (1 : 1)、12 mL / 分) によりジアステレオマーの分取を行い、透明な油
状物としての標記化合物 [A] (2.03 g ; 収率 61%) および透明な油状物としての
標記化合物 [B] (1.87 g ; 収率 56.6%) を得た。各試料を塩化水素のエーテル溶
液で処理して、オフホワイト色の非晶質粉末としての標記塩酸塩 [A] (融点 230 (分
解)、M + H 473) およびオフホワイト色の非晶質粉末としての標記塩酸塩 [B]

40

50

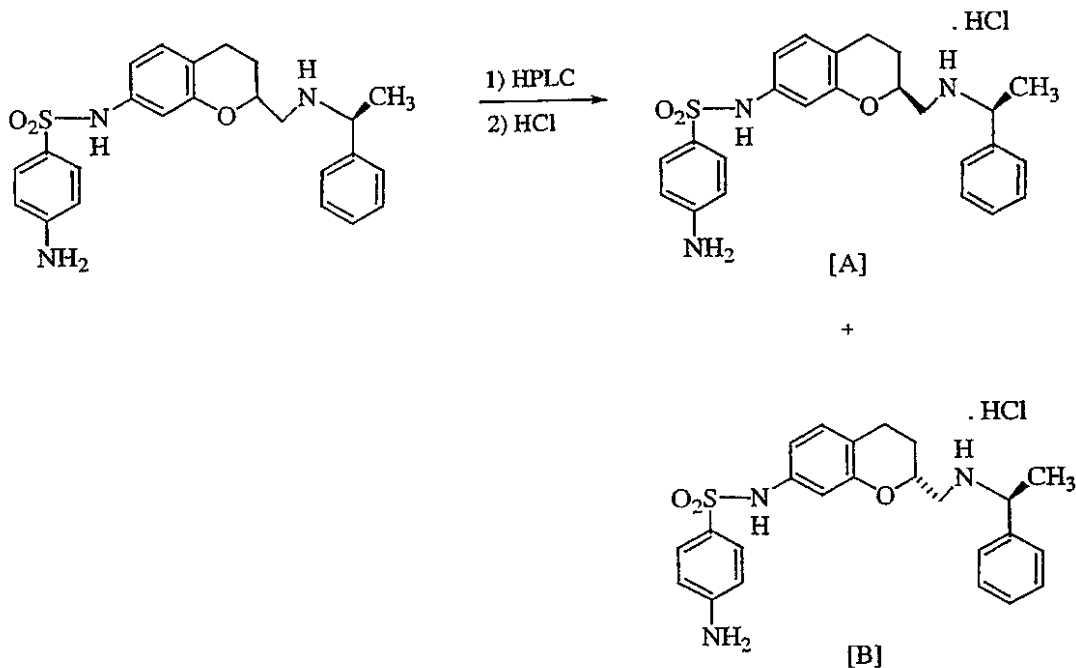
(融点 240 (分解)、M + H 473) を得た。

【0074】

実施例 47

4 - アミノ - N - [(2R) - 2 - ({[(1R) - 1 - フェニルエチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩 [A] および 4 - アミノ - N - [(2S) - 2 - ({[(1R) - 1 - フェニルエチル]アミノ}メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 7 - イル]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩 [B] の製造

【化 24】



10

20

【0075】

上記実施例 46 に記載した方法と実質的に同一の分取法および塩酸塩形成法を使用し、実施例 44 のラセミ化合物を使用して、標記生成物 [A] をオフホワイト色の非晶質粉末 (融点 208、M + H 438) として、および標記生成物 [B] をオフホワイト色の非晶質粉末 (融点 210、M + H 438) として得る。

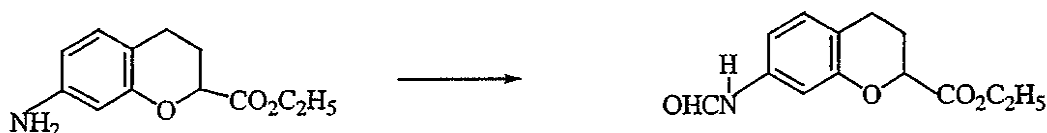
30

【0076】

実施例 48

7 - (ホルミルアミノ)クロマン - 2 - カルボン酸エチルの製造

【化 25】



40

【0077】

60 で 1.25 当量のギ酸および 1 当量の無水酢酸を 2 時間撹拌することにより混酸無水物を製造する。7 - アミノ - 2 - クロマンカルボン酸エチル (1.25 g; 5.6 mol) の THF 中溶液をトリエチルアミン (0.78 mL; 5.6 mol) および予め製造した混酸無水物 (1.6 mL) で処理し、周囲温度で 1 時間撹拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に注ぎ、エチルエーテルで抽出する。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮し、標記化合物を麦わら色の油状物として得 (1.4 g、100%)、NMR スペクトル分析により同定する。

【0078】

実施例 49

50

【 7 - (メチルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル】メタノールの製造
【化 2 6】



【 0 0 7 9 】

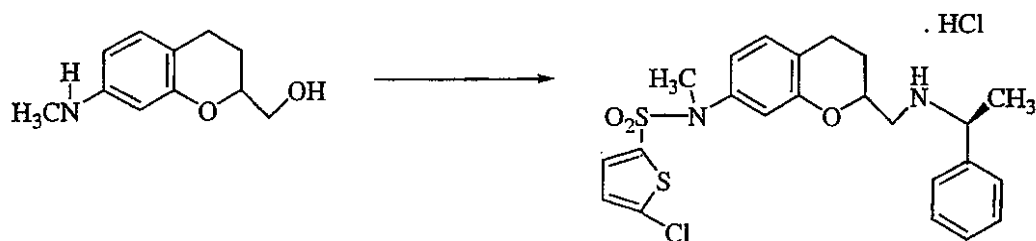
窒素下にて 7 - (ホルミルアミノ)クロマン - 2 - カルボン酸エチル (1 . 5 4 g ; 6 . 0 0 mmol) の無水 T H F 中溶液を水素化アルミニウムリチウムの T H F 中 1 M 溶液 (3 0 mL ; 3 0 mmol) で滴下処理し、周囲温度で 4 時間攪拌し、水の T H F 中 1 0 % 溶液でクエンチし、必要に応じて冷却して室温に維持し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物を麦わら色の油状物として得 (1 . 1 3 g ; 収率 9 8 %)、N M R スペクトル分析により同定する。

【 0 0 8 0 】

実施例 5 0

5 - クロロ - N - メチル - N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェニルエチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]チオフェン - 2 - スルホンアミド・塩酸塩の製造

【化 2 7】



【 0 0 8 1 】

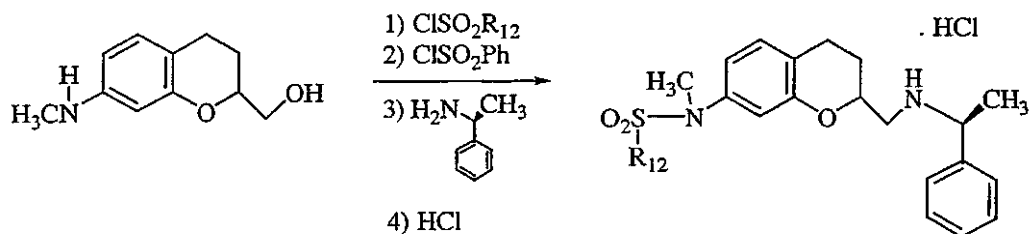
【 7 - (メチルアミノ) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル】メタノール (3 8 6 mg ; 2 . 0 0 mmol) およびピリジン (0 . 8 mL ; 1 0 mmol) のジクロロエタン中溶液を 5 - クロロチオフェン - 2 - スルホニルクロリド (4 7 7 mg、2 . 2 mmol) で処理し、周囲温度で 1 時間攪拌し、ピリジン (0 . 8 mL ; 1 0 mmol) およびベンゼンスルホニルクロリド (1 . 0 mL ; 8 mmol) で処理し、攪拌しながら 2 時間 6 0 で加熱し、水中に注ぎ、エチルエーテルで抽出する。合わせた抽出物を希 H C l 水溶液および重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で連続洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮する。得られた残留物を 1 0 0 にて攪拌しながら (1 R) - 1 - フェニル - 1 - エタナミン (2 . 6 mL ; 2 0 mmol) で 2 時間処理し、周囲温度に冷却し、水中に注ぎ、エチルエーテルで抽出する。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空濃縮する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン中 1 % メタノール) により精製して標記生成物の遊離塩基を透明な油状物として得 (5 2 5 mg、収率 5 5 %)。H C l のエーテル溶液で処理して、標記生成物を白色結晶粉末として得 (融点 2 3 6)、N M R および質量スペクトル分析により同定する。

【 0 0 8 2 】

実施例 5 1 ~ 5 6

N - [2 - ({ [(1 R) - 1 - フェネチル]アミノ } メチル) - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 7 - イル]アリアルスルホンアミド・H C l の製造

【化 2 8】



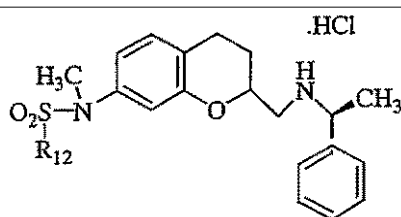
【 0 0 8 3 】

上記実施例 5 0 に記載した方法と実質的に同一の方法を使用し、適当なアリールスルホニルクロリドを使用して、表 I V に示される化合物を得、N M R および質量スペクトル分析により同定する。 10

【 0 0 8 4 】

【 表 4 】

表 I V



実施例
番号

R 1 2

融点
℃

5 1	2-ブロモフェニル	1 9 9 - 2 0 1
5 2	4-フルオロフェニル	2 0 8 - 2 1 0
5 3	4-クロロフェニル	1 9 8 - 2 0 1
5 4	3, 4-ジメトキシフェニル	2 2 9 - 2 3 0
5 5	1-ナフチル	2 4 5 - 2 4 6
5 6	4-アミノフェニル	2 0 0 (分解)

20

【 0 0 8 5 】

実施例 5 7

試験化合物の 5 - H T 6 結合親和性の比較評価

セロトニン 5 - H T 6 受容体に対する試験化合物の親和性を以下の方法で評価する。ヒトクローン化 5 - H T 6 受容体を発現している培養 H e l a 細胞を収集し、次いで、低速 (1 , 0 0 0 × g) で 1 0 . 0 分間遠心分離して培養培地を除去する。収集した細胞を、半分の容量の新鮮なリン酸緩衝生理食塩水に懸濁し、同速度で再度遠心分離する。この操作を反復する。次いで、回収した細胞を 1 0 倍量の 5 0 m M トリス・H C l (p H 7 . 4) および 0 . 5 m M E D T A 中にてホモジナイズする。ホモジネートを 4 0 , 0 0 0 × g にて 3 0 . 0 分間遠心分離し、沈殿物を回収する。得られたペレットを 1 0 倍量のトリス・H C l バッファーに再懸濁し、同速度で再度遠心分離する。最終ペレットを少量のトリス・H C l バッファーに懸濁し、容量 1 0 ~ 2 5 μ l のアリコート中の組織タンパク質含量を測定する。Lowry et al., J. Biol. Chem 193: 265 (1951) に記載されている方法に従って、タンパク質の測定における標準としてウシ血清アルブミンを用いた。懸濁した細胞膜の容量を調節して、組織タンパク質濃度を懸濁液 1 m l あたり 1 . 0 m g とする。調製した膜懸濁液 (1 0 倍濃縮) を容量 1 . 0 m l のアリコートにし、次なる結合実験にて用いるまで - 7 0 °C にて貯蔵する。 40

【 0 0 8 6 】

9 6 ウェルのマイクロタイタープレートフォーマットにて結合実験を総容量 2 0 0 μ l で行う。各ウェルに以下の混合液を添加する： 1 0 . 0 m M M g C l 2 および 0 . 5 m M E 30

D T A を含有する 5 0 m M トリス・H C l バッファー (p H 7 . 4) 中にて調製されるインキュベーションバッファー 8 0 . 0 μ l および 3 . 0 n M $[^3\text{H}]$ -L S D (S . A . 、 8 6 . 0 C i / m m o l 、 アマシャム・ライフ・サイエンス (Amersham life Science) より入手可能) 2 0 μ l 。漸増濃度の $[^3\text{H}]$ L S D を用いて飽和結合によって決定したヒトセロトニン 5 - H T 6 受容体における $[^3\text{H}]$ L S D の解離定数 K_D は 2 . 9 n M である。組織懸濁液 1 0 0 . 0 μ l を最後に添加して反応を開始する。1 0 . 0 μ M メチオテピンの存在下にて非特異的結合を測定する。試験化合物を容量 2 0 . 0 μ l 中にて添加する。

【 0 0 8 7 】

暗所にて室温で 1 2 0 分間反応を進行させ、その時点で結合リガンド - 受容体複合体を、Packard Filtermate (登録商標) 1 9 6 ハーベスターを用いて 9 6 ウェルのユニフィルタ
10
ー上にて濾取する。フィルターディスク上に捕獲された結合複合体を風乾し、次いで、各浅型ウェルに Microscint (登録商標) - 2 0 シンチラント 4 0 . 0 μ l を添加した後、光電子増倍管検出器 6 個を装着した Packard TopCount (登録商標) にて放射能を測定する。ユニフィルタープレートをヒートシールし、3 1 . 0 % のトリチウム効率で Packard TopCount (登録商標) にてカウントする。

【 0 0 8 8 】

5 - H T 6 受容体に対する特異的結合は、結合した総放射能から 1 0 . 0 μ M の非標識メチオテピンの存在下で結合した量を減じたものと定義する。種々の濃度の試験化合物の存在下での結合を、試験化合物の不在下での特異的結合の割合として表す。結果を試験化合物の l o g 濃度に対する l o g 結合 % としてプロットする。コンピューター支援プログラ
20
ム Prism (登録商標) を用いたデータポイントの非線形回帰分析により、試験化合物の $I C_{50}$ および K_i 値の両方が 9 5 % の信頼限界で得られた。データポイントの線形回帰直線をプロットし、それにより $I C_{50}$ 値を決定し、 K_i 値を以下の方程式：

$$K_i = I C_{50} / (1 + L / K_D)$$

(ここで、L は放射性リガンドの使用濃度であり、 K_D は受容体に対するリガンドの解離定数である；共に n M にて示す)
に基づいて決定する。

【 0 0 8 9 】

このアッセイを用いて以下の K_i 値を決定し、5 - H T 6 受容体への結合を示すことが知られている代表的な化合物により得られるこれらの値と比較する。データを以下の表 V に
30
示す。

【 0 0 9 0 】

【 表 5 - 1 】

表 V

試験化合物 (実施例番号)	5-HT ₆ 結合 K _i (nM)	
5	5	
6	4	
7	2	
8	2	
9	2	
10	1	
11	2	10
12	5	
13	7	
14	10	
15	17	
16	5	
17	84	
18	41	
19	16	
20	6	20
21	8	
22	3	
23	35	
24	72	
25	26	
26	9	
27	7	
28	5	
29	39	
30	49	30
31	11	
32	5	
33	3	
34	5	

【 0 0 9 1 】

【 表 5 - 2 】

表 V (続き)

試験化合物 (実施例番号)	5 - H T 6 結合 K _i (nM)
3 5	7
3 6	4 5
3 7	1 6
3 8	5
3 9	1 0
4 0	1 1
4 1	4
4 2	2
4 3	6
4 4	1
4 5 A	1
4 5 B	1 7
4 6 A	3 7
4 6 B	2
4 9 A	1
4 9 B	1 1
5 0	1
5 1	3
5 2	7
5 3	5
5 4	1 1
5 5	4
5 6	4

10

20

【 0 0 9 2 】

30

【 表 5 - 3 】

表 V (続き)

比較例	5 - H T 6 結合 K _i (nM)
クロザピン	6 . 0
ロキサピン	4 1 . 4
ブロモクリプチン	2 3 . 0
メチオデピン	8 . 3
ミアンセリン	4 4 . 2
オランザピン	1 9 . 5

40

【 0 0 9 3 】

上記結果からわかるように、本発明の化合物は 5 - H T 6 受容体に対して高度の親和性を有する。

【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
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/029238 A1

(51) International Patent Classification: C07D 311/58,
407/12, 405/12, 413/12, 409/12, 417/12, A61K 31/35 //
(C07D 407/12, 319:00, 311:00) (C07D 405/12, 311:02,
213:00) (C07D 413/12, 311:00, 271:00)

(21) International Application Number: PCT/US02/30955

(22) International Filing Date:
30 September 2002 (30.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/326,957 4 October 2001 (04.10.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors: GREENBLATT, Lynne, Padilla, 2 Northfield Court, Lambertville, NJ 08530 (US); KELLY, Michael, Gerard, 790 Sandoval Place, Thousand Oaks, CA 91360 (US).

(74) Agents: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law Dept., Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

(81) Designated States (national): AI, 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, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

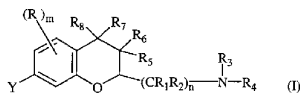
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

WO 03/029238 A1

(54) Title: CHROMAN DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS



(57) Abstract: The present invention provides a compound of formula (I) and the use thereof for the therapeutic treatment of disorders relating to or affected by the 5-HT6 receptor.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

CHROMAN DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

This invention relates to chroman derivatives as 5-hydroxytryptamine-6 ligands, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and to methods of treatment using them.

Various central nervous system disorders such as anxiety, depression, motor disorders, etc., are believed to involve a disturbance of the neurotransmitter 5-hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin. Serotonin is localized in the central and peripheral nervous systems and is known to affect many types of conditions including psychiatric disorders, motor activity, feeding behavior, sexual activity, and neuroendocrine regulation among others. The effects of serotonin are regulated by the various 5-HT receptor subtypes. Known 5-HT receptors include the 5-HT₁ family (e.g. 5-HT_{1A}), the 5-HT₂ family (e.g. 5-HT_{2A}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ subtypes.

The recently identified human 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT₆) receptor subtype has been cloned, and the extensive distribution of its mRNA has been reported. Highest levels of 5-HT₆ receptor mRNA have been observed in the olfactory tubercle, the striatum, nucleus accumbens, dentate gyrus and CA1, CA2 and CA3 regions of the hippocampus. Lower levels of 5-HT₆ receptor mRNA are seen in the granular layer of the cerebellum, several diencephalic nuclei, amygdala and in the cortex.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Northern blots have revealed that 5-HT₆ receptor mRNA appears to be exclusively present in the brain, with little evidence for its presence in peripheral tissues. The high affinity of a number of antipsychotic agents for the 5-HT₆ receptor, in addition to its mRNA localization in striatum, olfactory tubercle and nucleus accumbens suggests that some of the clinical actions of these compounds may be mediated through this receptor. Therefore, 5-HT₆ receptor ligands are believed to be of potential use in the treatment of certain CNS disorders such as anxiety, depression, epilepsy, obsessive compulsive disorders, attention deficit disorder, migraine, cognitive memory enhancement (e.g. for the treatment of Alzheimer's disease), sleep disorders, feeding disorders (e.g. anorexia and bulimia), panic attacks, withdrawal from drug abuse (e.g. cocaine, ethanol, nicotine and benzodiazepines), schizophrenia, or the like; or in the treatment of certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome.

Therefore, it is an object of this invention to provide compounds which are useful as therapeutic agents in the treatment of a variety of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor.

It is another object of this invention to provide therapeutic methods and pharmaceutical compositions useful for the treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor.

It is a feature of this invention that the compounds provided may also be used to further study and elucidate the 5-HT₆ receptor.

These and other objects and features of the invention will become more apparent by the detailed description set forth hereinbelow.

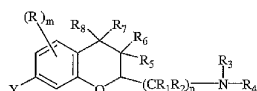
WO 03/029238

PCT/US02/30955

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a chroman compound of formula I

5



(I)

wherein

- Y is $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ or $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$;
 Z is SO_2 , CONH or CSNH ;
 R is halogen, CN , OR_{13} , CO_2R_{14} , $\text{CONR}_{15}\text{R}_{16}$, SO_2R_{17} , or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, phenyl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 and R_{11} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group;
 R_3 and R_4 are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or heterocyclylalkyl group each optionally substituted or R_3 and R_4 may be taken together with the atom to which they are attached to represent a 3-to 10-membered optionally substituted mono- or bicyclic ring system optionally containing one or two additional heteroatoms selected from N, O or S with the proviso that when R_{12} is an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl or aryl group then R_3 and R_4 must be other than an optionally substituted C_3 - C_6 cycloalkyl or cycloheteroalkyl group;
 m is 0 or an integer of 1, 2 or 3;
 n is an integer of 1, 2, 3 or 4;

WO 03/029238

PCT/US02/30955

x is 0 or an integer of 1 or 2;
 R_9 and R_{10} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 5 R_{11} and R_{12} are each independently a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_{11} is H, CO_2R_{13} or a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 10 R_{14} and R_{15} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; and
 R_{16} and R_{17} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group; or
 15 the stereoisomers thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides methods and compositions useful for the therapeutic treatment of
 20 central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

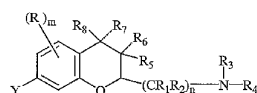
25 The 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT₆) receptor is one of the most recent receptors to be identified by molecular cloning. Its ability to bind a wide range of therapeutic compounds used in psychiatry, coupled with its intriguing distribution in the brain has stimulated significant
 30 interest in new compounds which are capable of interacting with or affecting said receptor. Significant efforts are being made to understand the possible role of the 5-HT₆ receptor in psychiatry, cognitive dysfunction, motor function and control, memory, mood and the like.
 35 To that end, compounds which demonstrate a binding

WO 03/029238

PCT/US02/30955

affinity for the 5-HT₆ receptor are earnestly sought both as an aid in the study of the 5-HT₆ receptor and as potential therapeutic agents in the treatment of central nervous system disorders, for example see C. Reavill and D. C. Rogers, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd.

Surprisingly, it has now been found that chroman derivatives of formula I demonstrate 5-HT₆ affinity. Advantageously, said chroman derivatives may be used as effective therapeutic agents for the treatment of central nervous system (CNS) disorders associated with or affected by the 5-HT₆ receptor. Accordingly, the present invention provides chroman derivatives of formula I



(I)

wherein

Y is SO₂NR₁₀R₁₀ or NR₁₁ZR₁₂;

Z is SO₂, CONH or CSNH;

R is halogen, CN, OR₁₃, CO₂R₁₄, CONR₁₅R₁₆, SO₂R₁₇, or a C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, cycloheteroalkyl, phenyl or heteroaryl group each optionally substituted;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₁₁ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₆alkyl group;

R₉ and R₁₀ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl or heterocyclylalkyl group each optionally substituted or R₉ and R₁₀ may be taken together with the atom to which they are attached to represent a 3-to 10-membered optionally substituted mono- or bicyclic ring system optionally containing one or two additional

WO 03/029238

PCT/US02/30955

heteroatoms selected from N, O or S with the proviso that when R_{12} is an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl or aryl group then R_3 and R_4 must be other than an optionally substituted C_1 - C_6 cycloalkyl or cycloheteroalkyl group;

5 m is 0 or an integer of 1, 2 or 3;
 n is an integer of 1, 2, 3 or 4;
 x is 0 or an integer of 1 or 2;
 R_3 and R_4 are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

10 R_{12} and R_{13} are each independently a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_{14} is H, CO_2R_{18} or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;

15 R_{16} and R_{18} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; and

20 R_{19} and R_{20} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group; or the stereoisomers thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The present invention also provides methods and compositions useful for the therapeutic treatment of central nervous system disorders related to or affected by the 5-HT₆ receptor.

As used in the specification and claims, the term

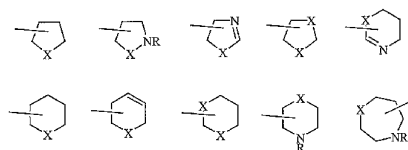
30 halogen designates Br, Cl, I or F. The term aryl includes aromatic hydrocarbon rings of 6-10 carbon atoms, e.g., phenyl or naphthyl. The term cycloheteroalkyl designates a C_3 - C_6 cycloalkyl ring system containing 1 or 2 heteroatoms, which may be the same or different, selected

35 from N, O or S and optionally containing one double bond.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Exemplary of the cycloheteroalkyl ring systems included in the term as designated herein are the following rings wherein X is NR, O or S.



5

Similarly, as used in the specification and claims, the term heteroaryl designates a C_5 - C_{10} aromatic ring system containing 1 or 2 heteroatoms, which may be the same or different, selected from N, O or S. Such heteroaryl ring systems include pyrrolyl, azolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolinyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzisoxazolyl or the like. The term

haloalkyl as used herein designates a C_nH_{2n+1} group having from one to $2n+1$ halogen atoms which may be the same or different and the term haloalkoxy as used herein designates an OC_nH_{2n+1} group having from one to $2n+1$ halogen atoms which may be the same or different.

In the specification and claims, when terms such as C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl, phenyl or heteroaryl are designated as being optionally substituted, the substituent groups which are optionally present may be one or more of those customarily employed in the development of pharmaceutical compounds or the modification of such compounds to influence their structure/activity, persistence, absorption, stability or other beneficial property. Specific examples of such substituents include halogen atoms, nitro, cyano,

WO 03/029238

PCT/US02/30955

thiocyanato, cyanato, hydroxyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyl, alkoxy carbonyl, carboxyl, alkanoyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, carbamoyl, alkylamido, optionally substituted phenyl, optionally substituted phenoxy, benzyl, benzyloxy, optionally substituted heteroaryl, heterocyclyl or cycloalkyl groups, preferably halogen atoms or lower alkyl groups. Typically, 0-3 substituents may be present. When any of the foregoing substituents represents or contains an alkyl substituent as a group or part of a group, (e.g., alkoxy, alkanoyl), this may be linear or branched and may contain up to 12, preferably up to 6, more preferably up to 4 carbon atoms.

Pharmaceutically acceptable salts may be any acid addition salt formed by a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable acid such as phosphoric, sulfuric, hydrochloric, hydrobromic, citric, maleic, malonic, mandelic, succinic, fumaric, acetic, lactic, nitric, sulfonic, p-toluene sulfonic, methane sulfonic acid or the like.

Compounds of the invention may exist as one or more stereoisomers. The various stereoisomers include enantiomers, diastereomers, atropisomers and geometric isomers. One skilled in the art will appreciate that one stereoisomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other stereoisomer(s) or when separated from the other stereoisomer(s). Additionally, the skilled artisan knows how to separate, enrich or selectively prepare said stereoisomers. Accordingly, the present invention comprises compounds of Formula I, the stereoisomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the invention may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active form.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

An example of m is 0. An example of n is 1.

Examples of R₁ and R₂ are hydrogen.

5

Examples of R₃ and R₄ are independently hydrogen and optionally substituted C₁-C₆ alkyl, e.g., wherein the optional substituent(s) is(are) selected from one or more of the substituents defined hereinabove such as the following: hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, phenyl, pyridyl, benzodioxanyl, phenoxy, benzyloxy, and where any phenyl moiety in any of the aforesaid substituents may be substituted by halogen, hydroxy, nitro, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy;

10

or R₃ and R₄ together with the nitrogen to which they are attached represent optionally substituted six membered ring, e.g., thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidinyl, where the optional substituents are for selected from for example C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ hydroxyalkyl.

15

Other examples of R₃ and R₄ are independently C₃-C₆ membered cycloalkyl which may may be fused to benzene, e.g., 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl.

20

Examples of R₅ and R₁₁ are each hydrogen and C₁-C₆ alkyl, e.g., methyl.

25

Examples of R₆ and R₁₂ are each optionally substituted aryl such as phenyl or naphthyl and optionally substituted heteroaryl such as thienyl (such as thien-2-yl), thiazolyl (such as thiazol-5-yl), imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, benzo-thiophene and benzoxadiazolyl (such as benzoxadiazol-4-yl); in all of which the optional substituent is selected from one or more (e.g.,

30

35

WO 03/029238

PCT/US02/30955

1-3) of the following, the same or different: C₁-C₆ alkyl, halo, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoylamino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino.

5

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein Z is SO₂. Also preferred are those compounds of formula I wherein R₁₀ and R₁₂ are each independently an aryl or heteroaryl group each optionally substituted. Another group of preferred compounds of formula I are those compounds wherein n is 1 and m is 0.

More preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein Z is SO₂ and R₁₀ and R₁₂ are each independently an aryl or heteroaryl group each optionally substituted. Another group of more preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein Y is NR₁₁ZR₁₂; Z is SO₂; n is 1; and m is 0. Further more preferred compounds of formula I are those compounds wherein Z is SO₂; R₄, R₆, R₈, and R₉ are H; and R₁₁ is H or CH₃.

Among the preferred compounds of the invention are:
N-{2-[(3-Hydroxy-propylamino)-methyl]-chroman-7-yl}-benzenesulfonamide;
25 N-{2-[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-{2-[(3-butoxypropyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-{2-[(benzylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
30 N-{2-[(3-phenoxypropyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-{2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- N-(2-({(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
5 N-(2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(1S)-1-phenylethyl}amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-(2-({(pyridin-4-ylmethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
10 N-(2-({(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl}amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-(2-({(1,2-diphenylethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
15 N-(2-({(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({isopropylamino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(1-methyl-3-phenylpropyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
20 N-(2-({(1,5-dimethylhexyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(1R)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl}amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
25 N-(2-([2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-[(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
30 N-(2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(1R)-1-cyclohexylethyl}amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- N-(2-({(3-hydroxypropyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)naphthalene-2-sulfonamide;
N-(2-({(3-hydroxypropyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide;
5 4-fluoro-N-(2-({(3-hydroxypropyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
4-chloro-N-(2-({(3-hydroxypropyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
N-(2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide;
10 6-chloro-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonamide;
5-bromo-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-2-thiophenesulfonamide;
15 N-[4-methyl-5-({2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)amino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2-yl]acetamide;
5-chloro-3-methyl-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide;
20 N-[(2R)-2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-[(2S)-2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
25 4-methyl-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-chloro-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-methoxy-N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
30 N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-4-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;
N-[2-({(1R)-1-phenylethyl)amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
35

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- 5-chloro-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]thiophene-2-sulfonamide;
 N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;
- 5 5-chloro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]thiophene-2-sulfonamide;
- 4-amino-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 10 2-bromo-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 4-fluoro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 4-chloro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 15 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
- 20 4-amino-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-[(2R)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
- N-[(2S)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
- 25 4-amino-N-[(2R)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 4-amino-N-[(2S)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide; or
- 30 the stereoisomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

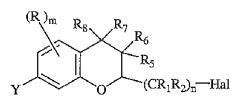
This invention also provides a process for preparing the compounds of the invention, which process comprises

35 one of the following:

WO 03/029238

PCT/US02/30955

a) reacting a compound of formula XIII



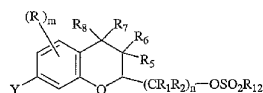
(XIII)

5

wherein Y, m, n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined herein and Hal is Cl, Br or I with an amine, HNR₃R₄, to give the desired product of formula I; or

10

b) reacting a compound of formula IIIa



(IIIa)

15

wherein Y, m, n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined herein and OSO₂R₁₂ is an organic sulphonyl leaving group where R₂₀ is an organic moiety (e.g., OZR₁₂ as defined herein, especially phenylsulphonyloxy or tosyloxy) with an

20

c) isolating a stereoisomeric form of a compound of formula (I) from a mixture thereof; or

25

WO 03/029238

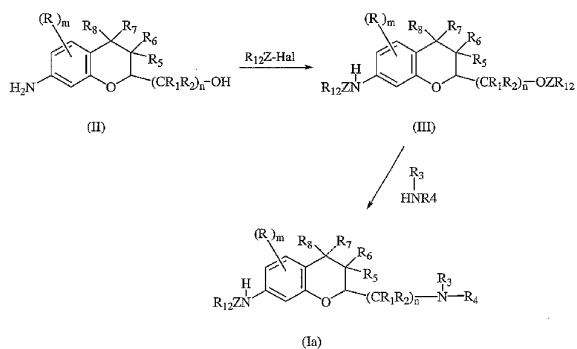
PCT/US02/30955

d) converting a basic compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt thereof

5 Compounds of the invention may conveniently be prepared using conventional synthetic methods and, if required, standard separation and isolation techniques. For example, compounds of formula I wherein Y is $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$; Z is SO_2 ; and R_{11} is H (Ia) may be prepared from the
10 appropriately substituted 7-amino-2-(hydroxyalkyl)chroman of formula II by reacting said formula II chroman with a sulfonyl halide, $\text{R}_{12}\text{Z-Hal}$ to give the intermediate of formula III and reacting said formula III intermediate with an amine, HNR_1R_2 , to give the desired compound of
15 formula Ia. The reaction is shown in flow diagram I wherein Hal is Cl, Br or I.

WO 03/029238

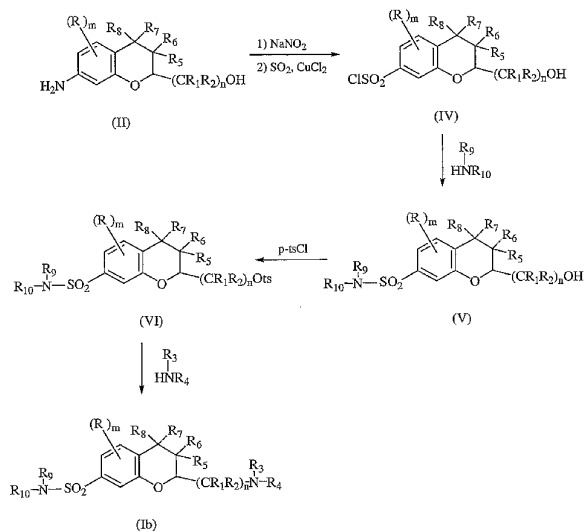
PCT/US02/30955

Flow Diagram I

- 5 Compounds of formula I wherein Y is $SO_2NR_9R_{10}$ (Ib) may be prepared by reacting a 7-amino-2-(hydroxyalkyl)-chroman of formula II with sodium nitrite to form the corresponding 7-diazo intermediate; displacing the diazo group with SO_2 in the presence of $CuCl_2$ to give the
- 10 sulfonyl chloride of formula IV; reacting said formula IV sulfonyl chloride with an amine, HNR_9R_{10} to give the corresponding chromansulfonamide of formula V; activating the hydroxy moiety of the formula V compound with p-toluenesulfonyl chloride to give the compound of formula
- 15 VI; and displacing the O-tosyl group with an amine, HNR_9R_{10} . The reaction sequence is shown in flow diagram II wherein p-tsCl represents p-toluenesulfonyl chloride.

WO 03/029238

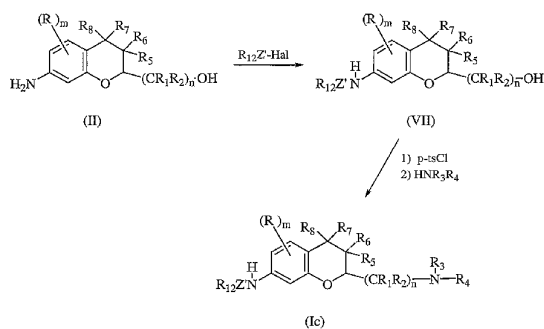
PCT/US02/30955

Flow Diagram II

- 5 Compounds of formula I wherein Y is $NR_{11}ZR_{12}$ and Z is $CONH$ or $CSNH$ (Ic) may be prepared by reacting a compound of formula II with the appropriate acyl or thionyl halide to give the intermediate compound of formula VII;
- 10 activating the hydroxy moiety of the formula VII compound with p-toluenesulfonyl chloride and subsequently displacing the O-tosyl group with an amine, HNR_4R_4 . The reaction sequence is shown in flow diagram III wherein Z' represents $CONH$ or $CSNH$; and the terms Hal and p-tsCl are defined hereinabove.

WO 03/029238

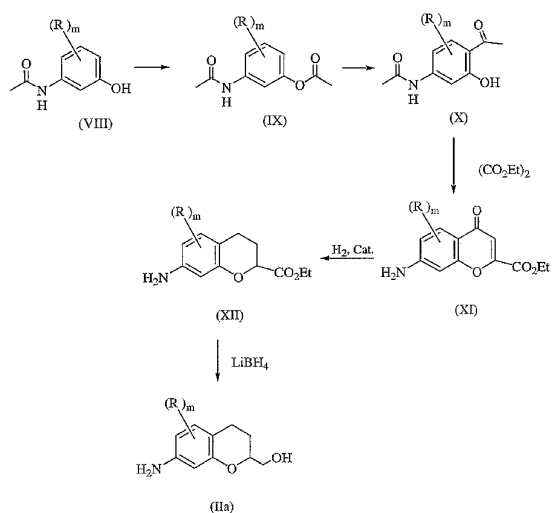
PCT/US02/30955

Flow Diagram III

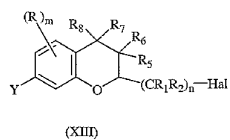
- 5 Compounds of formula II wherein n is 1 and R_1 and R_2 are H (IIa) may be prepared by O-acetylating a 3-acetamidophenol of formula VIII to give the diacetylated compound of formula IX; subjecting said formula IX compound to a Fries rearrangement to form the 4-acetamido-2-hydroxyacetophenone of formula X; reacting
- 10 the formula X compound with diethyl oxalate to give the 7-amino-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylate of formula XI; reducing the formula XI compound via catalytic hydrogenation to give the 7-aminochroman ester of formula
- 15 XII; and further reducing said formula XII ester to give the desired 7-amino-2-(hydroxymethyl)chroman of formula IIa. The reaction sequence is illustrated in flow diagram IV wherein Et represents a C_2H_5 group.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Flow Diagram IV

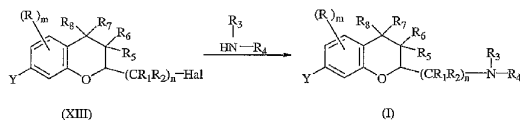
Using these and other conventional methods,
 5 compounds of formula I may be prepared from readily
 available starting materials.
 The present invention also provides a convenient and
 effective process for the preparation of a compound of
 formula I which comprises reacting a compound of formula
 10 XIII



WO 03/029238

PCT/US02/30955

wherein Y, m, n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined for formula I and Hal is Cl, Br or I with an amine, HNR₃R₄, at an elevated temperature optionally in the presence of a solvent to give the desired formula I product. The process is illustrated in flow diagram V.

Flow Diagram V

10

Elevated reaction temperatures suitable for use in the process of the invention range from about 30°C to the reflux temperature of the solvent or the amine, HNR₃R₄.

Suitable solvents include any non-reactive conventional solvent such as acetonitrile, ethyl acetate, diethyl ether, tetrahydrofuran, methylene chloride, toluene, dihalobenzene, dimethylsulfoxide, dimethyl formamide, or the like.

Advantageously, the inventive compound of formula I may be utilized in the treatment of central nervous system disorders relating to or affected by the 5-HT₆ receptor such as motor, mood, psychiatric, cognitive, neurodegenerative, or the like disorders; for example, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, attention deficit disorder, anxiety, epilepsy, depression, obsessive compulsive disorder, migraine, sleep disorders, feeding disorders (such as anorexia or bulimia), schizophrenia, memory loss, disorders associated with withdrawal from drug abuse, or the like or certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome. Accordingly, the present invention provides a

WO 03/029238

PCT/US02/30955

method for the treatment of a disorder of the central nervous system (CNS) related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which comprises providing said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as described hereinabove. The compounds may be provided by oral or parenteral administration or in any common manner known to be an effective administration of a therapeutic agent to a patient in need thereof.

The therapeutically effective amount provided in the treatment of a specific CNS disorder may vary according to the specific condition(s) being treated, the size, age and response pattern of the patient, the severity of the disorder, the judgment of the attending physician and the like. In general, effective amounts for daily oral administration may be about 0.01 to 1,000 mg/kg, preferably about 0.5 to 500 mg/kg and effective amounts for parenteral administration may be about 0.1 to 100 mg/kg, preferably about 0.5 to 50 mg/kg.

In actual practice, the compounds of the invention are provided by administering the compound or a precursor thereof in a solid or liquid form, either neat or in combination with one or more conventional pharmaceutical carriers or excipients. Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as described hereinabove.

Solid carriers suitable for use in the composition of the invention include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aides, binders, tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. In powders, the carrier may be a finely divided solid which is in admixture with a finely divided

WO 03/029238

PCT/US02/30955

compound of formula I. In tablets, the formula I compound may be mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. Said powders
5 and tablets may contain up to 99% by weight of the formula I compound. Solid carriers suitable for use in the composition of the invention include calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose,
10 sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins.

Any pharmaceutically acceptable liquid carrier suitable for preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs may be employed in the composition of
15 the invention. Compounds of formula I may be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, or a pharmaceutically acceptable oil or fat, or a mixture thereof. Said liquid composition may contain other
20 suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, coloring agents, viscosity regulators, stabilizers, osmo-regulators, or the like. Examples of liquid carriers
25 suitable for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g., cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) or their
30 derivatives, or oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier may also be an oily ester such as ethyl oleate or isopropyl myristate.

Compositions of the invention which are sterile
35 solutions or suspensions are suitable for intramuscular,

WO 03/029238

PCT/US02/30955

9

intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions may also be administered intravenously. Inventive compositions suitable for oral administration may be in either liquid or solid composition form.

5 For a more clear understanding, and in order to illustrate the invention more clearly, specific examples thereof are set forth hereinbelow. The following examples are merely illustrative and are not to be understood as limiting the scope and underlying
10 principles of the invention in any way.

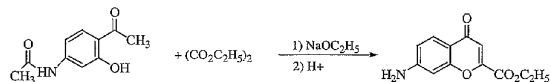
Unless otherwise stated, all parts are parts by weight. The terms NMR and HPLC designate nuclear magnetic resonance and high performance liquid chromatography, respectively. The term THF designates
15 tetrahydrofuran.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 1**Preparation of Ethyl 7-Amino-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate**

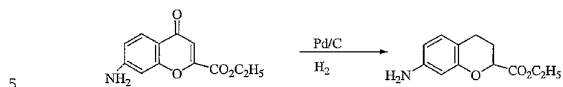
5



A solution of N-(4-acetyl-3-hydroxyphenyl)acetamide (4.00 g., 21 mmol) and diethyl oxalate (7.3 mL, 54 mmol) in absolute ethanol is added dropwise to a solution of sodium ethoxide (0.1 mol) in absolute ethanol. The mixture is heated at reflux temperature for 1.5 h, cooled to ambient temperature, poured into water, acidified to pH 3 with 6N HCl and extracted with ethyl acetate. The extracts are combined and concentrated *in vacuo* to afford an oily residue. The residue is dissolved in ethanol, treated with concentrated HCl, heated at reflux temperature overnight, cooled to 0°C for several hours and filtered. The filtercake is dried to afford the title compound as an orange solid, 2.95 g (61% yield), mp 195°-198°C, identified by NMR and mass spectral analyses.

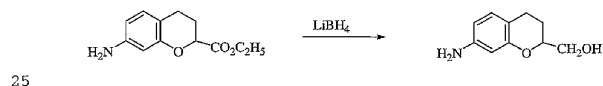
WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 2**Preparation of Ethyl 7-Amino-2-chromancarboxylate**

A solution of ethyl 7-amino-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (1.00 g, 4.3 mmol) in ethanol and concentrated HCl (5 mL) is hydrogenated over 10% Pd/C (0.5 g) at 50 psi for 72 h at ambient temperature. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The resultant residue is dissolved in ethyl acetate and washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic phase is dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford the title compound as an amber oil, 0.85 g (89% yield), identified by NMR and mass spectral analyses.

20

EXAMPLE 3**Preparation of 7-Amino-2-(hydroxymethyl)chroman**

A solution of ethyl 7-amino-2-chromancarboxylate (1.26 g, 5.7 mmol) in anhydrous THF is treated dropwise with lithium borohydride (2.0 M in THF, 13.7 mmol), stirred under nitrogen at ambient temperatures for 4 h, quenched with methanol, stirred at ambient temperatures for 1 h, poured into water, extracted with ethyl acetate.

WO 03/029238

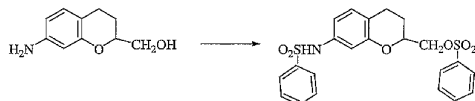
PCT/US02/30955

The extracts are combined, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a nearly colorless oil, 0.9 g (90% yield), identified by NMR and mass spectral analyses.

5

EXAMPLE 4

10 **Preparation of (7-[(Phenylsulfonyl)amino]-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methylbenzenesulfonate**



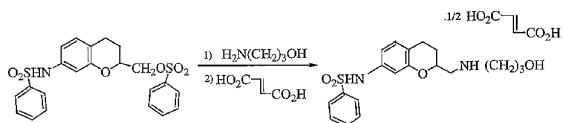
A solution of (7-amino-2-(hydroxymethyl)chroman
 15 (0.52 g, 2.9 mmol) in pyridine is treated with a solution of phenylsulfonyl chloride (0.81 mL, 6.4 mmol) in pyridine, stirred at ambient temperature for 1 h, poured into water and extracted with ethyl acetate. The extracts are combined, washed with brine, dried over MgSO_4 ,
 20 and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is chromatographed (silica gel, ethyl acetate:hexane 1:1) to afford the title product as an off-white solid, 1.23 g (92% yield), identified by NMR and mass spectral analyses.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 5**Preparation of N-(2-[(3-Hydroxypropylamino)-methyl]chroman-7-yl)benzenesulfonamide Hemifumarate salt**

5



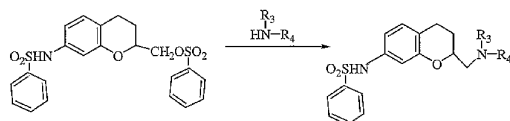
A solution of 2-(phenylsulfonyloxymethyl)-7-(phenylsulfonamido)chroman (0.59 g, 1.2 mmol and 3-amino-1-propanol (0.92 mL, 12 mmol) in pyridine is stirred at 100°C for 1 h, cooled to ambient temperatures, diluted with water and extracted with methylene chloride. The extracts are combined, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is treated with an ethanolic solution of fumaric acid, cooled to 0°C and filtered. The filtercake is dried to afford the title product as an off-white solid, 0.054 g, mp 195-197°C, identified by NMR and mass spectral analyses.

WO 03/029238

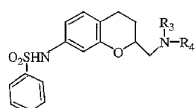
PCT/US02/30955

EXAMPLES 6-30**Preparation of 2-(Substituted-amino)-7-(phenyl-sulfonamido)chroman**

5



Using essentially the same procedure described in Example 5 hereinabove and employing the appropriate amine, the compounds shown in Table I are obtained and
10 identified by HPLC and mass spectral analyses (LCMS).

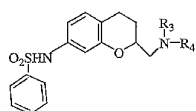
Table I

Example No.	R3	R4	LCMS ¹	
			(M+H)	min.
6	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	439	3.96
7	H	nC ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	433	8.79
8	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	409	8.18
9	H	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	453	9.18
10	H	1 (R)-C ₆ H ₅ CH (CH ₃)-	423	8.57

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table I, cont'd

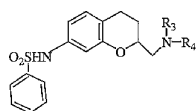


Example No.	R3	R4	LCMS ²	
			(M+H)	min.
11	H	1,3-benzodioxol-5-ylmethyl	453	8.38
12	H	pyridin-3-ylmethyl	410	6.07
13	H	2,3-dihydro-1H-inden-1-yl	435	8.86
14	H	1(S)-C ₆ H ₅ CH(CH ₃)-	423	8.76
15	H	pyridin-4-ylmethyl	410	5.44
16	H	1(R)-C ₆ H ₅ CH(CH ₂ OH)-	439	8.14
17	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(C ₆ H ₅)-	499	10.16
18	H	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂ OH)-	391	5.90
19	H	(CH ₃) ₂ CH-	361	6.14
20	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	451	8.41
21	H	1,5-dimethylhexyl	431	8.85
22	H	1-(R)-(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ CH(CH ₂ OH)-	419	7.17
23		-CH(C ₆ H ₅ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	431	6.31
24		-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	415	7.19
25		-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	389	5.75

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table I, cont'd



Example No.	R3	R4	LCMS ¹	
			(M+H)	min.
26	-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -		405	6.33
27	H	1(R)-1-cyclohexylethyl	429	8.32

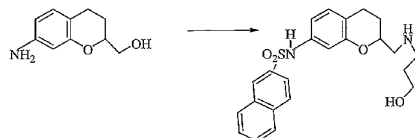
- 5 ¹LCMS conditions: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm x 150 mm, 5 μ ; column at 35°C, 2 μ L injection; Solvent A: 0.1% HCOOH/water; Solvent B: 0.1% HCOOH/acetonitrile; Gradient: Time 0 min.: 0% B; 8.5 min.: 100% B; 8.6 min: 0% B; Equilibration: 4 min, 20% B;
- 10 Flow rate 0.5 mL/min; Detection: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 100-1000; Fragmentor 80 mV.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 28**Preparation of N-(2-((3-Hydroxypropyl)amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

5



A solution of (7-amino-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methanol (25 mg, 140 μ mol) in pyridine is treated with 2-naphthalenesulfonylchloride (70 mg, 308 μ mol) at ambient temperature for 1 h, treated with 3-amino-1-propanol (3 mmol, 0.23 mL), heated at 80°C for 3 h, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The extracts are combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is purified by reverse phase preparative HPLC to give the title product, M+H 427, retention time 7.92 min.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLES 29-31**Preparation of [(3-Hydroxypropyl)aminomethyl-chroman-7-yl]arylsulfonamide**

5

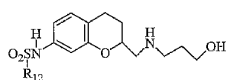


Using essentially the same procedure described in Example 28, hereinabove and substituting the appropriate arylsulfonyl chloride, the compounds shown in Table III are obtained and identified by mass spectral and HPLC analyses (LCMS).

10

Table II

15



Example Number	R12	LCMS ¹	
		(M+H)	min.
29	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	407	6.34
30	4-F-C ₆ H ₄ -	395	6.75
31	4-Cl-C ₆ H ₄ -	411	7.63

¹LCMS conditions: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm x 150 mm, 5 μ ; column at 35°C, 2 μ L injection; Solvent A: 0.1% HCOOH/water; Solvent B: 0.1% HCOOH/acetonitrile; Gradient: Time 0 min.: 0% B; 8.5 min.: 100% B; 8.6 min: 0% B; Equilibration: 4 min, 20% B; Flow rate 0.5 mL/min; Detection: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 100-1000; Fragmentor 80 mV.

20

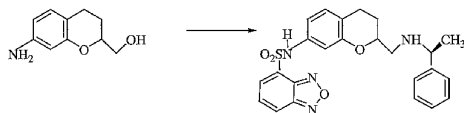
25

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 32

5 **Preparation of N-[2-(((1R)-1-Phenylethylamino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide**



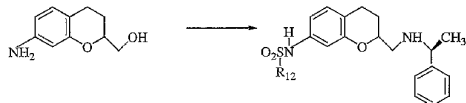
10 A solution of (7-amino-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methanol (28.6 mg, 160 μ mol) in pyridine is treated with 2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonyl chloride (39 mg, 180 μ mol) at ambient temperatures, stirred for 1 h, treated with phenylsulfonyl chloride (23 μ L, 180 μ mol) stirred
 15 for an additional hour at ambient temperatures, treated with (1R)-1-phenyl-1-ethanamine (1.6 mmol, 206 μ L), heated to 100°C for 2 h, cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The extracts are combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated
 20 in vacuo. The resultant residue is purified by reverse phase preparative HPLC to give the title product, M+H 465, retention time 3.89 min.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

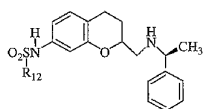
EXAMPLES 33-34**Preparation of [(IR)-1-(Phenethylaminomethyl)chroman-7-yl]arylsulfonamide**

5



Using essentially the same procedure described in Example 32 hereinabove and substituting the appropriate arylsulfonamide, the compounds shown in Table III are obtained and identified by mass spectral and HPLC analyses (LCMS).

10

Table III

15

Example Number	R12	LCMS ¹	
		(M+H)	min.
33	6-chloroimidazol[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl	503	3.88
34	5-bromo-2-thienyl	509	4.26
35	2-(acetylamino)-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl	501	3.48
36	5-chloro-3-methyl-1-benzothien-2-yl	527	4.86
37	4-methylphenyl	437	2.07

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table III, cont'd

Example Number	R12	LCMS ⁵	
		(M+H)	min.
38	4-chlorophenyl	457	2.06
39	4-methoxyphenyl	453	2.14
40	4-trifluoromethoxyphenyl	507	2.21
41	1-naphthyl	473	2.16
42	5-chlorothien-2-yl	463	2.14
43	4-trifluoromethylphenyl	491	2.20
44	4-aminophenyl	--	--

5 ⁵LCMS conditions: Hewlett Packard 1100 MSD; Primesphere C18 2.0 mm x 150 mm, 5 μ ; column at 35°C, 2 μ L injection; Solvent A: 0.1% HCOOH/water; Solvent B: 0.1% HCOOH/acetonitrile; Gradient: Time 0 min.: 0% B; 8.5 min.: 100% B; 8.6 min: 0% B; Equilibration: 4 min, 20% B;

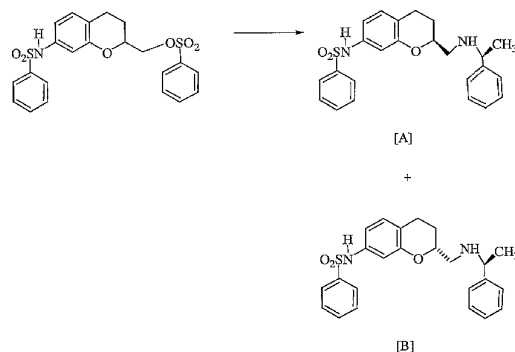
10 Flow rate 0.5 mL/min; Detection: 254 nm DAD; API-ES Scanning Mode Positive 100-1000; Fragmentor 80 mV.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 45

Preparation of N-[(2R)-2-({[(1R)-1-Phenylethyl]amino}methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]phenylsulfonamide [A] and N[(2S)-2-({[(1R)-1-Phenylethyl]amino}methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]phenylsulfonamide [B]



10 A solution of {7-[(phenylsulfonyl)amino]-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl benzenesulfonate (0.64 g, 1.3 mmol) and (1R)-1-phenyl-1-ethanamine (1.0 mL, 7.8 mmol) in pyridine is stirred at 100°C for 1 h, cooled to ambient temperatures, diluted with water and extracted

15 with dichloromethane. The extracts are combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the free base as a mixture of two diastereomers. Separation of the diastereomers by flash chromatography (silica gel, 1:1 ethyl acetate:chloroform) affords the

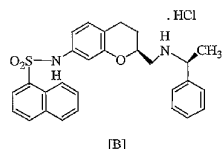
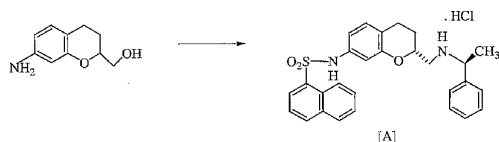
20 title compound [A] (78 mg, 28% yield) as a clear oil, M+H 423 and the title compound [B] (73 mg, 27% yield) as a clear oil, M+H 423.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 46

Preparation of N-[(2R)-2-([(1R)-1-phenylethyl]amino)-
 5 methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-
 sulfonamide Hydrochloride [A] and N-[(2S)-2-([(1R)-1-
 phenylethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-
 yl]naphthalene-1-sulfonamide Hydrochloride [B]



10

A solution of (7-amino-3,4-dihydro-2H-chromen-2-
 yl)methanol (3.1g; 14 mmol) and pyridine (5.7 mL; 70
 mmol) in dichloroethane is treated with 1-naphthalene-
 15 sulfonyl chloride (7.1 mL; 15.4 mmol) at ambient
 temperature for 2 h, treated with pyridine (5.7 mL; 70
 mmol) and benzenesulfonyl chloride (7.1 mL; 56 mmol),
 stirred at 60°C for 2 h, poured into dilute aqueous HCl
 and extracted with ethyl acetate. The extracts are
 20 combined, washed successively with dilute aqueous HCl,
 saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried
 over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resultant oily
 residue is treated with (1R)-1-phenyl-1-ethanamine,

WO 03/029238

PCT/US02/30955

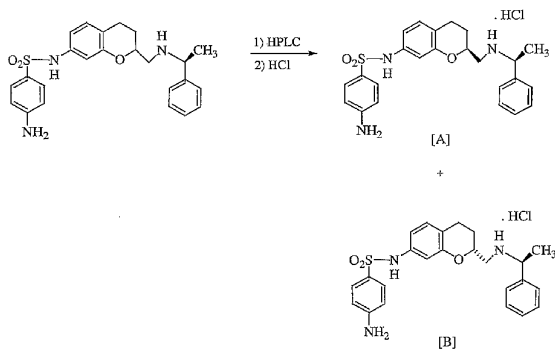
stirred at 100°C for 2 h, cooled to ambient temperature and partitioned between water and dichloromethane. The organic phase is separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the free base as a mixture of two diastereomers. Separation of the diastereomers was achieved by preparative chiral HPLC on Chiralpak AS (25 x 2 cm), 1:1 hexane:ethanol, 12 mL/min to afford the free base of the title compound [A] (2.03 g; 61% yield) as a clear oil and the free base of the title compound [B] (1.87 g; 56.6% yield) as a clear oil. Treatment of each sample with an ethereal solution of hydrogen chloride afforded the title hydrochloride salt [A] as an off-white amorphous powder, mp 230°C dec, M+H 473 and the title hydrochloride salt [B] as an off-white amorphous powder, mp 240°C dec, M+H 473.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 47

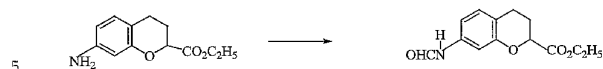
Preparation of 4-Amino-N-[(2R)-2-([(1R)-1-phenylethylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide Hydrochloride [A] and 4-Amino-N-[(2S)-2-([(1R)-1-phenylethylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide Hydrochloride [B]



Using essentially the same separation and hydrochloride salt formation procedures as described in Example 46 hereinabove and employing the racemic compound of Example 44, the title product [A] is obtained as an off-white amorphous powder, mp 208°C, M+H 438 and title product [B] as an off-white amorphous powder, 210°C, M+H 438.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

EXAMPLE 48**Preparation of Ethyl 7-(Formylamino)chroman-2-carboxylate**

Mixed anhydride is prepared by stirring 1.25 equivalents of formic acid and 1 equivalent of acetic anhydride at 60°C for 2 h. A solution of ethyl 7-amino-2-chromancarboxylate (1.25g; 5.6 mmol) in THF is treated with triethylamine (0.78 mL; 5.6 mmol) and the previously prepared mixed anhydride (1.6 mL), stirred at ambient temperature for 1 h, poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with ethyl ether. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a straw colored oil (1.4 g; 100%), identified by NMR spectral analysis.

20

EXAMPLE 49**Preparation of [7-(Methylamino)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol**

A solution of ethyl 7-(formylamino)chroman-2-carboxylate (1.54 g; 6.00 mmol) in anhydrous THF, under nitrogen, is treated dropwise with a 1 M solution of lithium aluminum hydride in THF (30 mL; 30 mmol), stirred at ambient temperature for 4 h, quenched with a 10% solution of water in THF, with cooling as necessary to

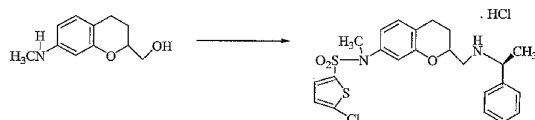
WO 03/029238

PCT/US02/30955

maintain room temperature, poured into water and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a straw colored oil (1.13 g; 98% yield), identified by NMR spectral analysis.

EXAMPLE 50

Preparation of 5-Chloro-N-methyl-N-[2-([(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]thiophene-2-sulfonamide Hydrochloride



A solution of [7-(methylamino)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanol (386 mg; 2.00 mmol) and pyridine (0.8 mL; 10 mmol) in dichloroethane is treated with 5-chlorothiophene-2-sulfonyl chloride (477 mg, 2.2 mmol), stirred at ambient temperature for 1 h, treated with pyridine (0.8 mL; 10 mmol) and benzenesulfonyl chloride (1.0 mL; 8 mmol), heated at 60°C with stirring for 2 h, poured into water and extracted with ethyl ether. The combined extracts are washed successively with dilute aqueous HCl and saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is treated with (1R)-1-phenyl-1-ethanamine (2.6 mL; 20 mmol) at 100°C with stirring for 2h, cooled to ambient temperature, poured into water and extracted with ethyl ether. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resultant residue is purified by column

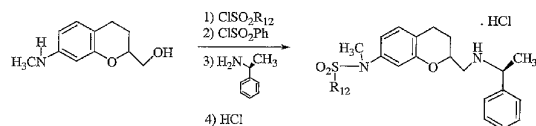
WO 03/029238

PCT/US02/30955

chromatography (silica gel, 1% methanol in methylene chloride) to afford the free base of the title product as a clear oil (525 mg, 55% yield). Treatment with an ethereal solution of HCl gives the title product as a white crystalline powder, mp 236°C, identified by NMR and mass spectral analyses.

EXAMPLES 51-56

- 10 **Preparation of N-[2-([(1R)-1-phenethylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]arylsulfonamide HCl**



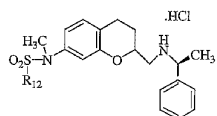
- 15 Using essentially the same procedure described in Example 50 hereinabove and employing the appropriate arylsulfonyl chloride, the compounds shown in Table IV are obtained and identified by NMR and mass spectral analyses.

20

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table IV



5

Example Number	R12	mp °C
51	2-bromophenyl	199-201
52	4-fluorophenyl	208-210
53	4-chlorophenyl	198-201
54	3,4-dimethoxyphenyl	229-230
55	1-naphthyl	245-246
56	4-aminophenyl	200° dec

EXAMPLE 57**10 Comparative Evaluation of 5-HT6 Binding Affinity of Test Compounds**

The affinity of test compounds for the serotonin 5-HT6 receptor is evaluated in the following manner.

15 Cultured Hela cells expressing human cloned 5-HT6 receptors are harvested and centrifuged at low speed (1,000 x g) for 10.0 min to remove the culture media. The harvested cells are suspended in half volume of fresh physiological phosphate buffered saline solution and

20 recentrifuged at the same speed. This operation is repeated. The collected cells are then homogenized in ten volumes of 50 mM Tris.HCl (pH 7.4) and 0.5 mM EDTA. The

WO 03/029238

PCT/US02/30955

homogenate is centrifuged at 40,000 x g for 30.0 min and the precipitate is collected. The obtained pellet is resuspended in 10 volumes of Tris.HCl buffer and recentrifuged at the same speed. The final pellet is
5 suspended in a small volume of Tris.HCl buffer and the tissue protein content is determined in aliquots of 10-25 μ l volumes. Bovine Serum Albumin is used as the standard in the protein determination according to the method described in Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265
10 (1951). The volume of the suspended cell membranes is adjusted to give a tissue protein concentration of 1.0 mg/ml of suspension. The prepared membrane suspension (10 times concentrated) is aliquoted in 1.0 ml volumes and stored at -70° C until used in subsequent binding
15 experiments.

Binding experiments are performed in a 96 well microtiter plate format, in a total volume of 200 μ l. To each well is added the following mixture: 80.0 μ l of
incubation buffer made in 50 mM Tris.HCl buffer (pH 7.4)
20 containing 10.0 mM $MgCl_2$ and 0.5 mM EDTA and 20 μ l of [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, available from Amersham Life Science), 3.0 nM. The dissociation constant, K_d of the [³H]LSD at the human serotonin 5-HT₆ receptor is 2.9 nM, as determined by saturation binding with increasing
25 concentrations of [³H]LSD. The reaction is initiated by the final addition of 100.0 μ l of tissue suspension. Nonspecific binding is measured in the presence of 10.0 μ M methiothepin. The test compounds are added in 20.0 μ l volume.

30 The reaction is allowed to proceed in the dark for 120 min at room temperature, at which time, the bound ligand-receptor complex is filtered off on a 96 well unfilter with a Packard Filtermate® 196 Harvester. The bound complex caught on the filter disk is allowed to air
35 dry and the radioactivity is measured in a Packard

WO 03/029238

PCT/US02/30955

TopCount[®] equipped with six photomultiplier detectors, after the addition of 40.0 μ l Microscint[®]-20 scintillant to each shallow well. The unifier plate is heat-sealed and counted in a PackardTopCount[®] with a tritium efficiency of 31.0%.

Specific binding to the 5-HT₆ receptor is defined as the total radioactivity bound less the amount bound in the presence of 10.0 μ M unlabeled methiothepin. Binding in the presence of varying concentrations of test compound is expressed as a percentage of specific binding in the absence of test compound. The results are plotted as log % bound versus log concentration of test compound. Nonlinear regression analysis of data points with a computer assisted program Prism[®] yielded both the IC₅₀ and the K_i values of test compounds with 95% confidence limits. A linear regression line of data points is plotted, from which the IC₅₀ value is determined and the K_i value is determined based upon the following equation:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$$

where L is the concentration of the radioactive ligand used and K_d is the dissociation constant of the ligand for the receptor, both expressed in nM.

Using this assay, the following K_i values are determined and compared to those values obtained by representative compounds known to demonstrate binding to the 5-HT₆ receptor. The data are shown in Table V, below.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table V

Test Compound (Ex. No.)	5-HT ₆ Binding K _i (nM)
5	5
6	4
7	2
8	2
9	2
10	1
11	2
12	5
13	7
14	10
15	17
16	5
17	84
18	41
19	16
20	6
21	8
22	3
23	35
24	72
25	26
26	9
27	7
28	5
29	39
30	49
31	11
32	5
33	3
34	5

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table V (cont'd)

Test Compound (Ex. No.)	5-HT ₆ Binding K _i (nM)
35	7
36	45
37	16
38	5
39	10
40	11
41	4
42	2
43	6
44	1
45A	1
45B	17
46A	37
46B	2
49A	1
49B	11
50	1
51	3
52	7
53	5
54	11
55	4
56	4
Comparative Examples	5-HT ₆ Binding K _i (nM)
Clozapine	6.0
Loxapine	41.4
Bromocriptine	23.0
Methiothepin	8.3

WO 03/029238

PCT/US02/30955

Table V (cont'd)

<u>Comparative Examples</u>	<u>5-HT₆ Binding K_i (nM)</u>
Mianserin	44.2
Olanzapine	19.5

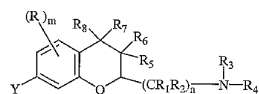
As can be seen from the results set forth above, the compounds of the present invention have a high degree of 5 affinity for the 5-HT₆ receptor.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

What is claimed is:

1. A compound of formula I



(I)

5

wherein

- Y is $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ or $\text{NR}_{11}\text{ZR}_{12}$;
 Z is SO_2 , CONH or CSNH ;
 10 R is halogen, CN , OR_{13} , CO_2R_{14} , $\text{CONR}_{15}\text{R}_{16}$, SO_xR_{17} , or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, phenyl or heteroaryl group each optionally substituted;
 15 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 and R_{11} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group;
 R_3 and R_4 are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or heterocyclylalkyl group each optionally substituted or R_3 and R_4 may be taken together with the atom to which they are attached
 20 to represent a 3-to 10-membered optionally substituted mono- or bicyclic ring system optionally containing one or two additional heteroatoms selected from N, O or S with the proviso that when R_{13} is an optionally substituted
 25 C_1 - C_6 alkyl or aryl group then R_3 and R_4 must be other than an optionally substituted C_3 - C_6 cycloalkyl or cycloheteroalkyl group;
 m is 0 or an integer of 1, 2 or 3;
 n is an integer of 1, 2, 3 or 4;
 30 x is 0 or an integer of 1 or 2;

WO 03/029238

PCT/US02/30955

R_9 and R_{10} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_{11} and R_{12} are each independently a C_1 - C_6 alkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_{13} is H, CO_2R_{13} or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted;
 R_{14} and R_{15} are each independently H or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted; and
 R_{16} and R_{17} are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_6 alkyl group; or
 the stereoisomers thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein Y is $NR_{11}ZR_{12}$.

3. A compound according to claim 2 wherein Z is SO_2 .

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R_9 and R_{12} are each independently an aryl or heteroaryl group each optionally substituted.

5. A compound according to claim 4 in which R_{10} and R_{12} are each selected from optionally substituted phenyl or naphthyl or optionally substituted thienyl, thiazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, benzothiophene or benzoxadiazolyl, said optional substituent(s) being selected from one or more of the following, the same or

WO 03/029238

PCT/US02/30955

different: C₁-C₆ alkyl, halo, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkanoylamino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or amino.

5 6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein n is 1 and m is 0.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R₃ is H and R₄ is a C₁-C₆ alkyl group optionally substituted with hydroxy group or a cycloheteroalkyl, aryl or heteroaryl group each optionally substituted.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R₄, R₅, R₆ or R₇ are each independently selected from H.

9. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

N-{2-[(3-Hydroxy-propylamino)-methyl]-chroman-7-yl}-benzenesulfonamide;
 N-{2-[(3-methoxybenzyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
 25 N-{2-[(3-butoxypropyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
 N-{2-[(benzylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl}benzenesulfonamide;
 N-{2-[(3-phenoxypropyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
 30 N-[2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;
 N-{2-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)benzenesulfonamide;

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- N-(2-([pyridin-3-ylmethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 5 N-(2-([1S]-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([pyridin-4-ylmethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([1R]-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 10 N-(2-([1,2-diphenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([2-hydroxy-1,1-dimethylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 15 N-(2-[(isopropylamino)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([1-methyl-3-phenylpropyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([1,5-dimethylhexyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 20 N-(2-([1R]-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 25 N-(2-[(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)methyl]-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- 30 N-(2-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([1R]-1-cyclohexylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
- N-(2-([3-hydroxypropyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-2-sulfonamide;
- 35

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- N-[2-({[(3-hydroxypropyl)amino]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-4-methoxybenzenesulfonamide;
4-fluoro-N-[2-({[(3-hydroxypropyl)amino]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
5 4-chloro-N-[2-({[(3-hydroxypropyl)amino]methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide;
6-chloro-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonamide;
10 5-bromo-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-2-thiophenesulfonamide;
N-[4-methyl-5-({[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]amino)sulfonyl]-1,3-thiazol-2-yl]acetamide;
15 5-chloro-3-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide;
20 N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
25 4-chloro-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-methoxy-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
30 N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]-4-(trifluoromethoxy)benzenesulfonamide;
N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
5-chloro-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]thiophene-2-sulfonamide;
35

WO 03/029238

PCT/US02/30955

N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide;
5-chloro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]thiophene-2-sulfonamide;
5 4-amino-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
2-bromo-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
10 4-fluoro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-chloro-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
15 3,4-dimethoxy-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
20 4-amino-N-methyl-N-[2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
N-[(2R)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
N-[(2S)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]naphthalene-1-sulfonamide;
30 4-amino-N-[(2R)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
4-amino-N-[(2S)-2-({[(1R)-1-phenylethyl]amino)methyl}-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl]benzenesulfonamide;
the stereoisomers thereof; and
the pharmaceutically acceptable salts thereof.

35

WO 03/029238

PCT/US02/30955

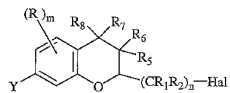
10. A method for the treatment of a disorder of the central nervous system related to or affected by the 5-HT₆ receptor in a patient in need thereof which comprises providing to said patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 9 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. The method according to claim 10 wherein said disorder is a motor disorder, anxiety disorder or cognitive disorder.
12. A method according to claim 10 wherein said disorder is schizophrenia or depression.
13. A method according to claim 11 wherein said disorder is Alzheimer's disease or Parkinson's disease.
14. A method according to claim 11 wherein said disorder is attention deficit disorder.
15. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 9 or a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 03/029238

PCT/US02/30955

16. A process for the preparation of a
 5 compound of formula I as defined in claim 1, which process
 comprises one of the following:

a) reacting a compound of formula XIII



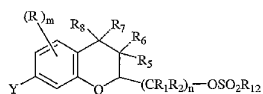
(XIII)

10

wherein Y, m, n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined
 in claim 1 and Hal is Cl, Br or I with an amine, HNR₃R₄,
 to give the desired product of formula I; or

15

b) reacting a compound of formula IIIa



(IIIa)

20

wherein Y, m, n, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined
 in claim 1 and OSO₂R₂₀ is an organic sulphonyl leaving
 group where R₂₀ is an organic moiety (e.g., OZR₁₃, as defined
 herein, especially phenylsulphonyloxy or tosyloxy) with an
 25 amine, HNR₃R₄, or

WO 03/029238

PCT/US02/30955

- c) isolating a stereoisomeric form of a compound of formula (I) from a mixture thereof; or
- 5 d) converting a basic compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt thereof

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02/30955		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D311/58 C07D407/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/35 //((C07D407/12,319:00,311:00), (C07D405/12,311:00,213:00),(C07D413/12,311:00,271:00)), 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 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, 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.	
X	WO 99 32475 A (BAYER AG) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1,7,12 ---	1
X	US 5 663 194 A (MEWSHAW RICHARD E) 2 September 1997 (1997-09-02) claims 1,6,9 --- ---	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (be specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 February 2003	04/03/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2240; Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Goss, I	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D417/12, 311:00, 277:00)		International Application No. PCT/US 02/30955
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)		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MEWSHAW R E ET AL: "New Generation Dopaminergic Agents. 1. Discovery of a Novel Scaffold Which Embraces the D2 Agonist Pharmacophore. Structure-Activity Relationship of a Series of 2-(Aminomethyl)chromans" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 26, 1997, pages 4235-4256, XP002155829 ISSN: 0022-2623 page 4239 -page 4242; tables 6,7 --- -/--	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2003		Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Palamlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Goss, I

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/30955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FRANK G. BOESS, CLAUD RIEMER, MICHAEL BÖS, JANE BENTLEY, ANNE BOURSON, AND ANDREW J. SLEIGHT : "The 5-Hydroxytryptamine 6 Receptor-selective radioligand [³ H]Ro 63-0563 Labels 5-Hydroxytryptamine Receptor Binding Sites in Rat and Porcine Striatum" MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 54, 1998, pages 577-583, XP002231183 the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/30955
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 10 to 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/30955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9932475	A	01-07-1999	AU 751015 B2 08-08-2002
		AU 1418399 A	12-07-1999
		CA 2314925 A1	01-07-1999
		EP 1054881 A1	29-11-2000
		JP 2001526281 T	18-12-2001
		WO 9932475 A1	01-07-1999
		ZA 9810489 A	20-05-1999
US 5663194	A	02-09-1997	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	

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

(72)発明者 リン・パディラ・グリーンブラット

アメリカ合衆国 0 8 5 3 0 ニュージャージー州ランバートビル、ノースフィールド・コート 2 番

(72)発明者 マイケル・ジェラード・ケリー

アメリカ合衆国 9 1 3 6 0 カリフォルニア州サウザンド・オークス、サンドバル・プレイス 7 9 0 番

F ターム(参考) 4C062 FF65

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA08 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA66 ZC02 ZC39